UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE MEDICINA

ADRIANA DE FREITAS TORRES

Avaliação da cardiotoxicidade subclínica em sobreviventes ao câncer de mama expostas ao tratamento com antraciclina e/ou trastuzumabe

São Paulo
2024

ADRIANA DE FREITAS TORRES

Avaliação da cardiotoxicidade subclínica em sobreviventes ao câncer de mama expostas ao tratamento com antraciclina e/ou trastuzumabe

Versão Original

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

Programa: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Roberto Kalil Filho

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Dantas Tavares de Melo

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Torres, Adriana de Freitas
Avaliação da cardiotoxicidade subclínica em sobreviventes ao câncer de mama expostos ao tratamento com antraciclina e/ou trastuzumabe / Adriana de Freitas Torres; Roberto Kalil Filho, orientador; Marcelo Dantas Tavares de Melo, coorientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Neoplasias da mama 2.Cardiotoxicidade 3.Ecocardiografia 4.Deformação longitudinal global 5.Trabalho miocárdico 6.Antraciclina 7.Trastuzumabe I.Kalil Filho, Roberto, orient. II.Melo, Marcelo Dantas Tavares de, coorient. III.Título

USP/FM/DBD-463/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Às pacientes que, no processo terapêutico do câncer de mama, são expostas a tratamentos com potencial cardiotóxico. Que o conhecimento adquirido contribua para uma melhor assistência.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me conduziu e fortaleceu durante todos os momentos desta jornada. Sem Ele, não teria conseguido.

À minha Família, meu alicerce, por todo o apoio e motivação para seguir em frente neste propósito. Como também, a compreensão pelas minhas ausências.

Ao Prof. Dr. Roberto Kalil Filho, pelas sábias orientações.

Ao Prof. Dr. Marcelo Dantas Tavares de Melo, pelos ensinamentos e auxílio em todas as fases do processo de construção da pesquisa.

À Ricardo André Medeiros Negreiros, aluno de iniciação científica, pela colaboração e dedicação na execução da pesquisa.

Às pacientes, voluntárias neste processo de busca por um melhor conhecimento.

Aos membros administrativos, clínicos e colaboradores do Centro Paraibano de Oncologia – Grupo Oncoclínicas e da Clinc-Clínica Integrada de Cardiologia, que acolheram a pesquisa, tornando-a viável.

Aos professores que participaram da banca de qualificação Dr. Antônio Augusto Barbosa, Drª. Isabela Bispo e a Drª. Cristina Bittar, cujas sugestões foram importantes no aprimoramento da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Eduardo Sérgio Soares de Sousa, que durante sua gestão à frente do Centro de Ciências Médicas-UFPB, promoveu a parceria com a Universidade de São Paulo para o desenvolvimento do DINTER.

À colega de doutorado e amiga, Juliana Fagundes, que com generosidade, colaborou na convocação das pacientes voluntárias da pesquisa e sempre me estimulou.

À Profª. Drª. Ana Hermínia Andrade e a Profª.Tyna Lane Jacob pelo suporte com a estatística e a língua inglesa, respectivamente.

Aos professores da pós-graduação, pelos conhecimentos transmitidos.

Aos colegas do DINTER, companheiros desta caminhada de crescimento científico.

Aos funcionários da pós-graduação, pelo acolhimento e prontidão em auxiliar, tornando esta fase mais fácil.

Enfim, a todos que participaram de forma direta ou indireta.

Eterna gratidão.

“Sê forte e, corajosamente, mete mãos à obra! Não temas nada e não te amedrontes; pois o Senhor Deus, o meu Deus, estará contigo; ele não te desamparará, nem te abandonará até que tenhas acabado tudo o que se deve fazer para o serviço...”
I Crônicas 28:20.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptado de *International Comittes of Medical Journals Editors* (Vancouver);

Apresentação: *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver)* / *Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

Abreviaturas: abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

RESUMO

Torres AF. Avaliação da cardiotoxicidade subclínica em sobreviventes ao câncer de mama expostos ao tratamento com antraciclina e/ou trastuzumabe [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: Doenças cardiovasculares aparecem como uma das principais causas de morbimortalidade no grupo de sobreviventes do câncer de mama. A disfunção ventricular esquerda subclínica destaca-se como uma das complicações cardíacas associadas ao tratamento com a antraciclina e o trastuzumabe. O estudo tem como objetivo primário avaliar as alterações do trabalho miocárdico em mulheres sobreviventes do câncer de mama, submetidas ao tratamento quimioterápico contendo antraciclina e/ou trastuzumabe há um período de tempo entre um e cinco anos. **Métodos**: Trata-se de um estudo piloto, observacional e transversal, onde 89 sobreviventes do câncer de mama foram rastreadas, através do ecocardiograma com *strain* e do estudo do trabalho miocárdico. Cardiotoxicidade subclínica foi definida como a presença de FEVE acima de 50% associada, por estar ausente o SLG basal, a constatação de um valor absoluto do SLG menor que 17%. A amostra foi descrita em sua totalidade, como também por grupo de acordo com o protocolo quimioterápico grupo e segundo presença ou ausência de cardiotoxicidade subclínica. Na comparação dos grupos, foram utilizados o teste qui-quadrado e o teste exato Fisher. Foram aplicados testes estatísticos para avaliar a correlação entre as principais variáveis quantitativas do estudo e modelos de regressão linear. **Resultados**: Analisadas 89 mulheres, com a idade mediana igual a 55 anos. A incidência de cardiotoxicidade subclínica na amostra de mulheres tratadas com antraciclina ou trastuzumabe foi de 15%. Ao comparar os grupos segundo o protocolo quimioterápico não houve diferença significativa quanto aos valores do *strain* longitudinal global e dos parâmetros do trabalho miocárdico. Ao analisar o trabalho cardíaco pelo critério presença ou ausência de cardiotoxicidade obteve-se diferença estatística. O grupo com cardiotoxicidade subclínica apresentou uma mediana menor do GWI 1651mmHg (IQR=194) vs 2.242,50mmHg (IQR=636,75) p<0,001, do GCW 1.995mmHg (IQR=291) vs 2.445,50mmHg (IQR=634,50) p<0,001 e da GWE 88% (IQR=6) vs 94% (IQR=4,25) p<0,001. Diferentemente, o trabalho miocárdico não efetivo GWW mostrou-se aumentado no grupo com cardiotoxicidade 293mmHg (IQR=140) versus 139,50mmHg (IQR=118,25) p<0,001. Observou-se que, na amostra, a cada percentual a mais do SLG as médias do GWI, do GCW e da GWE diminuem e a média do GWW aumenta. **Conclusão**: Os achados apontam para o benefício do seguimento mais prolongado e da avaliação não invasiva do MW, seja na caracterização mais detalhada da remodelação cardíaca ou na detecção precoce da cardiotoxicidade.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Cardiotoxicidade. Ecocardiografia. Deformação longitudinal global. Trabalho miocárdico. Antraciclina. Trastuzumabe.

ABSTRACT

Torres AF. Assessment of subclinical cardiotoxicity in breast cancer survivors treated with anthracycline and/or trastuzumab [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

Introduction: Cardiovascular disease is one of the leading causes of morbidity and mortality in breast cancer survivors. Subclinical left ventricular dysfunction is common cardiac complications following the administration of drugs such as anthracycline and trastuzumab. The primary objective of the study is to evaluate changes in cardiac function in female breast cancer survivors, treated with anthracycline and/or trastuzumab and who had completed treatment between one to five years previously. **Methods**: This is a cross-sectional, observational, pilot study in which 89 breast cancer survivors were screened using echocardiography with strain and myocardial work calculation. Subclinical CTX was defined as an LVEF greater than 50%, and, in the absence of an initial examination, as an absolute GLS value below 17%. The sample was described in its entirety, as well as by group according to the chemotherapy protocol and by the presence or absence of subclinical cardiotoxicity. The chi-square test and Fisher's exact test were used to compare the groups. Statistical tests were applied to assess the correlation between the main quantitative variables of the study and linear regression models. **Results:** Study participants comprised 89 women, with a median age of 55 years. The incidence of subclinical cardiotoxicity in the sample of women treated with anthracycline and/or trastuzumab was 15%. When comparing the groups according to the chemotherapy protocol, there was not significant difference in the values of global longitudinal strain and myocardial work parameters. However, when analyzing myocardial work based on the presence or absence of cardiotoxicity, a statistical difference was observed. The group with subclinical cardiotoxicity had a lower median GWI of 1,651 mmHg (IQR=194) compared to 2,242.50 mmHg (IQR=636.75) $p<0.001$, a lower GCW of 1,995 mmHg (IQR=291) compared to 2,445.50 mmHg (IQR=634.50) $p<0.001$ and a lower GWE of 88% (IQR=6) compared to 94% (IQR=4.25) $p<0.001$. Conversely, wasted myocardial work GWW was increased in the cardiotoxicity group, with values of 293 mmHg (IQR=140) versus 139.50 mmHg (IQR=118.25) $p<0.001$. It was observed that, in the sample, for each additional percentage of SLG, the averages of GWI, GCW, and GWE decreased, while the average of GWW increased. **Conclusion:** Breast cancer survivors treated with anthracycline, with or without trastuzumab, exhibited a risk of subclinical cardiotoxicity 1–5 years after exposure. The findings indicate the benefit of prolonged follow-up and non-invasive assessment of myocardial work, whether for a more detailed characterization of cardiac remodeling or for the early detection of cardiotoxicity.

Keywords: Breast neoplasms. Cardiotoxicity. Echocardiography. Global longitudinal strain. Myocardial work. Anthracycline. Trastuzumab.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema da cardiotoxicidade induzida pela antraciclina	**21**
Figura 2 -	Associação entre fatores de risco para doença cardiovascular e câncer de mama	**24**
Figura 3 -	Alça de pressão-deformação com tempo de evento valvular e o ciclo cardíaco	**29**
Figura 4-	Ecocardiograma com strain em mulher pós-quimioterapia	**39**
Figura 5 -	Mapa polar	**40**
Figura 6-	Análise do trabalho miocárdico	**41**
Figura 7 -	Fluxograma do estudo	**42**
Figura 8 -	Fluxo da execução da pesquisa	**44**
Figura 9 -	Dispersão e coeficiente de correlação linear de Pearson entre variáveis na amostra total	**54**
Figura 10 -	Curva ROC	**56**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Valores normais dos índices do trabalho miocárdico no sexo feminino de acordo com estudo EACVI NORRE	**29**
Quadro 2 -	Protocolos quimioterápicos	**37**
Quadro 3 -	Variáveis do ecocardiograma	**38**
Quadro 4 -	Estudos envolvendo a avaliação do trabalho miocárdico em sobreviventes do câncer de mama tratadas com antraciclina e ou trastuzumabe	**67**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características gerais das 89 mulheres estudadas	**46**
Tabela 2 -	Características relacionadas ao tratamento oncológico e cardiotoxicidade das 89 mulheres estudadas	**47**
Tabela 3 -	Características clínicas e cardiotoxicidade para o total da amostra e por grupos	**49**
Tabela 4 -	Características ecográficas para o total da amostra e por grupos	**50**
Tabela 5 -	Características gerais para o total da amostra e por cardiotoxicidade subclínica.	**51**
Tabela 6 -	Características ecográficas para o total da amostra e por cardiotoxicidade subclínica	**53**
Tabela 7 -	Coeficiente de correlação linear de Pearson entre variáveis e os respectivos p-valores dos testes para o total da amostra.	**55**
Tabela 8 -	Resumo da aplicação do modelo de regressão logística cardiotoxicidade	**55**
Tabela 9 -	Modelos de regressão normal linear.	**57**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio Esquerdo
ANT	Antraciclina
APD	Alça de Pressão-Deformação
AUC	Área Embaixo da Curva
BNP	Peptídeo Natriurético Tipo B
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
Ca^{2+}	Íons de Cálcio
CM	Câncer de Mama
CTX	Cardiotoxicidade
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DVTC	Disfunção Ventricular Relacionada a Terapia do Câncer
ECOG	*Eastern Cooperative Oncologic Group*
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
ESTRO	Sociedade Europeia de Radio-Oncologia
EUA	Estados Unidos da América
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
GWC	Trabalho Construtivo Global do Miocárdio
GWE	Eficiência Global do Trabalho Miocárdico
GWI	Índice Global do Trabalho Miocárdico
GWW	Trabalho Desperdiçado Global do Miocárdio

Gy	*Gray*
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HER-2	Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IA	Inibidor de Aromatase
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de Massa Corpórea.
IQR	Intervalo Interquartil
MW	Trabalho Miocárdico
NT-proBNT	Fragmento N-terminal do Peptídeo Natriurético Tipo B
PAS	Pressão Arterial Sistólica
OMS	Organização Mundial de Saúde
QT	Quimioterapia
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
RT	Radioterapia
SLG	*Strain* Longitudinal Global
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
T-DM1	Trastuzumabe Entansina
TMX	Tamoxifeno
TOP	Topoisomerase
TX	Tumor Primário não Avaliável
TZB	Trastuzumabe

VE Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 18

1.1 Cardiotoxicidade 19

1.1.1 Cardiotoxicidade por Antraciclinas ***20***

1.1.2 Cardiotoxicidade por Trastuzumabe ***22***

1.1.3 Fatores de risco para cardiotoxicidade ***23***

1.1.4 O diagnóstico da cardiotoxicidade em pacientes oncológicos ***24***

1.1.5 O ecocardiograma no diagnóstico da disfunção ventricular relacionada a terapia do câncer ***25***

1.1.6 Monitorização dos sobreviventes ***30***

1.2 Justificativa 31

2. OBJETIVOS 33

2.1 Primário 33

2.2 Secundários 33

3. MÉTODOS 34

3.1 Desenho e local do estudo 34

3.2 População do estudo 34

3.3 Amostra 34

3.3.1 Critérios de seleção dos pacientes ***35***

3.3.1.1 Critérios de inclusão 35

3.3.1.2 Critérios de exclusão 35

3.4 Variáveis 35

3.5 Instrumentos de avaliação da função cardíaca, coleta de dados e limitações da coleta 38

3.6 Processamento e análise dos dados 42

3.7 Aspectos éticos 43

4. RESULTADOS 44

4.1 Características da amostra total 45

4.2 Comparação dos grupos segundo o esquema quimioterápico 48

4.3 Comparação dos grupos segundo a presença e a ausência da cardiotoxicidade subclínica 50

4.4 Correlação de linearidade entre a variáveis e modelos de regressão linear 53

5. DISCUSSÃO 58

6. LIMITAÇÕES 68
7. CONCLUSÃO 69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 70
APÊNDICES 79
ANEXOS 82

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é considerado um problema de saúde pública, devido a sua elevada incidência e mortalidade. Nos Estados Unidos da América (EUA), estimam-se 310.720 novos casos de câncer invasivo da mama em mulheres e 42.780 mortes decorrentes do CM, para 2024(1). No Brasil, esta é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres, excluindo as neoplasias de pele do tipo não melanoma, com uma estimativa de 71.730 novos casos de câncer de mama, para o ano de 2023(2).

As taxas de incidência do câncer de mama feminino têm aumentado globalmente. Entretanto, observa-se uma redução da mortalidade nos países desenvolvidos. Nos EUA, a taxa de mortalidade diminuiu 1% ao ano entre 2012 e 2021. A diminuição da mortalidade e o aumento da sobrevida são atribuídos a uma detecção mais precoce, a melhor conscientização sobre a doença e a um tratamento mais efetivo(1,3). A sobrevida das mulheres diagnosticadas com câncer de mama invasivo em 5 e 10 anos, é superior a 91% e 85%, respectivamente(1).

Nos EUA, existem mais de 4 milhões de mulheres sobreviventes do câncer de mama(4). As sobreviventes são alvos da vigilância periódica em busca de sinais de recidiva local ou sistêmica, mas também da pesquisa de efeitos adversos do tratamento. O arsenal terapêutico usado no tratamento do câncer de mama, incluindo a quimioterapia, a radioterapia e terapia alvo, pode desencadear danos cardíacos precoces, tardios ou agravar doenças cardiovasculares preexistentes relacionadas aos fatores de risco tradicionais(4–6).

O risco de mortalidade atribuível a doença cardiovascular (DCV) é maior em sobreviventes do câncer de mama, que em mulheres sem história de câncer de mama(7). Afifi et al. acompanhando 754.270 mulheres com diagnóstico de câncer de mama durante um período de 10 anos, identificaram que doenças cardíacas foram as causas mais comuns de óbito não relacionadas ao câncer em todo o período de seguimento(8). Este risco torna-se mais evidente, geralmente, sete anos após o diagnóstico, reforçando a necessidade de estratégias que visem o reconhecimento dos fatores de risco, o diagnóstico precoce e o tratamento da DCV(7).

1.1 Cardiotoxicidade

O termo cardiotoxicidade (CTX) foi usado inicialmente, em 1946, para relatar os efeitos tóxicos cardíacos decorrentes do uso de anestésicos locais, diuréticos e digitálicos. Posteriormente, foi ampliado para descrever as complicações cardíacas associadas ao uso de drogas usadas no tratamento do câncer, merecendo destaque os antracíclicos e, mais recentemente, o trastuzumabe (TZB)(9).

O significado clínico da cardiotoxicidade está crescendo com o aumento da sobrevida do câncer(10). A probabilidade de cardiotoxicidade aumenta na vigência de um ou mais dos fatores: extremos de idade, dose cumulativa maior, antecedente de comorbidades cardiovasculares, administração concomitante de quimioterápicos e anticorpos monoclonais ou irradiação mediastinal, além da predisposição genética(7,10,11)

A cardiotoxicidade pode ser constatada pela identificação de uma alteração cardiovascular nova diagnosticada durante ou após o tratamento oncológico, seja por manifestação clínica, por biomarcadores ou em exame de imagem cardiovascular(11). Apresenta-se clinicamente como disfunção do ventrículo esquerdo que pode evoluir com insuficiência cardíaca (IC); hipertensão; arritmia; isquemia miocárdica; doença valvular; doença tromboembólica; hipertensão pulmonar ou pericardite. A disfunção ventricular esquerda é um efeito colateral frequentemente monitorado durante a quimioterapia e a terapia com anticorpos monoclonais(7).

A disfunção ventricular relacionada à terapia do câncer (DVTC) é descrita, pela Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia (2020), como uma redução maior ou igual a 10% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para um valor abaixo do limite da normalidade (abaixo de 50%)(11). O Posicionamento Brasileiro sobre o uso de Multimodalidade de Imagens na Cardio-oncologia (2021) considera como cardiotoxicidade durante a terapia oncológica uma redução superior a 10 pontos percentuais na FEVE para um valor menor que 50% e como cardiotoxicidade subclínica uma FEVE acima de 50% associada a uma redução maior de 12% do valor basal do *strain* longitudinal global (SLG) ou na ausência do SLG basal um valor absoluto do SLG menor que 17%(12).

A Diretriz em Cardio-oncologia (2022) elaborada e publicada pela Associação Europeia de Hematologia, Sociedade Europeia de Radio-Oncologia (ESTRO) e a

Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) classifica a disfunção cardíaca relacionada ao tratamento oncológico em:

- Sintomática: na presença de sintomas de IC. Categorizada em leve (sintomas leves, sem necessidade de ajuste da terapia), moderada (requer prescrição de diuréticos e medicação para IC), grave (necessita de internação) e muito severa (com indicação de suporte inotrópico, circulatório mecânico ou avaliação de transplante);
- Assintomática: quando na ausência de sinais clínicos de IC, é identificada por alteração nos exames complementares. Categorizada em leve (quando FEVE maior ou igual a 50%, entretanto com redução do SLG superior a 15% e/ou aumento dos biomarcadores), moderada (diminuição maior ou igual a 10% da FEVE para um valor entre 40-49% ou queda menor que 10% da FEVE para valor entre 40-49% associado a queda do SLG maior que 15% do valor basal ou aumento de biomarcadores) ou grave (diminuição da FEVE para um valor abaixo de 40%)(13).

Mais recentemente, o Posicionamento do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o Uso do *Strain* sugere, que na indisponibilidade de um ecocardiograma com *strain* de base e na ausência de outros dados clínicos de doença miocárdica prévia, um valor absoluto do SLG inferior a 17% como marcador de cardiotoxicidade subclínica(14).

1.1.1 Cardiotoxicidade por antraciclinas

A quimioterapia contendo antraciclina (ANT), como a doxorrubicina e a epirrubicina, no tratamento do câncer de mama inicial reduz o risco de recorrência e a mortalidade. Quando associada a um taxano, a redução da mortalidade pode atingir até 40% dos primeiros dez anos após o tratamento(15). Porém, apesar de ter seu uso consolidado no tratamento do câncer de mama, constitui uma reconhecida causa de cardiotoxicidade(9).

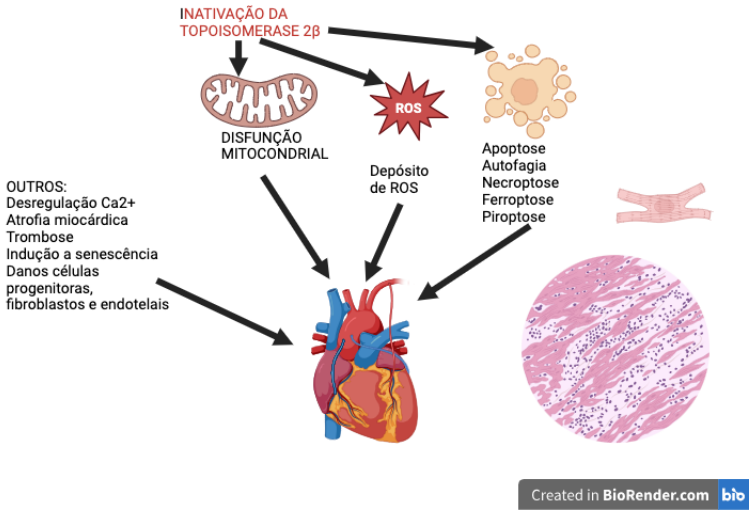
A forma como ocorre a lesão cardíaca induzida pelas antraciclinas não está completamente esclarecida, acredita-se que seja multifatorial. Cinco modos diferentes de morte celular regulada, incluindo apoptose, autofagia, necroptose, ferroptose e piroptose, foram implicados na lesão da doxorrubicina no cardiomiócito(16) (Figura 1).

Um mecanismo descrito é baseado em alterações nos cardiomiócitos e morte célular, mediadas em parte por espécies reativas de oxigênio (ROS) geradas em reações químicas dependentes de ferro, levando a danos permanentes(17). A topoisomerase (TOP) 2β enzima envolvida na transcrição e replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA), é apontada como mediadora do efeito cardiotóxico. A inativação da TOP 2β, pela antraciclina, causa disfunção mitocondrial e leva à ativação de vias de morte celular e depósito de ROS(18,19).

Outros processos, além da disfunção mitocondrial e do estresse oxidativo, também participam da patogênese da cardiotoxicidade causada pelas antraciclinas, são eles: desregulação dos níveis de íons de cálcio (Ca^{2+}) no cardiomiócito; atrofia miocárdica; trombose; indução a senescência dos cardiomiócitos e de outros tipos de células cardíacas, e danos nas células progenitoras, fibroblastos e células endoteliais(16,19,20)

A apresentação clínica da cardiotoxicidade, induzida pela antraciclina, pode ser aguda ou crônica. A forma aguda surge logo após a infusão ou até 2 semanas, geralmente reversível. Enquanto a forma crônica pode ser precoce, quando ocorre no primeiro ano após a exposição, ou tardia, quando desenvolve após esse período, usualmente irreversível. A disfunção ventricular esquerda é a principal manifestação da cardiotoxicidade crônica(18,21). Cardinale et al (2015) em estudo prospectivo, avaliando a FEVE em adultos tratados com antraciclina, identificaram uma cardiotoxicidade de 9%, sendo que 98% dos casos desenvolvidos no primeiro ano(22).

Figura 1 - Esquema da cardiotoxicidade induzida pela antraciclina



Fonte: Imagem criada usando o BioRender software.
Nota: Ca^{2+}- Íons de cálcio. ROS - Espécies reativas de oxigênio.

O efeito da doxorrubicina, que é a antraciclina mais associada a disfunção ventricular, é descrito como dose-dependente, ou seja, o risco de toxicidade aumenta com a dose administrada(11,18,21). Avila et al. (2018) identificaram uma incidência de 13,5-14,5% de cardiotoxicidade, em um grupo de portadores de câncer de mama tratadas com esquema com dose cumulativa 240mg/m^2 de antraciclina(23). Mehta et al. (2018) relatam um risco de cardiotoxicidade superior a 48%, com uma dose cumulativa de 700mg/m^2 de antraciclina(7).

1.1.2 Cardiotoxicidade por trastuzumabe

Outra classe de drogas também associada a cardiotoxicidade são os anticorpos monoclonais, estes inibem a sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2). Cerca de 15-25% dos carcinomas mamários superexpressam o HER-2. A incorporação do anticorpo monoclonal trastuzumabe no tratamento adjuvante do câncer de mama inicial proporcionou um aumento da sobrevida livre de doença e sobrevida global (24,25)

Além do trastuzumabe, outros agentes anti-HER-2 como o lapatinibe, o pertuzumabe e o trastuzumabe entansina (T-DM1) são usados no tratamento do câncer de mama. Estudos sinalizam que o pertuzumabe e o T-DM1 são menos cardiotóxicos que o trastuzumabe (11,26)

Diferentes mecanismos podem explicar a cardiotoxicidade pelo TZB: lesão imunomediada dos cardiomiócitos; bloqueio na sinalização do HER-2, importante para a manutenção da contratilidade cardíaca; interposição nos sinais de sobrevivência dos cardiomiócitos; comprometimento dos mecanismos de reparo; influência no tônus vascular e a possibilidade de potencializar o efeito tóxico da antraciclina (27). Tem sido apontado que o dano ocorre por várias vias, incluindo alterações estruturais e funcionais nas proteínas contráteis e nas mitocôndrias e, raramente, o bloqueio do HER-2 ocasiona morte celular (11). Em modelo experimental no cardiomiócito de células-tronco, foi demonstrado que a disfunção mitocondrial e o metabolismo energético celular alterado são importantes propulsores da cardiomiopatia provocada pelo trastuzumabe (26).

O uso do trastuzumabe foi associado a risco de redução assintomática da FEVE detectada nos exames de seguimento ou, menos frequentemente, de insuficiência cardíaca (11,28). Diferentemente da cardiotoxicidade induzida pela antraciclina, a

exposição ao trastuzumabe pode resultar em disfunção do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca reversíveis na maioria dos casos e de surgimento precoce(29,30).

O seguimento de 5.099 pacientes do estudo *Herceptin Adjuvant* (Hera *Trial*) durante um tempo médio de 11 anos, observou que a toxicidade cardíaca permaneceu baixa em todos os grupos e ocorreu principalmente durante a fase do tratamento. A incidência de desfechos cardíacos secundários foi de 122 (7,3%) no grupo de trastuzumabe de 2 anos, 74 (4,4%) no grupo de trastuzumabe de 1 ano e 15 (0,9%) no grupo de observação(25).

Este desfecho o pode ser agravado quando o trastuzumabe é administrado em associação a alguns quimioterápicos(5). O trastuzumabe pode ser administrado isoladamente, associado ou na sequência de quimioterápicos ou, ainda, em conjunto com o outro anticorpo monoclonal como o pertuzumabe(26).

O uso de TZB após tratamento prévio de antraciclinas pode aumentar o risco de cardiotoxicidade. Slamon et al. (2001) identificaram que 27% das pacientes tratadas com combinação de antraciclina e trastuzumabe desenvolveram disfunção cardíaca e 16% sintomas de insuficiência cardíaca, comparado com 8% e 3% respectivamente, no grupo que recebeu antraciclina sem trastuzumabe(31).

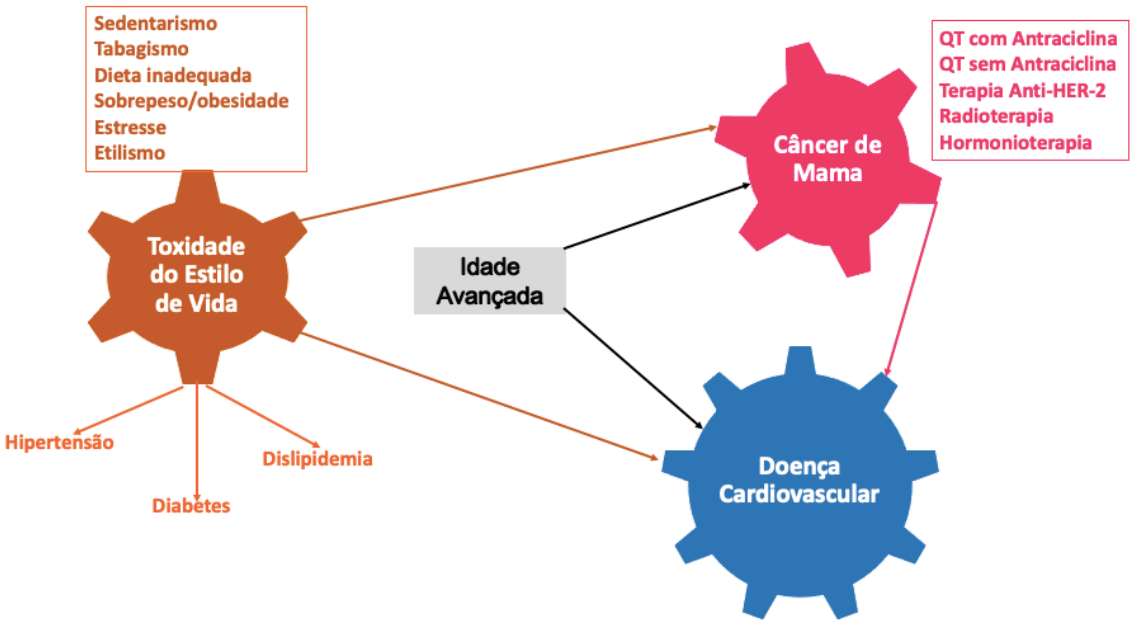
1.1.3 Fatores de risco para cardiotoxicidade

O câncer de mama e as DCV têm fatores de risco em comum, alguns deles modificáveis tais como obesidade, sedentarismo, etilismo e tabagismo(6,7). Por outro lado, a presença de determinadas condições pode predizer o risco de cardiotoxicidade(6) (Figura 2). Estudos mais recentes têm tentado desenvolver possíveis *scores* para auxiliar na identificação de pacientes com maior probabilidade de desenvolver a cardiotoxicidade, porém muitos ainda não validados(32).

São apontados como fatores de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade: extremos de idade (menor de 18 anos ou maior de 65 anos), DCV preexistente (disfunção ventricular, valvulopatia, hipertensão arterial), dose cumulativa de antraciclina (acima de 250mg/m^2) e velocidade de infusão rápida, fatores genéticos, concomitante ou prévia radioterapia (RT) mediastinal (≥ a 30Gy), uso combinado de antraciclina e trastuzumabe, distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia, hipomagnesemia), diabetes, sobrepeso ou obesidade e nefropatia(7,11,21,33). O gerenciamento de DCV

preexistente e de fatores de risco modificáveis reduz o risco de complicações e viabilizam o tratamento(33).

Figura 2 - Associação entre fatores de risco para doença cardiovascular e câncer de mama



Fonte: Adaptado de Kirkham AA et al. Progress in Cardiovascular Diseases 2019; 62: 116-126. QT-Quimioterapia.

1.1.4 O diagnóstico da cardiotoxicidade em pacientes oncológicos

O diagnóstico precoce da lesão miocárdica resultante da terapia oncológica continua sendo um desafio. Realizado pela constatação de uma alteração cardiovascular nova durante ou após o tratamento, seja por condição clínica, por biomarcadores e/ou em exame de imagem(11,34). Entretanto, os parâmetros atuais, envolvendo aferições dos volumes do ventrículo esquerdo (VE), da tensão miocárdica e dos biomarcadores séricos, podem identificar estágios posteriores da lesão(7,13).

O uso de biomarcadores para estratificação de risco e detecção precoce da cardiotoxicidade não está completamente definido e as recomendações são baseadas em consensos de especialistas(7,13). A troponina I, o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) são os marcadores mais usados. A alteração do biomarcador é variável, dependendo do tratamento e do contexto clínico, e deve ser interpretada de forma individualizada (13).

Sawaya et al. (2012), avaliando pacientes em tratamento com antraciclina, taxane e trastuzumabe, demonstraram que o aumento da troponina associado com o *strain* longitudinal foi preditor da queda da FEVE(35). Muckiene et al (2023), em estudo prospectivo envolvendo pacientes tratadas com dose cumulativa de 237,9 mg/m^2 de doxorrubicina, identificaram que diminuição em SLG e a elevação em NT-proBNP foram significativamente associadas com a cardiotoxicidade induzida por antraciclina (36). Sociedades científicas sugerem a dosagem de biomarcadores durante o tratamento em pacientes de alto risco de CTX(11,13).

Os exames de imagem na avaliação cardíaca desempenham um papel importante seja no estudo das condições cardíacas pré-existentes, no seguimento durante o tratamento ou no acompanhamento tardio (37).

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é considerada o método padrão ouro, capaz de identificar mudanças morfológicas e funcionais discretas no miocárdio. Além de apresentar menores taxas de pressuposições geométricas e elevada reprodutibilidade na aferição do volume e função do VE (13,38,39). Quando disponível, é uma ferramenta muito útil. Porém, seu uso rotineiro para vigilância é limitado, devido ao custo relativamente alto. Consensos de especialidades recomendam o seu uso diante de imagens ecocardiográficas de baixa qualidade, janela ecográfica inadequada ou se houver discrepância entre as medições da função VE (13,39).

O ecocardiograma é a base do monitoramento da cardiotoxicidade, por ser bastante acessível, custo-efetivo e não invasivo, podendo ser repetido, além de fornecer informações estruturais e funcionais (12).

1.1.5 O ecocardiograma no diagnóstico da disfunção ventricular relacionada a terapia do câncer

O ecocardiograma é o método de escolha na detecção da disfunção ventricular relacionada a terapia do câncer. O ecocardiograma 3D é o preferido para aferir a FEVE e os volumes cardíacos, seja pela sua precisão ou menor variabilidade interobservador. Quando indisponível, o método bidimensional de Simpson é recomendado (37). A avaliação através do ecocardiograma deve ser realizada antes do início da terapia, durante e após o tratamento. A periodicidade e duração do

seguimento dependem do esquema quimioterápico, da dose usada e de características do paciente (39).

A redução da FEVE é um marcador do dano miocárdico, sendo sua medida o parâmetro mais usado no diagnóstico de cardiotoxicidade. Diretrizes nacionais e internacionais consideram como ponto de corte uma redução da FEVE superior a 10 pontos percentuais e uma FEVE abaixo de 50% (11,12,39)

Alterações da função diastólica do ventrículo esquerdo também são relatadas entre pacientes expostos a tratamento oncológico. Alguns estudos sugerem que parâmetros da função diastólica do VE modificam durante o tratamento oncológico com ANT e/ou TZB (37,40,41). Pudil et al. (2008) analisando pacientes tratadas com antraciclina, encontraram alterações nos marcadores da função diastólica (41). Apesar da possibilidade que a alteração destes parâmetros preceda a alteração sistólica, o seu papel prognóstico ainda não está claro (37,40).

A FEVE não é um marcador sensível na detecção precoce de cardiotoxicidade e é dependente da pós-carga. Uma FEVE normal não significa, obrigatoriamente, uma função normal do VE. A redução significativa na FEVE reflete dano cardíaco tardio. Outros, parâmetros passaram a ser adotados na prática clínica (42).

Mais recentemente, foi incorporado o estudo da função da deformação miocárdica. O *strain* ou deformação é a quantidade de deformação ou a mudança de um segmento do miocárdio, relacionado ao seu comprimento inicial (12).

1.1.5.1 O *strain* miocárdico no diagnóstico da DVTC

O *strain* miocárdico, estuda a mecânica cardíaca. Foi desenvolvido com o objetivo de otimizar a avaliação da função ventricular, obtida principalmente pelo cálculo da FEVE. Para essa abordagem, utiliza-se a técnica de *speckle tracking*, baseada no rastreamento (*tracking*) de marcadores acústicos naturais (*speckles*), presentes na imagem durante todo o ciclo cardíaco. Durante o exame são aferidos os percentuais de deformação regional e global do ventrículo e nos três planos (longitudinal, circunferencial e radial)(43).

Mudanças nas medidas de tensão do ventrículo esquerdo precedem alterações da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Estudos mostram sua capacidade de predizer a disfunção cardíaca em pacientes com câncer de mama tratados com

quimioterapia (44,45). O *strain* miocárdico tem a vantagem de ser menos invasivo e menor custo, que outros métodos de imagem (7).

O SLG do ventrículo esquerdo, que reflete a deformação longitudinal relativa do miocárdio do VE, é o marcador da deformação cardíaca com evidência científica mais robusta e maior aplicabilidade na prática clínica (14).

A análise do *strain* bidimensional longitudinal do VE é capaz de predizer a queda da FEVE durante a quimioterapia, sendo uma ferramenta importante na avaliação subclínica desses doentes. Stoodley et al. (2013) avaliando pacientes HER-2 negativos, ao longo de 12 meses com ecocardiogramas seriados e tratados com regimes padrão contendo antraciclinas, identificaram que o SLG foi mais sensível na detecção precoce e monitoramento da função sistólica do ventrículo esquerdo (44). Negishi et al. (2013) acompanhando prospectivamente 81 mulheres que receberam trastuzumabe, 37 delas também tratadas com antraciclina, identificaram que o SLG foi um preditor precoce independente de reduções posteriores na FEVE(45).

Entidades científicas nacionais e internacionais incorporaram o SLG como parâmetro no rastreamento da cardiotoxicidade. Recomendam que realização do ecocardiograma com *strain* para cálculo do SLG antes de iniciar o tratamento oncológico com potencial cardiotóxico, durante e após o término(11–14,39). Uma redução maior que 12-15% do valor basal do SLG ou na ausência do SLG basal um valor absoluto do SLG menor que 17% são marcadores de cardiotoxicidade subclínica (11–14).

A vigilância SLG é uma estratégia não apenas para detecção precoce de cardiotoxicidade, mas também no direcionamento do início de tratamento cardioprotetor. No estudo multicêntrico, *Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes* (SOCCOUR) *Trial*, os autores buscaram determinar se o tratamento cardioprotetor guiada pelo SLG fornece menos disfunção cardíaca em sobreviventes de quimioterapia potencialmente cardiotóxica, em comparação com o tratamento cardioprotetor guiado por FEVE em 3 anos. Os resultados de 3 anos revelaram, entre os pacientes que tomam quimioterapia potencialmente cardiotóxica para câncer, melhora da disfunção do VE em comparação com 1 ano, sem diferença entre os grupos que tiveram a terapêutica guiada pelo GLS ou pela FEVE(46,47).

O *strain* é dependente de pós-carga, reduzindo, em valores absolutos, com o aumento a pressão arterial sistólica. Foi desenvolvido um novo *software* que utiliza o

strain para o cálculo não invasivo do trabalho miocárdico (MW). Dessa forma, pode minimizar a interferência da pós-carga, auxiliando a identificar de forma mais acurada a cardiotoxicidade subclínica (47).

1.1.5.2 O trabalho miocárdico no diagnóstico da disfunção ventricular relacionada a terapia do câncer

Este novo instrumento tem a vantagem de incorporar informações sobre a pós-carga, por meio da interpretação do *strain* em relação à pressão dinâmica não invasiva do ventrículo esquerdo (48).

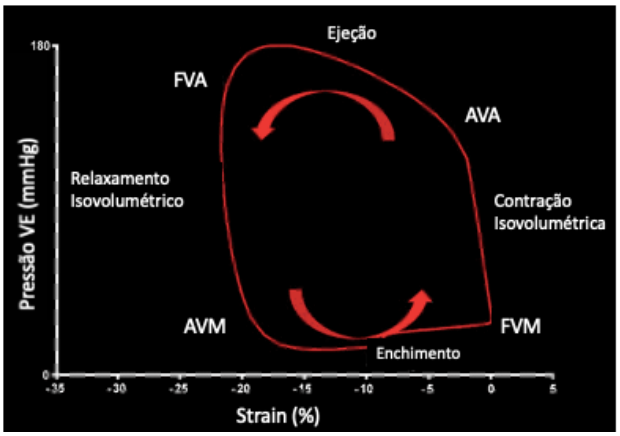
Russel et al. (2012) validaram esta ferramenta para estudar o trabalho segmentar e global do miocárdio, de forma não invasiva, integrando a pressão arterial sistólica (PAS) aferida do momento do exame (no qual se assume que o pico sistólico da pressão do VE é igual ao pico da pressão sistólica arterial) com as curvas do *strain* longitudinal. Os resultados também evidenciaram forte correlação e concordância com o metabolismo segmentar da glicose medido pela tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18 fluordeoxiglicose (49).

O MW é aferido, usando *software* específico, a partir das áreas da alça de pressão-deformação (APD) que são construídas nas curvas de pressão do VE combinadas com o SLG (Figura 3). São variáveis estudadas no MW são:

- Índice global do trabalho miocárdico (GWI) - corresponde ao trabalho total dentro da área do APD do VE, calculado do fechamento da válvula mitral até a abertura da válvula mitral;
- Trabalho construtivo global do miocárdio (GCW) - trabalho realizado pelo VE contribuindo para a ejeção do VE durante a sístole. Atingido a partir do encurtamento dos miócitos durante a sístole, adicionando alongamento dos miócitos durante o relaxamento isovolumétrico;
- Trabalho desperdiçado global do miocárdio (GWW) - trabalho realizado pelo VE que não contribui para a ejeção do VE. Gerado pelo alongamento dos miócitos durante a sístole, adicionando encurtamento durante a fase de relaxamento isovolumétrico;

- Eficiência global do trabalho miocárdico (GWE) - calculada a partir da fórmula: GCW dividido pela soma GCW+GWW (GCM/GCW+GWW) (48,50,51).

Figura 3 - Alça de pressão-deformação com tempo de evento valvular e o ciclo cardíaco



Fonte: Adaptado de Chan et al (2019) (50).
Notas: VE - Ventrículo esquerdo; FVA - Fechamento da válvula aórtica; AVM - Abertura da válvula mitral; FVM - Fechamento da válvula mitral; AVA - Abertura da válvula aórtica.

Os valores dos índices do MW variam de acordo com idade e sexo. Os valores obtidos no estudo EACVI NORRE são usados, na maior parte dos serviços de ecocardiografia, como valores de referência normais (Quadro 1) (48,52).

Quadro 1 - Valores normais dos índices do trabalho miocárdico no sexo feminino de acordo com estudo EACVI NORRE (52)

Índice	**Valor referência população total** Média ± DP Mediana (IIQ)	**Valor referência sexo feminino** Média ± DP Mediana (IIQ)
GWI (mmHg%)	1896 ± 308	1924 ± 313
GCW (mmHg%)	2232 ± 331	2234 ± 352
GWW (mmHg%)	78,5 (53–122.2)	74 (49,5–111)
GWE (%)	78,5 (53–122.2)	96 (94–97)

Fonte: Montaro et al (2019)
Notas: DP - Desvio padrão; IQR - Intervalo interquartil; GWI - Índice global do trabalho miocárdico; GCW - Trabalho construtivo global do miocárdio; GWW - Trabalho desperdiçado global do miocárdio; GWE - Eficiência global do trabalho miocárdico.

Estudos relatam que o GWI e o GWE alteram mais precocemente que as medidas do *strain* em doenças de remodelação ventricular esquerda causadas por doença cardíaca coronária e doença cardíaca estrutural. Enquanto, o papel da

avaliação do trabalho miocárdico no campo da cardiologia oncológica ainda não foi estabelecido (50,53).

Os índices de trabalho miocárdico, como o GWI, o GCW e a GWE, parecem ser marcadores precoces e sensíveis de progressão à cardiotoxicidade, em pacientes submetidos à terapia com antraciclina com ou sem trastuzumabe (37).

Vaz Ferreira et al (2022), em estudo prospectivo, avaliando o trabalho miocárdico em 122 pacientes durante o tratamento oncológico com ANT associada ou não a TZB, identificaram que o GWI e a GWE mostraram uma variação mais pronunciada em pacientes com cardiotoxicidade. A presença de mais de um fator de risco cardiovascular, obesidade e volume basal do átrio esquerdo foram preditores de alterações nos parâmetros de MW. Concluíram que a avaliação do MW permite uma caracterização mais detalhada da remodelação cardíaca (47).

Kosmala et al (2022), em estudo caso-controle, avaliando 44 pacientes assintomáticas e com fatores de risco para cardiotoxicidade, investigaram a capacidade dos índices de trabalho miocárdico em diferenciar mudanças no GLS que estavam relacionadas à quimioterapia versus mudanças na pós-carga. Os autores concluíram que a aferição do MW pode ser útil, o aumento do GCW e o GWI, com GLS diminuído, indicam o impacto da pós-carga elevada (54).

1.1.6 Monitorização dos sobreviventes

O termo sobrevivente de câncer é atribuído a qualquer indivíduo com histórico de câncer, desde o momento do diagnóstico até o resto de sua vida. Este período pode ser dividido em três fases: do diagnóstico até o término do tratamento inicial, da transição do tratamento para sobrevivência estendida e a sobrevivência a longo prazo (4). Considerando o aumento dos sobreviventes de câncer e a elevada prevalência da doença cardiovascular, o desenvolvimento de estratégias que visem o diagnóstico precoce da DCV e o seu tratamento oportuno neste subgrupo passou a ser prioritário, bem como a introdução de terapêutica cardioprotetora (55).

Sociedades científicas estão trabalhando em iniciativas para promover a interação entre oncologistas e cardiologistas, visando melhorar a assistência prestada aos pacientes tratados com terapias potencialmente cardiotóxicas e, assim, minimizar as consequências (33). Segundo Fleck et al., a Oncologia foi a especialidade que

identificou a necessidade de avaliar as condições de vida dos pacientes que tinham sua sobrevida aumentada pois, muitas vezes, na busca de acrescentar anos à vida, era deixada de lado a necessidade de acrescentar vida aos anos (56).

Bostany et al. (2024), acompanhando sobreviventes do câncer de mama tratadas com ANT com ou sem TZB e/ou radioterapia, identificaram que a incidência acumulativa de disfunção cardíaca aumentou de 1,8% aos 2 anos para 15,3% aos 15 anos, sugerindo a necessidade de uma vigilância a longo prazo (57).

Curigliano et al. (2020) recomendam para sobreviventes assintomáticos e com função cardíaca normal o rastreamento da cardiotoxicidade através do ecocardiograma com intervalos particularizados a depender do tipo de droga e fatores de risco associados. Além disso, modificação dos hábitos de vida e a prática de atividade física (58).

1.2 Justificativa

Avanços no rastreamento e na terapia contra o câncer resultaram em aumento da sobrevida. No grupo de sobreviventes a incidência elevada de doença cardiovascular é responsável por morbimortalidade significativa, mesmo em longo prazo, seja pela coexistência de fatores de risco ou pelos efeitos adversos do tratamento. Tendo o acompanhamento pós-tratamento papel essencial. Assim como o tratamento do câncer de mama é individualizado, também as estratégias de seguimento e intervenção nos sobreviventes serão particularizadas, considerando características do paciente e o tratamento exposto.

Um questionamento que persiste é sobre como monitorizar a lesão miocárdica secundária a antraciclina e ao trastuzumabe. Tendo uma tendência atual a ser mais permissivo aos sobreviventes que fizeram uso de trastuzumabe e até mesmo sobre a possibilidade de suspender as medicações cardioprotetoras nos que tiveram cardiotoxicidade revertida. Já com o antracíclico está mais esclarecido sobre a irreversibilidade da cardiotoxicidade tardia, assim como o risco de desenvolvê-la anos após, principalmente naqueles casos em que foi usado altas doses, ou que apresentavam alto risco para cardiotoxicidade.

Trata-se de um estudo inovador, pesquisando a função cardíaca através da avaliação do trabalho miocárdico neste subgrupo de pacientes, ou seja, sobreviventes

do câncer de mama, tratados com esquemas terapêuticos contemporâneos. Tem foco na linha de cuidados com os sobreviventes do câncer de mama e poderá reforçar a importância do desenvolvimento e a introdução de métodos diagnósticos na prática clínica. Permitindo assim, a identificação mais precoce de possíveis danos cardíacos e minimizando o potencial impacto deletério sobre a saúde cardiovascular.

2. OBJETIVOS

2.1 Primário

- Avaliar as alterações do trabalho miocárdico em mulheres sobreviventes do câncer de mama, submetidas a tratamento quimioterápico adjuvante ou neoadjuvante contendo antraciclina e/ou trastuzumabe e que tenham concluído o tratamento há um tempo mínimo de um ano e máximo de cinco anos.

2.2 Secundários

- Descrever os antecedentes clínicos e o tratamento oncológico das mulheres sobreviventes do câncer de mama, submetidas a tratamento quimioterápico adjuvante ou neoadjuvante contendo antraciclina e/ou trastuzumabe.
- Caracterizar os achados ecocardiográficos com avaliação do *strain* e do trabalho miocárdico, nas sobreviventes do câncer de mama, submetidas a tratamento quimioterápico adjuvante ou neoadjuvante contendo antraciclina e/ou trastuzumabe.
- Avaliar variáveis associadas ou preditoras de achados alterados do SLG e do trabalho miocárdico.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo piloto, transversal, observacional e unicêntrico. Desenvolvido no Centro Paraibano de Oncologia, referência em atendimento clínico ambulatorial em Oncologia, e na Clínica Integrada de Cardiologia, especializada no atendimento clínico e no diagnóstico não invasivo em Cardiologia, ambos em João Pessoa- Paraíba.

3.2 População do estudo

Pacientes do sexo feminino, com diagnóstico prévio de carcinoma invasivo da mama, submetidas a tratamento quimioterápico em caráter adjuvante ou neoadjuvante com esquema contendo antraciclina e/ou o anticorpo monoclonal trastuzumabe e que tenham concluído o tratamento há um tempo igual ou superior a um ano e no máximo cinco anos.

3.3 Amostra

A amostra é constituída por 100 pacientes do sexo feminino, com diagnóstico de carcinoma invasivo da mama, submetidas a tratamento quimioterápico em caráter adjuvante ou neoadjuvante com esquema contendo antraciclina e/ou o anticorpo monoclonal trastuzumabe.

A amostragem foi de conveniência, adotando como critério a sequência do retorno periódico para seguimento oncológico, durante o período de fevereiro de 2020 a junho de 2024.

A partir do esquema quimioterápico as pacientes foram divididas em Grupo 1 (expostas ao tratamento com antraciclina associada ou não a trastuzumabe) e Grupo 2 (expostas ao tratamento com trastuzumabe, não associado a antraciclina).

3.3.1 Critérios de seleção dos pacientes

3.3.1.1 Critérios de inclusão

- Sexo feminino;
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Diagnóstico de carcinoma invasivo da mama não metastático;
- Ter sido submetida a tratamento quimioterápico, com esquema contendo antraciclina e/ou terapêutica com o anticorpo monoclonal, trastuzumabe;
- Ter concluído o tratamento há um tempo igual ou superior a um ano e no máximo cinco anos;
- Assinar o termo de consentimento.

3.3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas as pacientes que, à época de coleta de dados, apresentaram uma ou mais condições:

- Apresentar recidiva local ou sistêmica do câncer de mama;
- Apresentar janela acústica inadequada;
- Estar no período gestacional;
- Possuir diagnóstico de cardiomiopatia prévia.

3.4 Variáveis

Variáveis de caracterização amostral

- Idade em anos completos;
- Cor da pele autorreferida espontaneamente pela paciente, categorizada em branca, parda, negra, amarela;
- Antecedente pessoal de dislipidemia, categorizado em presente ou ausente;

- Antecedente pessoal de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), categorizado em presente e ausente;
- Índice de massa corpórea (IMC), determinado pela divisão da massa (peso) pelo quadrado de sua altura, estando a massa em quilogramas e a altura em metros;
- Escala de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncologic Group*) (59);
- Risco cardiovascular obtido a partir da calculadora de risco da Sociedade Brasileira de Cardiologia (60);
- Medicamentos em uso;
- A cardiotoxicidade subclínica foi considerada positiva seguindo a recomendação do Posicionamento da Brasileiro sobre o uso de Multimodalidade de Imagens na Cardio-oncologia (2021), ou seja,–a identificação de FEVE acima de 50% associada, por estar ausente o SLG basal, a constatação de um valor absoluto do SLG menor que 17%(12,14).

Variáveis relacionadas ao tratamento oncológico

- Estadio inicial da doença com base no sistema na 8ª edição do TNM® (*American Joint Committee on Cancer*) (61);
- Tipo de cirurgia;
- Indicação da quimioterapia (QT), categorizada em neoadjuvante ou adjuvante;
- Tempo entre a última administração do agente quimioterápico e a coleta dos dados, expresso em meses completos;
- Protocolo quimioterápico utilizado (Quadro 2);
- Radioterapia utilizada, categorizada em sim ou não;
- Terapia endócrina complementar, categorizada em sim ou não. Em caso afirmativo, especificado a droga em uso.

Quadro 2 – Protocolos quimioterápicos

PROTOCOLO	COMPOSIÇÃO
AC-T	Doxorrubicina 60 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 a cada 21 dias por 4 ciclos, seguidos de paclitaxel 80 mg/m^2 semanal por 12 semanas
AC-T (dose densa)	Doxorrubicina 60 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 a cada 14 dias (4 ciclos) seguido de paclitaxel 80 mg/m^2 semanal por 12 semanas ou paclitaxel dose densa (175 mg/m^2) a cada 14 dias.
FEC	Fluoracila 500mg/m^2 + epirrubicina 100mg/m^2 + ciclofosfamida 500mg/m^2 a cada 21 dias por 6 ciclos
FAC	Fluoracila 500mg/m^2 + doxorrubicina 50mg/m^2 + ciclofosfamida 500mg/m^2 a cada 21 dias por 6 ciclos
AC	Doxorrubicina 60 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 a cada 21 dias por 4 ciclos
AC-TH	Doxorrubicina 60 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 a cada 21 dias por 4 ciclos, seguidos de paclitaxel 80 mg/m^2 semanal por 12 semanas e trastuzumabe 4mg/kg (dose de ataque) e após 2mg/kg (dose de manutenção) a cada 21 dias até completar 1 ano
TC-H	Docetaxel 75mg/m2 + carboplatina AUC 6 a cada 21 dias e trastuzumabe 8mg/kg (dose de ataque) e após 6mg/kg (dose de manutenção) a cada 21 dias por 6 ciclos e manter até completar 1 ano
ACT-HP	Doxorrubicina 60 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 a cada 21 dias por 4 ciclos, seguidos de paclitaxel 80 mg/m^2 semanal por 12 semanas associado a trastuzumabe 8mg/kg (dose de ataque) e após 6mg/kg (dose de manutenção) a cada 21 dias por 4 ciclos. Pertuzumabe 840mg (dose de ataque) seguido de 420mg a cada 21 dias (4 ciclos). Manter o trastuzumabe até completar um ano.
TC-HP	Docetaxel 75mg/m2 + carboplatina AUC 6 a cada 21 dias e trastuzumabe 8mg/kg (dose de ataque) e após 6mg/kg (dose de manutenção) a cada 21 dias por 6 ciclos. Pertuzumabe 840mg (dose de ataque) seguido de 420mg a cada 21 dias (6 ciclos). Manter o trastuzumabe até completar um ano.
T-H	Paclitaxel 80 mg/m^2 semanal por 12 semanas e trastuzumabe 8mg/kg (dose de ataque) e após 6mg/kg (dose de manutenção) a cada 21 dias por 6 ciclos. Manter o trastuzumabe até completar um ano.

Variáveis relacionadas ao ecocardiograma com *strain* e *do trabalho miocárdico*

As variáveis estudadas foram agrupadas em parâmetros morfométricos, parâmetros da função diastólica e parâmetros da função sistólica, *strain* e trabalho miocárdico. Registrada também a pressão arterial aferida antes do estudo do trabalho miocárdico (Quadro 3).

Quadro 3 – Variáveis do ecocardiograma

VARIÁVEIS MORFOMÉTRICAS		
Massa Indexada VE (g/m^2)	Diâmetro Diastólico do VE (mm)	Volume Diastólico VE (ml)
Volume Indexado Diastólico (ml/m2)	Volume Sistólico VE (ml)	Volume Sistólico Indexado(ml/m^2)
RWT		
VARIÁVEIS DA FUNÇÃO DIASTÓLICA		
Volume AE (ml)	Volume AE Indexado (ml/m^2)	Onda E (m/s)
Onda A (m/s)	TD (ms)	E/A
E/e'	e' (m/s)	
VARIÁVEIS DA FUNÇÃO SISTÓLICA		
FEVE Simpson (%)	SLG (%)	GWI (mmHg)
GWC (mmHg)	GWW (mmHg)	GWE (%)
NÍVEIS PRESSÓLICOS		
PA Sistólica (mmHg)	PA Diastólica (mmHg)	

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Notas: VE - Ventrículo esquerdo; RWT- Espessura relativa da parede; AE- Átrio esquerdo; TD- Tempo de desaceleração da onda E; E/A- Relação pico da onda E e da onda A; E/e`- relação pico onda E e a velocidade diastólica do anel mitral; e'- Velocidade diastólica do anel mitral; FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG – *Strain* longitudinal global; GWI – Índice global do trabalho miocárdico; GWC – Trabalho construtivo global do miocárdio; GWW – Trabalho desperdiçado global do miocárdio; GWE – Eficiência global do trabalho miocárdico; PA – Pressão arterial.

3.5 Instrumentos de avaliação da função cardíaca, coleta de dados e limitações da coleta

Ecocardiograma transtorácico e aspectos técnicos

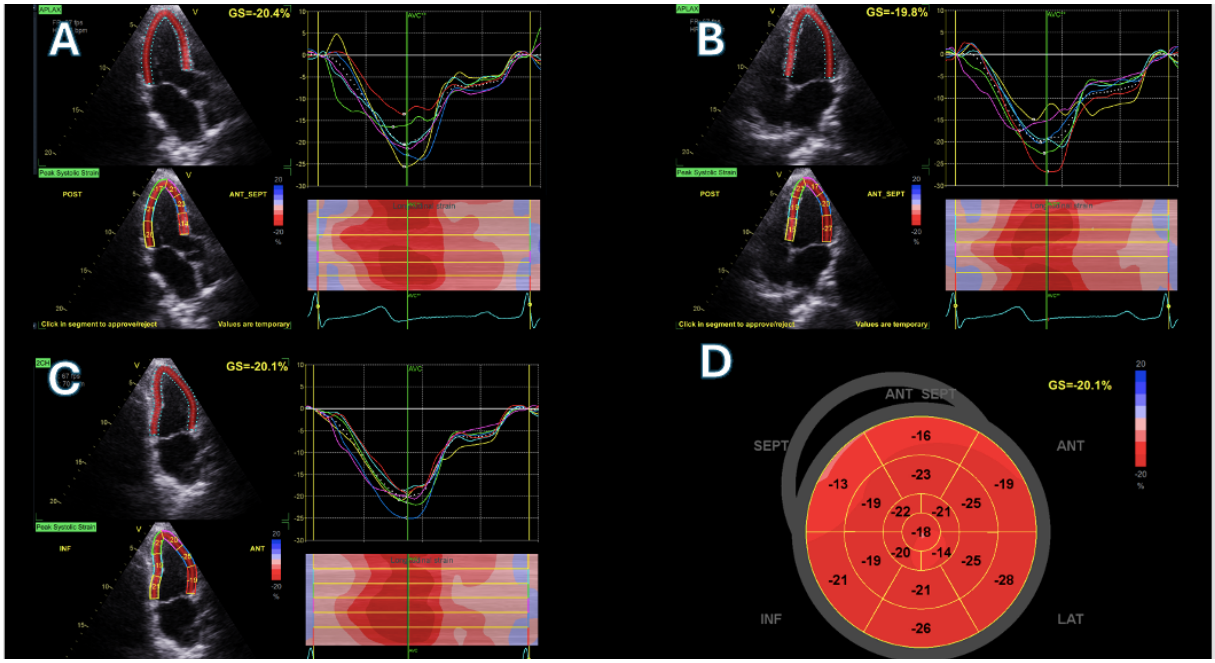
O ecocardiograma transtorácico bidimensional foi realizado com o aparelho Vivid IQ da GE (GE *Vingmed Ultrasound, Horten, Norway*) e transdutor 3Sc 1,3 – 4,0 MHz, por examinador único, com expertise na área. Todas as imagens e medidas foram obtidas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, estando o médico avaliador à beira do leito e a paciente posicionada em decúbito lateral esquerdo (62).

Foram adquiridas imagens de vídeo correspondentes a 3 ciclos cardíacos associados aos complexos QRS. Os volumes sistólico e diastólico finais foram calculados pelo método de Simpson modificado, com subsequente cálculo da fração de ejeção. A massa ventricular esquerda foi determinada usando uma abordagem bidimensional linear e indexada pela superfície corpórea. Para a análise da função diastólica foram mensurados a onda A (corresponde a velocidade de enchimento tardio do VE), a onda E (representa a velocidade de enchimento diastólico precoce do

VE), o tempo de desaceleração da onda E, a relação E/A (relação pico da onda E/ da onda A), a e` (velocidade diastólica do anel mitral) e a relação E/e` (relação pico onda E/ velocidade da onda E).

A avaliação da deformação miocárdica foi realizada pelo *software EchoPac* v202. Antes do exame foi realizada a monitorização eletrocardiográfica da paciente. Foram adquiridas, para o cálculo do SLG do ventrículo esquerdo, imagens dinâmicas bidimensionais (3 ciclos) em duas, três e quatro câmaras, com frequência variando entre 50 e 80 frames/ segundo. A abertura e o fechamento da valva aórtica foram identificados a partir do *doppler* contínuo da valva aórtica adquirido na janela apical de três câmaras. O *software* faz análise automática dos segmentos, no final da sístole, com possibilidade de verificação pelo examinador e de ajuste manual se necessário (Figura 4).

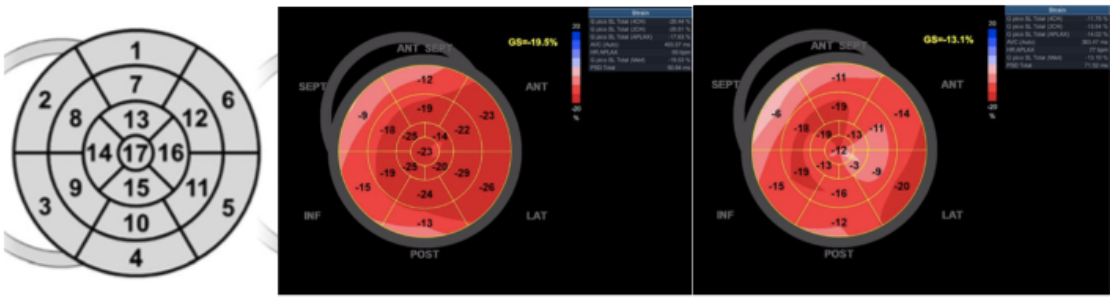
Figura 4- Ecocardiograma com strain em mulher pós-quimioterapia



Notas: A- Análise do eixo longo apical. B- Análise de quatro câmaras. C- Análise de duas câmaras. D- Visão paramétrica bull`s eye. GS: Strain global

O *software* calculou o SLG a partir da média ponderada do pico sistólico do *strain* longitudinal de cada um dos 17 segmentos. A análise do *strain* gera um mapa polar, que demonstra o valor em cada segmento e a medida do *strain* global (Figura 5). O SLG foi expresso em percentual e valor negativo. Foram excluídas do estudo as pacientes que apresentaram um ou mais de um segmento com aquisição inadequada.

Figura 5- Mapa polar do strain longitudinal do VE onde observam-se os valores individuais de cada segmento e o strain longitudinal global



1 2 3

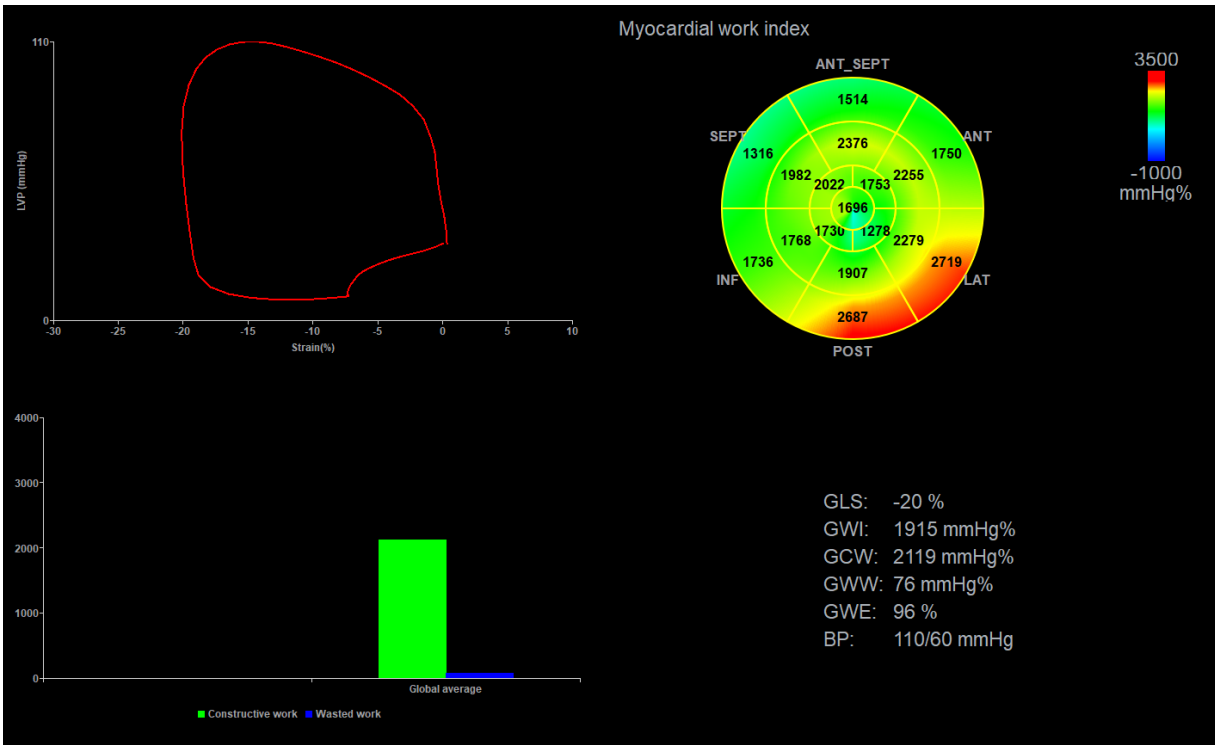
Fonte: 3.1- Esquema ilustrativo mapa polar adaptado de Voigt et al. (2015) (63) 3.2- Caso 99 da pesquisa. Mapa polar com SLG no limite da normalidade 3.3- Caso 74 da pesquisa. Mapa polar com SLG alterado.
VE- Ventrículo esquerdo. SLG- Strain longitudinal global.

O trabalho miocárdico e suas variáveis foram calculados de forma não invasiva pelo ecocardiograma bidimensional, com imagens adquiridas pelo mesmo aparelho da GE Vivid IQ e processadas pelo software *EchoPAC* (versão v202). A pressão arterial sistólica da paciente foi mensurada por um esfigmomanômetro, imediatamente antes do exame, e utilizada como estimativa da pressão sistólica do VE. Os dados da deformação miocárdica e da estimativa da curva da pressão do ventrículo esquerdo foram, automaticamente, integralizados (Figura 6). O *software* então procedeu uma reconstrução não invasiva da curva de pressão do ventrículo esquerdo ajustada de acordo com a duração das fases de ejeção e de contração e relaxamento isovolumétricos, definidas a partir dos tempos de abertura e fechamento das valvas mitral e aórtica. Dados do *strain* e da pressão do ventrículo esquerdo foram sincronizados com os tempos dos eventos valvares e a pressão arterial sistólica. Foram gerados e analisados os seguintes parâmetros:

- GWI- trabalho total que corresponde à área da curva pressão versus *strain*, calculado do fechamento da valva mitral à abertura da valva mitral. Expresso em mmHg;
- GCW- trabalho total que contribui para a ejeção ventricular – *strain* negativo em sístole + *Strain* positivo em tempo de relaxamento isovolumétrico. Expresso em mmHg;

- GWW- trabalho realizado pelo VE que não contribui para a ejeção do VE. *Strain* positivo em sístole + *Strain* negativo em tempo de relaxamento isovolumétrico. Expresso em mmHg;
- GWE- calculada a partir da fórmula: GCW dividido pela soma GCW+GWW (GCM/GCW+GWW). Emitida em percentual.

Figura 6- Análise do trabalho miocárdico



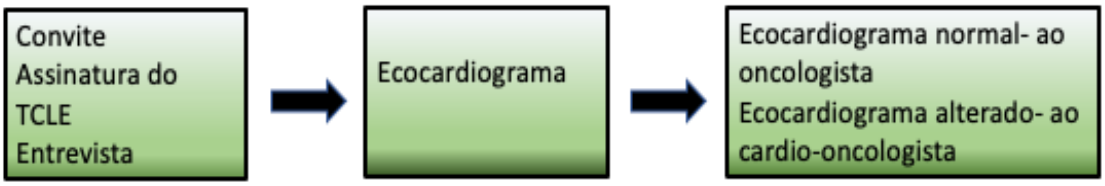
Notas: GLS- Strain longitudinal global; GWI - Índice global do trabalho miocárdico; GCW - Trabalho construtivo global do miocárdio; GWW - Trabalho desperdiçado global do miocárdio; GWE - Eficiência global do trabalho miocárdico; BP - Pressão arterial.

Instrumento e coleta de coleta

O processo de coleta foi iniciado após a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética. O primeiro contato ocorria durante o ambulatório de Oncologia ou por contato telefônico. Às voluntárias era explicada a pesquisa e entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), obedecendo a Resolução 466/2012. Diante do aceite e assinatura do TCLE, a pesquisadora executante procedia a entrevista, na sequência a paciente realizava o ecocardiograma e, posteriormente, o resultado do exame registrado no formulário. Em caso de detecção de alteração no

ecocardiograma, a paciente era encaminhada ao cardio-oncologista e na ausência retornava ao seguimento habitual com o médico assistente. Dados complementares foram pesquisados no prontuário médico do serviço de oncologia (Figura 7).

Figura 7- Fluxograma do estudo



Fonte: elaborado pela autora, 2024.
Nota: TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido.

3.6 Processamento e análise dos dados

Para alcançar os objetivos do estudo, a análise quantitativa foi feita no *software* R versão 4.3.3, disponível livre e gratuitamente em https://www.r-project.org/. Considerou-se um nível de significância de 95%, ou seja, os resultados apresentaram diferença estatisticamente significante quando $p<0.05$.

As variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas e relativas. Enquanto, para descrever as variáveis contínuas foi utilizada a mediana (intervalo interquartil).

A amostra foi descrita em sua totalidade, como também por grupo segundo a terapêutica usada e considerando a presença ou ausência de cardiotoxicidade subclínica. Na comparação dos grupos, foram utilizados o teste qui-quadrado e o teste exato Fisher para testar a hipótese de associação de cada variável qualitativa com os grupos. O teste exato de Fisher é a versão exata do teste qui-quadrado. Foi escolhido pois algumas suposições necessárias para a utilização do teste qui-quadrado não estavam sendo atendidas. Na análise das variáveis quantitativas, com a finalidade de testar a hipótese nula de que não há diferença entre os grupos segundo cada variável, foi utilizado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. No caso da comparação entre dois grupos e entre três grupos foi utilizado o teste de Kruskall-Wallis. Estes testes foram escolhidos pela natureza assimétrica da maioria das variáveis quantitativas. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a hipótese de normalidade das variáveis em

cada grupo e na maioria dos cenários rejeitou-se a hipótese de normalidade dos dados.

Após essa primeira etapa, foi calculado e testado o coeficiente de correlação linear de Pearson entre as principais variáveis quantitativas do estudo (SLG, GWI, GCW, GWW, GWE e pressão arterial sistólica). Este coeficiente foi escolhido devido à natureza quantitativa contínua dessas variáveis. Os resultados foram expostos em figuras e tabelas.

Por fim, foram propostos seis modelos de regressão linear para determinar os principais fatores que influenciaram em alguns desfechos. Os resultados foram apresentados em tabelas.

3.7 Aspectos éticos

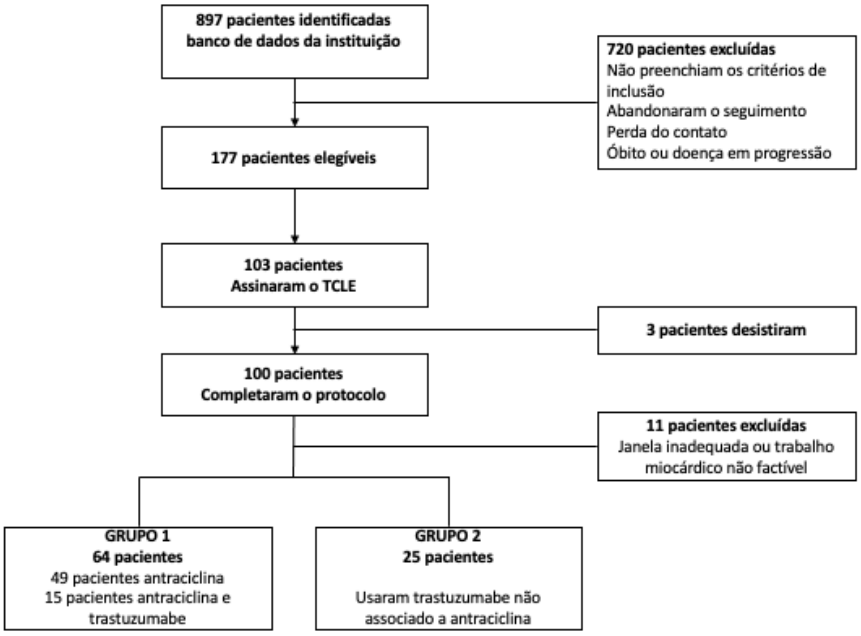
Todas as etapas metodológicas foram norteadas pelas observâncias éticas contempladas nas diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos estabelecidas pela resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba (CAAE 16216819.4.0000.8069) e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE 16216819.4.3001.0065). Todas as pacientes incluídas foram informadas sobre os procedimentos a serem realizados, concordaram em participar do estudo e assinaram o TCLE.

A coleta dos dados foi iniciada apenas após a aprovação do projeto de pesquisa pelo comitê de ética. As mulheres submetidas ao processo de pesquisa tiveram seus direitos garantidos no tocante ao princípio da autonomia, anonimato e confidencialidade dos dados.

4. RESULTADOS

A partir do banco de dados do Centro Paraibano de Oncologia e da demanda dos oncologistas, foi elaborada uma lista nominal de 897 possíveis participantes. A seguir, os prontuários foram individualmente analisados e 720 pacientes excluídas por motivos tais como o não preenchimento dos critérios de inclusão, abandono do seguimento, informações de contato desatualizadas, óbito ou doença em progressão. Resultando em 177 pacientes potencialmente elegíveis (Figura 8). Destas 103 foram convocadas e assinaram o TCLE, sendo 03 excluídas por desistência. Cem pacientes assinaram o TCLE e completaram o protocolo. Onze voluntárias realizaram as medidas usuais do ecocardiograma, porém, por questões técnicas ou janela inadequada a realização do *strain* e a avaliação do trabalho miocárdico não foram factíveis. Dentre as voluntárias que apresentaram janela inadequada 9 foram submetidas a mastectomia esquerda, sendo em 8 casos com reconstrução usando prótese ou expansor. Foram, então, consideradas para análise 89 pacientes, destas 64 alocadas do Grupo 1 (expostas ao tratamento com antraciclina associada ou não a trastuzumabe) e 25 no Grupo 2 (expostas ao tratamento com trastuzumabe, não associado a antraciclina)

Figura 8 – Fluxo da execução da pesquisa



Fonte: elaborado pela autora, 2024.
Notas: TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido.

4.1 Características da amostra total

Identificou-se dentre as 89 mulheres analisadas, uma idade mediana igual a 55 anos, variando de uma mínima de 23 anos a uma máxima de 81 anos. A ampla maioria se autodeclarou com a cor da pele branca (89%). A capacidade funcional das pacientes foi muito boa, 87% das mulheres foram classificadas como completamente ativas pela escala de desempenho *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG). O IMC mediano foi de 26,99 kg/ m^2 (IQR=20), sendo que 64 (72%) mulheres atingiram pontuação que as classificou como sobrepeso ou obesidade (Tabela 1).

A ocorrência de fatores de risco para doença cardiovascular na amostra foi elevada. A dislipidemia esteve presente em 37 mulheres (42%), a hipertensão em 39 mulheres (44%) e diabetes *mellitus* em 12 mulheres (13%). O tabagismo atual ou pregresso foi referido por 10 mulheres (11%). O *score* de risco para doença cardiovascular na Sociedade Brasileira de Cardiologia (versão 2020) foi calculado em 47 voluntárias, sendo que em 25 mulheres o risco para doença cardiovascular foi considerado alto ou muito alto, correspondendo a 28,1% da amostra.

Quanto ao uso de medicamentos, 21 (24%) mulheres relataram o uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina (BRA). Enquanto 19 (21%), 7 (7,9%) e 23 (26%) mulheres afirmaram o uso de beta-bloqueador, inibidor de canal de cálcio e estatinas, respectivamente.

Tabela 1 – Características gerais das 89 mulheres estudadas

Variável	Frequência	Percentual
Cor da pele autodeclarada		
Branca	79	89,0
Negra	2	2,0
Parda	8	9,0
Classificação pelo IMC (kg/m^2)		
Normal	25	28,0
Sobrepeso	37	42,0
Obesidade	27	30,0
Dislipidemia	37	42,0
Hipertensão	39	44,0
Diabetes mellitus	12	13,0
Tabagismo atual ou pregresso	10	11
Risco cardiovascular		
Baixo	12	13,5
Intermediário	10	11,2
Alto	21	23,6
Muito alto	4	4,5
Não avaliado	42	47,2
ECOG		
0	77	87
I	12	13
Medicamentos em uso		
IECA/BRA	21	24
Beta-bloqueador	19	21
Inibidor do canal de cálcio	7	7,9
Estatinas	23	26

Fonte: dados da pesquisa, 2024.
Notas: IMC - Índice de massa corpórea; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; IECA - Inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA- Bloqueador do receptor da angiotensina.

Quanto às características oncológicas, 57% das mulheres foram diagnosticadas nos estádios I e II. A mastectomia associada a linfadenectomia ou a biópsia do linfonodo sentinela foi realizada em 78% da amostra. A hormonioterapia adjuvante foi indicada em 68% das mulheres. A radioterapia torácica com dose padrão de 50 Gy foi administrada em 70 mulheres, sendo que em 34 (38%) mulheres foi à esquerda (Tabela 2).

A quimioterapia em caráter adjuvante ocorreu em 51% da amostra. Sessenta e quatro (72%) mulheres foram expostas a protocolo quimioterápico contendo antraciclina, sendo que em 15 destas ocorreu o uso sequencial de trastuzumabe. Em todas as pacientes a dose cumulativa da doxorrubicina não ultrapassou 240mg/m^2. As demais 25 mulheres (28%) fizeram uso do trastuzumabe não associado a antraciclina. O intervalo mediano entre a última dose e a entrevista foi de 25 meses, com um mínimo de 12 meses e um máximo de 59 meses.

A cardiotoxicidade subclínica, considerando a recomendação do Posicionamento Brasileiro sobre o uso de Multimodalidade de Imagens na Cardio-oncologia (2021)[12], foi diagnosticada em 13 mulheres (15%).

Tabela 2 – Características relacionadas ao tratamento oncológico e cardiotoxicidade das 89 mulheres estudadas

Variável	***Frequência***	***Percentual***
Estadio		
I	18	20
II	33	37
III	20	23
Não identificado ou TX	18	20
Tipo de cirurgia		
Mastectomia com linfadenectomia	39	44
Mastectomia com BLS	30	34
Cirurgia conservadora	20	22
Tipo de quimioterapia		
Adjuvante	45	51
Neoadjuvante	44	49
Esquema quimioterápico		
Esquema com antraciclina	49	55
Esquema com antraciclina e tratuzumabe	15	17
Esquema com trastuzumabe	25	28
RT torácica esquerda	34	38
Terapia endócrina		
Tamoxifeno	21	24
Inibidor de aromatase	39	44
Não fez uso	29	33
Cardiotoxicidade subclínica	13	15

Fonte: dados da pesquisa, 2024.
Notas: TX - Tumor primário não avaliável; BLS - Biópsia do linfonodo sentinela; RT- Radioterapia.

Em relação as medidas do ecocardiograma na amostra, a FEVE calculada pelo método de Simpson esteve preservada em todas as participantes, com uma mediana de 67% (IQR=6,00). No estudo dos parâmetros morfométricos, identificou-se a mediana de 70,02g/m^2 (IQR=20,80) da massa indexada do VE, de 43mm (IQR=6,00) do diâmetro diastólico do VE e de 7,41 (IQR=2,32) da relação pico onda E e velocidade da onda E (Tabela 4). A mediana da pressão arterial (PA) sistólica, na amostra, foi de 124mmHg (IQR=32).

Quanto a avaliação da função sistólica além da FEVE, observou-se uma mediana de -19,90% (IQR=3,30) do SLG, de 2.131 mmHg (IQR=675) do GWI, de 2.364mmHg (IQR=697) do GCW, de 166mmHg (IQR=119) do GWW e de 94% (IQR=5) do GWE.

4.2 Comparação dos grupos segundo o esquema quimioterápico

Como mencionado anteriormente, considerando o esquema quimioterápico a amostra foi dividida em Grupo 1 (expostas ao tratamento com antraciclina associado ou não a trastuzumabe) e Grupo 2 (expostas ao tratamento com trastuzumabe, não associado a antraciclina).

Na avalição das características clínicas e do tratamento não houve diferença significativa entre ambos os grupos quanto a idade, IMC, diabetes, dislipidemia, tabagismo, tratamento hormonioterápico e radioterapia esquerda. Embora, a hipertensão tenha sido relatada por 50% das pacientes do Grupo 1 e em menor percentual (28%) pelas pacientes do Grupo 2, não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 3). No grupo 1 houve um maior registro do uso de beta bloqueador (p= 0,013).

Todas as 13 pacientes que apresentaram cardiotoxicidade subclínica eram pertencentes ao Grupo 1 (p=0,016), ou seja, foram tratadas com protocolo contendo ANT, sendo que em 4 destas o TZB foi usado associada a ANT.

Tabela 3- Características clínicas e cardiotoxicidade para o total da amostra e por grupos

Variável	Total (n = 89)	Grupo 1 (n = 64)	Grupo 2 (n = 25)	*p*-valor
Idade	55,00 (20,00)	54,50 (22,50)	55,00 (17,00)	0,974
IMC (kg/m^2)	26,99 (5,96)	27,16 (6,43)	26,40 (4,40)	0,324
Classificação pelo IMC (kg/m^2)				0,668
Normal	25 (28%)	18 (28%)	7 (28%)	
Sobrepeso	37 (42%)	25 (39%)	12 (48%)	
Obesidade	27 (30%)	21 (33%)	6 (24%)	
Superfície corpórea (m^2)	1,75 (0,21)	1,73 (0,23)	1,75 (0,18)	0,742
Dislipidemia	37 (42%)	28 (44%)	9 (36%)	0,505
Hipertensão	39 (44%)	32 (50%)	7 (28%)	0,060
Diabetes	12 (13%)	10 (16%)	2 (8,0%)	0,497
Tabagismo	10 (11%)	6 (9,4%)	4 (16%)	0,458
Medicamentos em uso				
IECA/BRA	21 (24%)	15 (23%)	6 (24%)	0,955
Beta-bloqueador	19 (21%)	18 (28%)	1 (4,0%)	**0,013**
Inibidor do canal cálcio	7 (7,9%)	7 (11%)	0 (0%)	0,184
Estatinas	23 (26%)	15 (23%)	8 (32%)	0,407
Intervalo QT e coleta (meses)	25,00 (22,00)	25,00 (24,00)	25,00 (20,00)	0,938
Terapia endócrina				0,640
Não fez uso	29 (33%)	19 (30%)	10 (40%)	
Tamoxifeno	21 (24%)	16 (25%)	5 (20%)	
Inibidor aromatase	39 (44%)	29 (45%)	10 (40%)	
RT esquerda	34 (38%)	28 (44%)	6 (24%)	0,085
CTX subclínica	13 (15%)	13 (20%)	0 (0%)	**0,016**

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Notas: As variáveis categóricas foram apresentadas em valor absoluto e relativo. As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil (IQR). IMC - Índice de massa corpórea; IECA - Inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA - Bloqueador do receptor da angiotensina; QT – Quimioterapia; RT – Radioterapia; CTX - Cardiotoxicidade.

Comparando os dois grupos, quanto os achados ecográficos houve diferença significativa entre os valores da FEVE (*p*=0,003), o Grupo 1 apresentou uma mediana de 65,5% (IQR=7,25) e o Grupo 2 de 70% (IQR=7). A relação E/e` obteve comportamento distinto entre os grupos (*p*=0,030), atingiu uma mediana de 7,64 (IQR=2,60) no Grupo 1 e de 6,80 (IQR=1,62) no Grupo 2 (Tabela 4). O Grupo 1 apresentou uma mediana da PA sistólica 128 mmHg (IQR=37), enquanto o Grupo 2 uma mediana de 120mmHg (IQR=32), atingindo significância (*p*=0,028).

Ainda comparando os Grupos 1 e 2, não houve diferença com significância estatística nos valores do SLG e das variáveis do trabalho cardíaco.

Tabela 4 - Características ecográficas para o total da amostra e por grupos

Variável	Total (n = 89)	Grupo 1 (n = 64)	Grupo 2 (n = 25)	p-valor
Morfométricas				
Massa indexada VE	70,02 (20,80)	70,17 (23,39)	69,86 (18,34)	0,416
RWT	0,38 (0,06)	0,38 (0,04)	0,33 (0,01)	0,114
Diâmetro diastólico VE	43,00 (6,00)	43,00 (4,25)	44,00 (6,00)	0,855
Volume diastólico VE	61,00 (20,25)	60,00 (20,50)	62,00 (16,75)	0,848
Volume diastólico indexado	35,36 (10,55)	35,48 (10,70)	33,68 (9,99)	0,503
Volume sistólico VE	21,00 (9,00)	21,50 (9,25)	19,00 (8,75)	0,092
Volume sistólico indexado	11,86 (5,09)	12,32 (4,99)	10,20 (3,58)	0,054
Função Diastólica				
Volume AE (ml)	44,00 (15,50)	44,00 (16,50)	49,00 (12,50)	0,958
Volume AE indexado (ml/m^2)	25,51 (8,32)	25,15 (9,21)	26,62 (7,65)	0,747
Onda E (m/s)	0,78 (0,21)	0,79 (0,21)	0,77 (0,20)	0,541
Onda A (m/s)	0,69 (0,31)	0,74 (0,27)	0,66 (0,30)	0,376
TD (ms)	195,50 (57,00)	193,00 (51,75)	209,50 (59,25)	0,270
E/A	1,10 (0,59)	1,08 (0,60)	1,13 (0,46)	0,590
E/e'	7,41 (2,32)	7,64 (2,60)	6,80 (1,62)	**0,030**
e'(m/s)	0,10 (0,04)	0,10 (0,04)	0,11 (0,03)	0,106
Função Sistólica				
FEVE %	67,00 (6,00)	65,50 (7,25)	70,00 (7,00)	**0,003**
SLG %	-19,90 (3,30)	-19,70 (3,68)	-20,10 (2,40)	0,087
GWI mmHg%	2.131,00 (675,00)	2.154,00 (787,50)	2.117,00 (468,00)	0,774
GCW mmHg%	2.364,00 (697,00)	2.345,00 (721,00)	2.364,00 (503,00)	0,805
GWW mmHg%	166,00 (119,00)	163,50 (124,75)	166,00 (114,00)	0,844
GWE %	94,00 (5,00)	94,00 (6,00)	94,00 (6,00)	0,662
Níveis Pressólicos				
PAS (mmHg)	124,00 (32,00)	128,00 (37,00)	120,00 (32,00)	**0,028**
CTX subclínica	13 (15%)	13 (20%)	0 (0%)	**0,016**

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Notas: As variáveis categóricas foram apresentadas em valor absoluto e relativo. As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil (IQR). VE - Ventrículo esquerdo; RWT - Espessura relativa da parede; AE - Átrio esquerdo; TD - Tempo de desaceleração da onda E; E/A - relação pico da onda E e da onda A; E/e`- relação pico onda E e velocidade diastólica do anel mitral; e'- Velocidade diastólica do anel mitral; FEVE - Fração de ejeção ventrículo esquerdo; SLG - *Strain* longitudinal global; GWI - Índice global do trabalho miocárdico; GCW - Trabalho construtivo global do miocárdio; GWW - Trabalho desperdiçado global do miocárdio; GWE - Eficiência global do trabalho miocárdico; PAS – Pressão arterial sistólica; CTX - Cardiotoxicidade.

4.3 Comparação dos grupos segundo a presença e a ausência da cardiotoxicidade subclínica

Como dito anteriormente, a cardiotoxicidade (CTX) subclínica foi identificada em 15 mulheres. Para um melhor entendimento do comportamento dos marcadores

cardíacos no cenário da CTX subclínica, a amostra foi dividida em 2 grupos de acordo com a presença ou ausência de CTX subclínica.

Quanto as características clínicas, a hipertensão esteve presente em 85% no grupo com cardiotoxicidade e em 37% no grupo sem cardiotoxicidade, sendo a diferença significante (*p*=0,001). O tabagismo foi registrado em 31% do grupo com CTX e 7,9% do grupo sem CTX (*p*=0,036). A radioterapia esquerda foi realizada em 69% do grupo com CTX e 33% do grupo sem CTX (*p*=0,027). Os demais fatores de risco idade, diabetes, obesidade/sobrepeso e dislipidemia com distribuição sem diferença significativa entre os grupos (Tabela 5).

Quanto ao esquema quimioterápico no grupo com CTX, 9 mulheres (69%) fizeram uso de ANT e 4 mulheres (31%) usaram ANT e TZB (*p*=0,017).

Tabela 5 - Características gerais para o total da amostra e por cardiotoxicidade subclínica

Variável	Total (n = 89)	CTX Subclínica Não (n = 76)	CTX Subclínica Sim (n = 13)	*p*-valor
Idade	55,00 (20,00)	54,00 (19,50)	62,00 (20,00)	0,272
IMC (kg/m^2)	26,99 (5,96)	27,16 (6,10)	26,70 (4,10)	0,981
Classificação IMC				0,331
Normal	25 (28%)	23 (30%)	2 (15%)	
Sobrepeso	37 (42%)	29 (38%)	8 (62%)	
Obesidade	27 (30%)	24 (32%)	3 (23%)	
Dislipidemia	37 (42%)	32 (42%)	5 (38%)	0,805
Hipertensão	39 (44%)	28 (37%)	11 (85%)	**0,001**
Diabetes	12 (13%)	10 (13%)	2 (15%)	>0,999
Tabagismo	10 (11%)	6 (7,9%)	4 (31%)	0,036
Medicamentos em uso				
IECA/BRA	21 (24%)	15 (20%)	6 (46%)	0,070
Beta-bloqueador	19 (21%)	14 (18%)	5 (38%)	0,140
Inibidor do canal cálcio	7 (7,9%)	4 (5,3%)	3 (23%)	0,061
Estatinas	23 (26%)	19 (25%)	4 (31%)	0,734
Intervalo QT e coleta (meses)	25,00 (22,00)	25,00 (20,50)	28,00 (26,00)	0,646
Esquema quimioterápico				**0,017**
ANT	49 (55%)	40 (53%)	9 (69%)	
TZB	25 (28%)	25 (33%)	0 (0%)	
ANT + TZB	15 (17%)	11 (14%)	4 (31%)	
Terapia endócrina				0,322
Não fez uso	29 (33%)	27 (36%)	2 (15%)	
Tamoxifeno	21 (24%)	18 (24%)	3 (23%)	
Inibidor aromatase	39 (44%)	31 (41%)	8 (62%)	
RT esquerda	34 (38%)	25 (33%)	9 (69%)	**0,027**

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Notas: As variáveis categóricas foram apresentadas em valor absoluto e relativo. As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil (IQR). CTX – Cardiotoxicidade;

IMC - Índice de massa corpórea; IECA - Inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA - Bloqueador do receptor da angiotensina; QT – Quimioterapia; ANT – Antraciclina; TZB - Trastuzumabe; RT - Radioterapia.

Não foi identificada uma diferença significativa das variáveis morfométricas do ecocardiograma entre as mulheres com ou sem CTX (Tabela 6). Nos parâmetros da função diastólica, houve diferença estatisticamente significativa na velocidade diastólica do anel mitral (p=0,039). A mediana da velocidade diastólica do anel mitral (e`) no grupo com CTX foi de 0,08m/s (IQR=0,03) e no grupo sem CTX foi de 0,10m/s (IQR=0,04).

A mediana do SLG no grupo com CTX foi de -16% (IQR=3) e no grupo sem CTX foi de -20,05 (IQR=2,80), com significância estatística (p< 0,001). Ao analisar a FEVE e os parâmetros do trabalho cardíaco pelo critério presença ou ausência de cardiotoxicidade obteve-se diferença estatística nos valores da FEVE e nos parâmetros do trabalho miocárdico (Tabela 6). O grupo com CTX apresentou a mediana menor da FEVE 64% (IQR=7) versus 67,5% (IQR=7), do GWI 1651mmHg (IQR=194) versus 2.242,50mmHg (IQR=636,75), do trabalho construtivo GCW 1.995mmHg (IQR=291) versus 2.445,50mmHg (IQR=634,50) e da GWE 88% (IQR=6) versus 94% (IQR=4,25). Enquanto, o trabalho miocárdico não efetivo GWW mostrou-se aumentado no grupo com CTX 293mmHg (IQR=140) versus 139,50mmHg (IQR=118,25).

Tabela 6 - Características ecográficas para o total da amostra e por cardiotoxicidade subclínica

Variável	Total (n = 89)	CTX Não (n = 76)	CTX Sim (n = 13)	*p*-valor
Morfométricas				
Massa indexada VE	70,02 (20,80)	69,33 (19,71)	84,01 (49,59)	0,115
RWT	0,38 (0,06)	0,38 (0,05)	0,37 (0,07)	0,672
Diâmetro diastólico do VE	43,00 (6,00)	43,00 (5,00)	43,00 (6,00)	0,382
Volume diastólico VE	61,00 (20,25)	61,00 (16,50)	53,00 (30,00)	0,190
Volume diastólico indexado	35,36 (10,55)	35,49 (10,00)	33,86 (17,10)	0,251
Volume sistólico VE	21,00 (9,00)	21,00 (8,00)	23,00 (12,00)	0,809
Volume sistólico indexado	11,86 (5,09)	11,77 (4,45)	14,38 (6,05)	0,660
Função Diastólica				
Volume AE (ml)	44,00 (15,50)	45,00 (16,00)	41,50 (14,00)	0,298
Volume AE indexado	25,51 (8,32)	25,62 (8,34)	24,65 (8,43)	0,386
Onda E (m/s)	0,78 (0,21)	0,78 (0,18)	0,72 (0,30)	0,392
Onda A (m/s)	0,69 (0,31)	0,68 (0,29)	0,82 (0,26)	0,086
TD (ms)	195,50 (57,00)	196,00 (56,00)	192,00 (73,00)	0,469
E/A	1,10 (0,59)	1,11 (0,58)	0,93 (0,60)	0,068
E/e'	7,41 (2,32)	7,29 (1,94)	8,75 (5,68)	0,075
e'(m/s)	0,10 (0,04)	0,10 (0,04)	0,08 (0,03)	**0,039**
Função Sistólica				
FEVE %	67,00 (6,00)	67,50 (7,00)	64,00 (7,00)	**0,010**
SLG %	-19,90 (3,30)	-20,05 (2,80)	-16,00 (3,00)	**<0,001**
GWI mmHg%	2.131,00 (675,00)	2.242,50 (636,75)	1.651,00 (194,00)	**<0,001**
GCW mmHg%	2.364,00 (697,00)	2.445,50 (634,50)	1.995,00 (291,00)	**<0,001**
GWW mmHg%	166,00 (119,00)	139,50 (118,25)	293,00 (140,00)	**<0,001**
GWE %	94,00 (5,00)	94,00 (4,25)	88,00 (6,00)	**<0,001**
Níveis Pressólicos				
PAS mmHg	124,00 (32,00)	124,00 (32,00)	126,00 (26,00)	0,561

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Notas: As variáveis categóricas foram apresentadas em valor absoluto e relativo. As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil (IQR). CTX – Cardiotoxicidade; VE - Ventrículo esquerdo; RWT - Espessura relativa da parede; AE - Átrio esquerdo; TD - Tempo de desaceleração da onda E; E/A - relação pico da onda E e da onda A; E/e`- relação pico onda E e velocidade diastólica do anel mitral; e'- Velocidade diastólica do anel mitral; FEVE - Fração de ejeção ventrículo esquerdo; SLG - *Strain* longitudinal global; GWI - Índice global do trabalho miocárdico; GCW - Trabalho construtivo global do miocárdio; GWW - Trabalho desperdiçado global do miocárdio; GWE - Eficiência global do trabalho miocárdico; PAS – Pressão arterial sistólica.

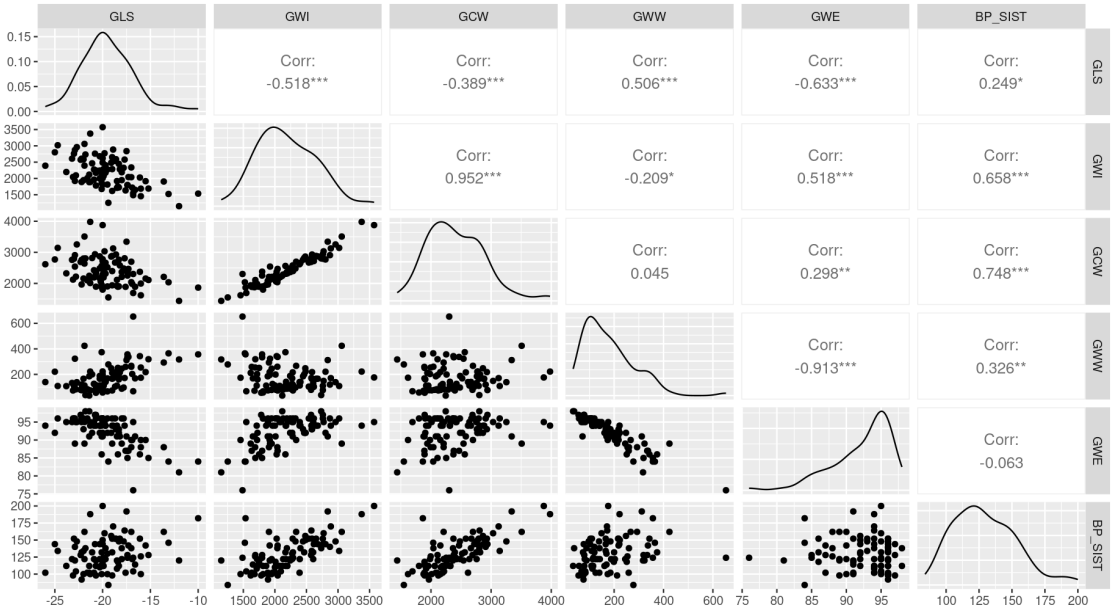
4.4 Correlação de linearidade entre a variáveis e modelos de regressão linear

Após essa primeira etapa, foi avaliada a correlação de linearidade entre as principais variáveis quantitativas do estudo (SGL, GWI, GCW, GWW, GWE e pressão arterial sistólica), sendo calculado e testado o Coeficiente de Correlação Linear de

Pearson. Esse coeficiente foi escolhido devido à natureza quantitativa contínua dessas variáveis.

A correlação de linearidade entre as variáveis para o total da amostra demostrou que a maioria das variáveis tem uma distribuição assimétrica e todas as correlações foram significativas (p< 0,05), exceto entre GCW e GWW e GWE e pressão sistólica. Observou-se uma correlação linear moderada positiva entre GWW e SLG, GWI e GWE, pressão sistólica e GWI e pressão sistólica e GCW. Constatou-se uma correlação positiva fraca entre pressão sistólica e SLG, como também o GWW. Além disso, temos uma correlação linear positiva fraca em GWE e GCW e uma correlação positiva muito forte entre GWI e GCW. As demais correlações foram negativas e moderadas, com exceção da correlação entre GWW e GWE que foi negativa muito forte (Figura 9 e Tabela 7).

Figura 9 - Dispersão e coeficiente de correlação linear de Pearson entre variáveis na amostra total



Fonte: dados da pesquisa, 2024.
Notas: GLS - *Strain* longitudinal global; GWI - Índice global do trabalho miocárdico; GCW - Trabalho construtivo global do miocárdio; GWW - Trabalho desperdiçado global do miocárdio; GWE - Eficiência global do trabalho miocárdico; BP_SIST – Pressão arterial sistólica.
* resultados significativos à p-valor maior ou igual 10%.
** resultados significativos à p-valor maior ou igual a 5%.
*** resultados significativos à p-valor maior ou igual a 1%.

Tabela 7 - Coeficiente de correlação linear de Pearson entre variáveis e os respectivos p-valores dos testes para o total da amostra

Variável 1	Variável 2	Coeficiente	Estatística t	*p*-valor	Limite inf	Limite sup
SLG	GWI	-0,52	-5,65	**<0,001**	-0,66	-0,35
SLG	GCW	-0,39	-3,93	**<0,001**	-0,55	-0,20
SLG	GWW	0,51	5,48	**<0,001**	0,33	0,65
SLG	GWE	-0,63	-7,64	**<0,001**	-0,74	-0,49
GWI	GCW	0,95	29,00	**<0,001**	0,93	0,97
GWI	GWW	-0,21	-2,00	**0,049**	-0,40	0,00
GWI	GWE	0,52	5,65	**<0,001**	0,35	0,66
GCW	GWW	0,05	0,42	0,676	-0,17	0,25
GCW	GWE	0,30	2,91	**0,005**	0,10	0,48
GWW	GWE	-0,91	-20,90	**<0,001**	-0,94	-0,87
PAS	GLS	0,25	2,40	**0,019**	0,04	0,44
PAS	GWI	0,66	8,15	**0,000**	0,52	0,76
PAS	GCW	0,75	10,50	**0,000**	0,64	0,83
PAS	GWW	0,33	3,22	**0,002**	0,13	0,50
PAS	GWE	-0,06	-0,59	0,558	-0,27	0,15

Fonte: dados da pesquisa, 2024.
Notas: SLG - *Strain* longitudinal global; GWI - Índice global do trabalho miocárdico; GCW - Trabalho construtivo global do miocárdio; GWW - Trabalho desperdiçado global do miocárdio; GWE - Eficiência global do trabalho miocárdico; PAS – Pressão arterial sistólica.

Por fim, foram propostos seis modelos de regressão linear para determinar os principais fatores que influenciaram em alguns desfechos.

O primeiro desfecho é a cardiotoxicidade subclínica (Tabela 8). Como essa variável é do tipo dicotômica, o modelo mais indicado é o modelo de regressão logística. Para tanto foram consideradas as seguintes variáveis explicativas: grupo segundo o esquema quimioterápico grupo 1 e 2, idade, IMC, hipertensão, dislipidemia, diabetes, RT torácica esquerda e pressão arterial sistólica.

Tabela 8 - Resumo da aplicação do modelo de regressão logística cardiotoxicidade

Desfecho	**Variável**	**OR**	**95% IC**	***p*-valor**
Cardiotoxicidade	Hipertensão			
	Não	—	—	
	Sim	9,29	2,20, 64,6	0,007
	RT torácica esquerda			
	Não	—	—	
	Sim	4,5	1,23, 19,3	0,029

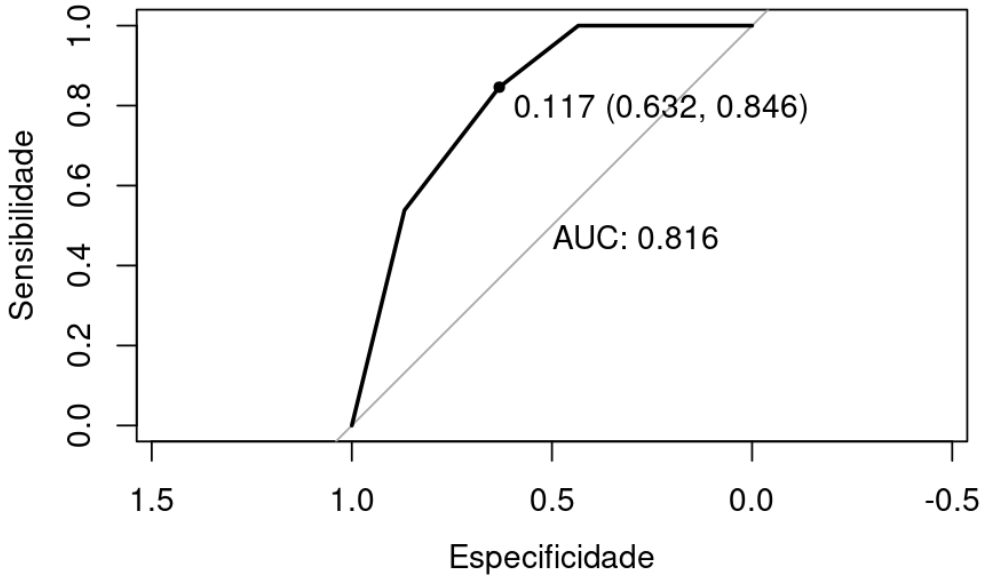
Fonte: dados da pesquisa, 2024.
Notas: OR- Odds ratio. IC- Intervalo de confiança. RT: Radioterapia.

Apenas as variáveis hipertensão e radioterapia torácica esquerda mostraram importância para explicar o desfecho. Na amostra, as mulheres hipertensas têm cerca de 9,29 vezes mais chance de desenvolver CTX subclínica em relação às mulheres não hipertensas e as mulheres que receberam radioterapia torácica à esquerda têm

4,5 vezes mais chances de desenvolver CTX subclínica do que mulheres não expostas a radioterapia torácica à esquerda (Tabela 8).

Para verificar o poder de classificação do modelo e sua qualidade foi utilizada a curva ROC e algumas medidas. A área embaixo da curva (AUC) foi de 0,816 indicando uma boa capacidade preditiva do modelo. O ponto de corte da curva foi de 0,117, indicando que indivíduos que tiverem um valor igual ou maior do que esse no modelo serão classificados como com cardiotoxicidade. A sensibilidade foi de 0,8462, especificidade de 0,6316 e a acurácia de 66,29%, o que validou o modelo bom e útil do ponto de vista estatístico (Figura 10).

Figura 10 - Curva ROC



Fonte: dados da pesquisa, 2024
Notas: AUC - Área embaixo da curva.

Os demais modelos de regressão linear foram ajustados para desfechos contínuos (Tabela 9). Para a análise do SLG, as variáveis explicativas consideradas foram: grupos segundo o esquema quimioterápico, a saber grupo 1 e 2; idade; IMC; hipertensão; dislipidemia; diabetes e RXT torácica esquerda. Constatou-se que apenas a variável idade foi importante para explicar o comportamento médio de SLG, de forma que a cada ano a mais de idade há um aumento de 0,06% na média de SLG. Os demais modelos tiveram como desfecho as variáveis do trabalho miocárdico (GWI, GCW, GWW e GWE) e na análise as variáveis explicativas consideradas foram GLS, grupo segundo o esquema quimioterápico, idade, IMC, hipertensão, dislipidemia,

diabetes, RT torácica esquerda e pressão arterial sistólica. O modelo normal mostrou-se o mais adequado e útil dentre todas as abordagens consideradas.

Tabela 9 - Modelos de regressão normal linear

Desfecho	Variável	Coeficiente	95% IC	p-valor
SLG	Intercepto	-23	-26, -21	<0,001
	Idade	0,06	0,02, 0,11	0,006
GWI	Intercepto	-2,375	-2,652, -2,098	<0,001
	SLG	-124	-134, -114	<0,001
	PA sistólica	16,54	15, 18	<0,001
GCW	Intercepto	-2,167	-2,493, -1,842	<0,001
	SLG	-110	-121, -99	<0,001
	Idade	3,53	0,63, 6,4	0,018
	PA sistólica	17,33	16, 19	<0,001
GWW	Intercepto	311	136, 486	<0,001
	SLG	15	8,6, 22	<0,001
	Idade	3,1	1,6, 4,6	<0,001
GWE	Intercepto	73	66, 80	<0,001
	SLG	-0,94	-1,2, -0,70	<0,001
	Idade	-0,09	-0,16, -0,03	0,007
	Dislipidemia			
	Não	—	—	
	Sim	-1,4	-2,8, -0,02	0,047
	PA sistólica	0,05	0,02, 0,08	0,003

Fonte: dados da pesquisa, 2024.
Notas: SLG - *Strain* longitudinal global; GWI - Índice global do trabalho miocárdico; GCW - Trabalho construtivo global do miocárdio; GWW - Trabalho desperdiçado global do miocárdio; GWE - Eficiência global do trabalho miocárdico; PA – Pressão arterial.

Os modelos de regressão linear para os desfechos contínuos evidenciaram:

- Desfecho GWI: a cada percentual a mais da variável SLG, a média de GWI diminui 124mmHg, enquanto a cada unidade a mais na pressão sistólica, a média de GWI aumenta em 16,54 mmHg;
- Desfecho GCW: a cada percentual a mais de SLG a média de GCW diminui em 110 mmHg, enquanto a cada ano a mais de idade, a média de GCW aumenta em 3,53 mmHg. Além disso, a cada unidade a mais na pressão sistólica, a média de GCW aumenta em 17,33 mmHg;
- Desfecho GWW: a cada percentual a mais de SLG a média de GWW aumenta em 15mmHg% e a cada ano a mais de idade, a média de GWW aumenta em 3,1mmHg%;

- Desfecho GWE: a cada percentual % a mais de SLG a média de GWE diminui em 0,94% e a cada ano a mais de idade, a média de GCW diminui em 0,09%. Além disso, mulheres com dislipidemia têm valor médio de GWE inferior em 1,4%, enquanto a cada unidade a mais na pressão sistólica a média de GWE aumenta em 0,05%.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo é inovador, pesquisou a função cardíaca através da avaliação do trabalho miocárdico em sobreviventes do câncer de mama, tratadas com esquemas terapêuticos contemporâneos há um período de entre 1 e 5 anos. Constatou, em uma amostra de 89 mulheres assintomáticas, tratadas com antraciclina e/ou trastuzumabe, uma cardiotoxicidade subclínica em 13 mulheres (15%). Ao comparar os grupos, segundo o protocolo quimioterápico, foi evidenciada uma menor mediana da FEVE no Grupo 1, exposto ao tratamento com ANT associada ou não ao TZB, (p=0,003), entretanto não houve diferença significante dos parâmetros do SLG e do MW. Na correlação de acordo com presença ou ausência de CTX, o grupo com CTX apresentou comportamento distinto com significância estatística, a saber: menor mediana da FEVE, do GWI, do trabalho construtivo GCW e da GWE. Enquanto que, o trabalho miocárdico não efetivo GWW mostrou-se aumentado no grupo com CTX. Até o momento, não identificamos outra pesquisa que tenha avaliado o trabalho miocárdico em sobreviventes do câncer de mama a longo prazo expostas ao tratamento supracitado.

O diagnóstico precoce e o tratamento mais efetivo têm contribuído para o aumento do número dos sobreviventes do câncer de mama. Avaliar os possíveis efeitos adversos da terapêutica, precoces ou tardios, é mandatório (4). Um diferencial do nosso estudo, como dito, é a avaliação da CTX em sobreviventes do câncer de mama submetidas a tratamento quimioterápico contendo antraciclina e/ou trastuzumabe, que tenham concluído o tratamento há um tempo mínimo de um ano e não mais que 5 anos. Na nossa pesquisa, o intervalo mediano entre o término da quimioterapia e a entrevista foi de 25 meses. Enquanto, a grande maioria dos estudos reportam a avaliação do MW e a CTX durante o tratamento ou até um ano do

tratamento (35,36,40,44,47,54) (Quadro 4). Pesquisas recentes enfatizam a necessidade do monitoramento por longo prazo dos sobreviventes (57).

Bostany et al. (2024) avaliando 2.808 ecocardiogramas, em 829 sobreviventes do câncer de mama, com uma mediana de seguimento de 8,6 anos, identificaram um aumento da incidência cumulativa da disfunção cardíaca de 1,8% aos 2 anos para 15,3% aos 15 anos após o início da terapia. A DVTC tardia incidiu mais nas pacientes expostas a ANT e RT. Enquanto a DVTC precoce predominou nas pacientes expostas a ANT e TZB (57).

Definindo a disfunção ventricular leve relacionada a terapia oncológica, a Diretriz em Cardio-oncologia (2022), elaborada e publicada pelas entidades Associação Europeia de Hematologia, ESTRO e ESC, conceitua como aquela que apresenta FEVE maior ou igual a 50%, associada a uma redução do SLG superior a 15% e/ou aumento dos biomarcadores (13). O Posicionamento Brasileiro sobre o uso de Multimodalidade de Imagens na Cardio-oncologia (2021) considera como cardiotoxicidade subclínica durante a terapia uma FEVE acima de 50% combinada a uma redução maior de 12% do valor basal do *strain* longitudinal global (SLG) ou na ausência do SLG basal um valor absoluto do SLG menor que 17% (12).

Devido a ausência do SLG prévio ao tratamento, foi aplicado, no nosso estudo, o conceito de cardiotoxicidade subclínica segundo a recomendação do Posicionamento Brasileiro sobre o uso de Multimodalidade de Imagens na Cardio-oncologia, ou seja, uma FEVE acima de 50%, associada a um valor absoluto do SLG menor que 17% (12). Assim, foi identificada a cardiotoxicidade subclínica em 13 mulheres (15%), todas haviam sido tratadas com antraciclina, sendo que 9 mulheres (69%) fizeram uso de ANT e 4 mulheres (31%) usaram ANT e TZB (p=0,017). Concordante com o relato da literatura científica, onde descreve a possibilidade da CTX crônica tardia relacionada a uso da ANT e ainda o maior risco quando combinada ao TZB[18,21,31].

O câncer de mama e as doenças cardiovasculares têm fatores de risco em comum, alguns deles modificáveis com a adoção de hábitos de vida mais saudáveis (7). He et al. (2021) acompanhando 2.448 pacientes, por um tempo médio de 111 meses, constataram que a hipertensão e a doença coronariana foram fatores prognósticos independentes para eventos cardiovasculares graves tardios (64).

O nosso estudo constatou dentre as 89 mulheres analisadas, uma idade mediana igual a 55 anos. A ocorrência de fatores de risco para doença cardiovascular

na amostra foi elevada. A hipertensão esteve presente em 39 mulheres (44%) e o diabetes *mellitus* em 12 mulheres (13%). Um aspecto adicional, apesar de 42% da nossa amostra sabidamente apresentar dislipidemia, apenas 26% faziam uso regular de estatinas.

Weaver et al. (2024), em estudo transversal, avaliaram 502 pacientes oncológicos, com um tempo médio desde o diagnóstico de 4,2 anos, dos quais 95,6% eram mulheres, 79,7% tinham câncer de mama e 30,5% receberam tratamento de câncer com alto potencial de cardiotoxicidade. Constataram a presença de fatores de risco, incluindo hipercolesterolemia (48,3%), hipertensão (47,8%), obesidade (33,1%) e diabetes (20,5%) (65).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2022, cerca de 43% dos adultos com 18 anos tinham sobrepeso e 16% eram obesos (66). Enquanto, que no nosso estudo o IMC mediano foi de 26,99 kg/ m^2 (IQR=20), sendo que 42% das mulheres atingiram pontuação que as classificou como sobrepeso e 30% como obesidade. O estudo multicêntrico, CANTO (*Cancer Toxicities*), avaliou 929 pacientes com CM, tratadas com ANT e/ou TZB, com o objetivo de verificar a associação do IMC e cardiotoxicidade (definida a partir da redução da FEVE > 10% para um valor menor que 50%). A análise multivariada identificou que a obesidade (p=0,03) e a administração de TZB foram fatores independentes associados a cardiotoxicidade (67).

De acordo com os dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) 2023, o percentual total de fumantes com 18 anos ou mais no Brasil é de 9,3%, sendo 10,2% entre homens e 7,2% entre mulheres (68). Na nossa amostra, o tabagismo atual ou pregresso foi referido por 10 mulheres (11%), sendo dominante no grupo que desenvolveu CTX subclínica (31% versus 7,9% p=0,036). Uma recente revisão sistemática, aponta o tabagismo como fator de risco para cardiotoxicidade induzida por antraciclina em pacientes com câncer de mama (69).

A terapia endócrina adjuvante no tratamento do câncer de mama inicial, com o uso do tamoxifeno (TMX) ou de inibidores de aromatase (IA), reduz as taxas de recorrência local e sistêmica, além de aumentar a sobrevida global. O TMX é um modulador seletivo de receptor de estrogênio, que tem ação antagonista no tecido mamário e um efeito agonista em outros locais. O TMX tem um efeito benéfico no perfil lipídico, com redução no colesterol sérico total e na lipoproteína de baixa

densidade, mas sem alterações significativas na lipoproteína de alta densidade (HDL). Porém, outros estudos associam o TMX aumento nos triglicerídeos e ao maior risco de trombose venosa e tromboembolismo (7,70). O uso de IA está associado a hipercolesterolemia e ao aumento do risco de doença cardiovascular (70). Na nossa amostra, 68% das mulheres estavam em uso de terapia endócrina, sendo 44% com IA e em 24% com TMX.

A radioterapia esquerda, com dose padrão de 50 Gy, foi administrada em 38% das mulheres, no nosso estudo. Apesar da evolução na técnica da radioterapia, o acompanhamento a longo prazo ainda tem mostrado um risco aumentado de doença cardiovascular entre a mulheres tratadas por câncer de mama com a radioterapia em parede torácica à esquerda (71). O risco de desenvolver doença cardiovascular após a RXT torácica esquerda aumenta quando a paciente possui outros fatores de risco como hipertensão, diabetes, dislipidemia, história familiar e o uso de ANT (72).

Um outro aspecto, no atual estudo, 11 pacientes foram excluídas, dentre elas 9 apresentaram janela inadequada e foram submetidas a mastectomia esquerda, sendo em 8 casos com reconstrução usando prótese ou expansor. Expansores e próteses de silicone, usados na reconstrução pós-mastectomia esquerda, podem interferir e reduzir a qualidade da imagem ecográfica. Pignatti et al. (2013), avaliando 44 mulheres com reconstrução mamária com prótese ou expansor, identificaram um percentual de 50% de janela inadequada (73).

Passando a discutir os achados ecográficos pertinentes a função diastólica, no nosso estudo, ao compararmos os grupos segundo o esquema quimioterápico, apenas a relação E/e` obteve comportamento com significância (p=0,030), atingiu uma mediana de 7,64 (IQR=2,60) no Grupo 1 (expostas ao tratamento com antraciclina associado ou não a trastuzumabe) e de 6,80 (IQR=1,62) no Grupo 2 (expostas ao tratamento com trastuzumabe, não associado a antraciclina). Na correlação entre os grupos por cardiotoxicidade, houve diferença estatisticamente significativa na velocidade diastólica do anel mitral ao doppler (p=0,039). A mediana da velocidade diastólica do anel mitral (e') no grupo com CTX foi de 0,08m/s (IQR=0,03) e no grupo sem CTX foi de 0,10m/s (IQR=0,04).

Embora alguns estudos demonstrem comprometimento progressivo da função diastólica do VE em pacientes tratados com antraciclina e que essas alterações possam preceder a disfunção sistólica, o seu valor preditivo não está claro (37). Mincu et al. (2021), em metanálise incluindo de 13 estudos, avaliaram a influência da ANT

na função diastólica do VE, em 892 pacientes com câncer de mama. Concluíram que a avaliação da função diastólica do VE após ANT em pacientes com câncer de mama, sem doença cardiovascular prévia, através do ecocardiograma, mostrou uma modesta mudança inicial na razão E/A, sem alterações significativas na e' ou na relação E/e' (74). Kosmala et al. (2022) não identificaram diferença significativa dos parâmetros da função diastólica (onda E, relação E/A e E/e`) entre os grupos com ou sem DVTC (54).

Quanto ao comportamento da FEVE, pesquisa anterior estimou, a partir de análises longitudinais ajustadas, um declínio anual da FEVE de 0,29% (P = 0,009) ao longo de 20 anos, em sobreviventes tratadas com ANT, a partir do diagnóstico de câncer de mama (57). Na nossa pesquisa, todas as mulheres apresentaram uma mediana da FEVE acima de 50%, sendo identificada uma diferença da mediana nos dois cenários estudados. Na correlação por grupos segundo o protocolo da quimioterapia, o grupo 1 apresentou uma mediana de 65,5% (IQR=7,25) e o Grupo 2 de 70% (IQR=7) p=0,003. Ao compararmos os grupos, segundo a presença ou não de cardiotoxicidade subclínica, o grupo com CTX subclínica apresentou uma mediana da FEVE inferior ao grupo sem CTX (*p*=0,010).

Jeyaprakash et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática e metanálise, incluindo 19 estudos randomizados controlados, e avaliaram o efeito cardiotóxico da dosagem moderna da antraciclina na FEVE. Os autores identificaram um declínio médio da FEVE de 5,4%, podendo não apresentar manifestação clínica de insuficiência cardíaca. Os estudos menores, realizados há mais de 15 anos, descreviam uma redução maior de 9% a 17%. Os autores refletem que essa menor redução da FEVE pode ser atribuída a inclusão de medicação cardioprotetora em alguns estudos, a variação temporal importante do surgimento da CTX precoce ou tardia, muitos estudos limitados a um seguimento de 6 meses e, consequentemente, o declínio tardio da FEVE subestimado. Outro aspecto importante, o uso recente de marcadores mais sensíveis da função cardíaca, como a deformação miocárdica, diagnosticando alterações que precedem o declínio da FEVE (75).

A redução da FEVE ocorre em um momento posterior. Pois, inicialmente, mecanismos de adaptação permitem uma adequada função sistólica, apesar da existência da lesão nos cardiomiócitos (14). Observa-se uma crescente evidência científica do papel do SLG do VE como um marcador preditivo precoce da DVTC (76). Consensos de especialistas, consideram como marcadores de cardiotoxicidade uma redução maior que 12-15% do valor basal do SLG ou na ausência do SLG de base,

desde que não exista doença miocárdica prévia, um valor absoluto do SLG menor que 17% (11–14,76).

Charbonnel et al. (2016) identificaram que o SLG com um valor absoluto menor que 17,45%, obtido após 150 mg/m^2 de terapia com antraciclina, foi um preditor significativo de CTX induzida por antraciclina (77). Gripp et al. (2018) consideraram que um SLG com o valor de -16,6%, permite a identificação precoce de pacientes risco em potencial de desenvolver cardiotoxicidade induzida por antraciclina e/ou trastuzumabe (78). No nosso estudo, adotado como critério de cardiotoxicidade subclínica um valor absoluto do SLG menor que 17% na presença de FEVE maior que 50%, identificamos CTX subclínica em 15% da amostra. A mediana do SLG no grupo com CTX foi de -16% (IQR=3) e no grupo sem CTX foi de -20,05 (IQR=2,80), com significância estatística (p< 0,001).

Jacobse et al. (2020) em uma coorte de 569 mulheres, tratadas de câncer de mama aos 40-50 anos de idade, avaliaram a FEVE e SLG, aos 5-7 anos ou 10-12 anos de seguimento. As pacientes tratadas com ANT (n = 313), comparadas ao grupo sem ANT (n = 256), apresentaram maior redução da FEVE (10% vs. 4%) e maior percentual do SLG alterado (34% vs. 27%). GLS e FEVE foram negativamente afetados de forma linear com o aumento da dose cumulativa de ANT e SLG também foi impactado pela irradiação da mama esquerda (79). Apesar de, nos nossos achados, a cardiotoxicidade subclínica ter sido identificada apenas no grupo que fez uso da antraciclina, não encontramos significância estatística da mediana na comparação dos grupos segundo o esquema quimioterápico.

Um aspecto limitante, é o fato de que a medida do SLG sofre influência da pré e pós-carga (14,80). Assim, diferenças da pressão arterial podem ocasionar variação na imagem sequencial, ou seja, valores absolutos mais baixos do SLG podem ser atribuídos em situações com níveis da pressão arterial mais elevados no momento do exame (79,81).

O MW é um parâmetro ecocardiográfico emergente na avaliação do desempenho do VE. Incorpora a determinação da pós-carga, usando a pressão sistólica aferida de forma não invasiva durante o exame, e o SLG. Assim, além de ampliar a avaliação da função ventricular, também minimiza o efeito da carga (48,51).

A avaliação do MW tem um papel promissor no acompanhamento de pacientes oncológicos, especialmente naquelas com maior risco de cardiotoxicidade (51). Os índices do trabalho miocárdico parecem ser marcadores precoces e sensíveis de

progressão em direção à cardiotoxicidade em pacientes submetidos à terapia com antraciclina e ou trastuzumabe (37).

Na nossa pesquisa, a comparação dos parâmetros do MW por grupos de acordo com o protocolo quimioterápico, não demonstrou diferença com significância estatística. Entretanto, identificamos que o grupo com CTX subclínica apresentou a mediana menor do GWI 1651mmHg vs 2.242,50mmHg p<0,001, do GCW 1.995mmHg vs 2.445,50mmHg p<0,001 e da GWE 88% vs 94% p<0,001. Diferentemente, o trabalho miocárdico não efetivo GWW mostrou-se aumentado no grupo com CTX 293mmHg versus 139,50mmHg p<0,001.

De forma semelhante, Tang et al. (2023), seguindo uma coorte de 50 pacientes submetidas a quimioterapia com antraciclina, avaliadas antes, durante e 6 meses após o término, constataram que o GWI, GCW e GWE diminuíram gradualmente e o GWW aumentou gradualmente (82). Vaz Ferreira et al. (2022) demonstraram que o tratamento do câncer de mama, com antraciclina e/ou trastuzumabe, está associado a uma redução significativa nos índices do MW, em 4-6 meses após o início do tratamento, com recuperação parcial observada em 12-14 meses. O GWI e a GWE mostraram uma variação mais pronunciada em pacientes com DVTC. Isso sugere que o MW pode ser um marcador sensível para a detecção precoce da disfunção sistólica do VE nesta população de pacientes (47). Li et al. (2022), acompanhando 50 pacientes com câncer de mama tratadas com trastuzumbe e pertuzumabe, constataram que o GLS, GWI, GCW e GWE foram significativamente reduzidos após o 4º ciclo da terapia e detectaram toxicidade de forma mais precoce do que a FEVE (83).

Além disso, Calvillo-Argüelles et al. (2022) demonstraram que mudanças nos parâmetros de MW, como GWI e GCW, foram, significativamente, associadas ao DVTC concomitante e subsequente, fornecendo valor diagnóstico e prognóstico incremental sobre o GLS isolado e estratificação de risco. Também sugerem papel em potencial do estudo do MW no subgrupo de pacientes sem SLG basal. Em tais pacientes, uma combinação de SLG e GWI mais altos pode identificar um subgrupo de pacientes com baixa de probabilidade de DVTC concomitante ou subsequente (84). Moya et al (2023) também descreveram modificações temporais dos parâmetros do MW, em 50 pacientes tratadas com ANT e ou TZB, e sugerem que um GCW basal baixo, associado a um aumento do GWW pode predizer risco de desenvolver DVTC (85).

Evidências sugerem o benefício do estudo do MW em pacientes com SLG alterado e possibilidade de impacto de pós-carga elevada. Kosmala et al. (2022) avaliaram, pelo ecocardiograma, antes e após o tratamento oncológico, 44 participantes assintomáticas, provenientes do estudo prospectivo randomizado SUCCOUR, com alto risco para cardiotoxicidade e que receberam antraciclina associada ou não ao trastuzumabe. Identificaram que os maiores aumentos no GWI e GCW foram encontrados em pacientes sem DVTC e com aumento da PA sistólica maior que 20mmHG. Os pacientes com DVTC, não acompanhadas de elevação dos níveis sistólicos, demonstraram reduções significativamente maiores no GWI e GCW do que seus pares (54).

Buscando um melhor entendimento dos nossos resultados, foi avaliada a correlação de linearidade entre as principais variáveis quantitativas. Identificamos uma relação positiva muito forte, entre o GWI e o GCW, e moderada, entre GWW e SLG, GWI e GWE. Enquanto, que o GWW e GWE demonstraram uma associação negativa muito forte. Tang et al. (2023) evidenciaram uma correlação negativa do GWI, GCW e GWE com o SLG e uma correlação positiva entre o GWW e o SLG (82). Vale ressaltar que, em ambos os estudos o valor do SLG foi registrado em percentual negativo.

Na nossa pesquisa, foram aplicados modelos de regressão linear para determinar os principais fatores que influenciaram alguns desfechos. A hipertensão e a radioterapia torácica esquerda mostraram importância para explicar a cardiotoxicidade subclínica. Na amostra, as mulheres hipertensas e as que receberam a radioterapia torácica à esquerda tiveram respectivamente, cerca de 9,29 e 4,5 vezes mais chance de desenvolver CTX subclínica.

Em outra série, foi demonstrado um risco significativamente maior de disfunção cardíaca em sobreviventes de câncer de mama expostas a antraciclina com ou sem radioterapia e antraciclina e trastuzumabe/pertuzumabe com ou sem radiação. A hipertensão prévia ao câncer, também, foi associada a um risco aumentado disfunção cardíaca (57).

Ainda, no nosso estudo, quanto aos parâmetros do MW, a cada percentual a mais do SLG a média do GWI, do GCW e da GWE diminuem e a média do GWW aumenta. A idade também impactou, a cada ano a mais de vida houve aumento na média do GCW e do GWW. A cada valor a mais da pressão arterial sistólica a média

do GCW e do GWI aumentaram. As mulheres com dislipidemia apresentaram valor médio de GWE inferior.

O estudo EACVI NORRE (2019) identificou que o GWI e o GCW aumentaram com a idade em mulheres junto com a pressão arterial sistólica. Os autores atribuem ao aumento significativo da pressão arterial sistólica e diastólica, mesmo que ainda na faixa normal, de acordo com a idade em mulheres. Consequentemente, o aumento da pressão arterial sistólica leva a um aumento na pós-carga, o que provavelmente gera um trabalho do VE com um nível mais elevado de energia (52).

Vaz Ferreira et al. (2022) avaliando os parâmetros associados à variação dos índices de MW, constataram que a obesidade foi preditor de piora dos índices do GWI, do GWE e do GCW. A hipertensão no início do estudo foi associada à piora significativa do GWI. A presença de mais de um fator de risco cardiovascular foi correlacionada à piora do GWE (47).

Quadro 4 - Estudos envolvendo a avaliação do trabalho miocárdico em sobreviventes do câncer de mama tratadas com antraciclina e ou trastuzumabe

Autor Ano Nº Amostral	Tipo estudo Momento	Droga	Resultados
Guan et al.[53] 2021 79 pacientes	Coorte Antes, durante e ao término do tratamento	ANT e/ou TZB Sem ANT	O SLG apresentou alterações significativas após o 4º ciclo, enquanto a FEVE, o GWI e a GWE apresentaram alterações significativas após o 6º ciclo ($p < 0,05$). O SLG foi superior ao GWI na previsão da função cardíaca em pacientes com pouca variação na pressão arterial.
Li et al.[83] 2022 50 pacientes 30 controles	Coorte Antes e após o 4º ciclo	TZB e PZB	O GLS, GWI, GCW e GWE foram significativamente reduzidos após 4 ciclos de terapia e detectaram toxicidade de forma mais oportuna e sensível do que a FEVE
Vaz Ferreira et al.[47] 2022 122 pacientes	Coorte Antes, 4-6m e 12-14m	ANT e/ou TZB	Redução significativa nos índices do MW, em 4-6 meses após o início do tratamento, com recuperação parcial observada em 12-14 meses. O GWI e a GWE mostraram uma variação mais pronunciada em pacientes com DVTC.
Kosmala et al.[54] 2022 44 pacientes	Caso-controle	ANT e/ou TZB	Pacientes com DVTC sem elevação na pressão arterial apresentaram reduções muito maiores no GWI e GCW. O comprometimento do SLG na presença de um aumento no GWI e GCW indicou o impacto da pós-carga elevada no desempenho do VE.
Calvillo-Argüelles et al.[84] 2022 136 pacientes	Coorte	ANT e TZB	Mudanças nos índices de MW, como GWI e GCW, foram significativamente associadas ao DVTC concomitante e subsequente, fornecendo valor diagnóstico e prognóstico incremental sobre o GLS.
Tang et al.[82] 2023 50 pacientes	Coorte Antes, durante e até 6m	ANT	GWI, GCW e GWE diminuíram gradualmente e o GWW aumentou gradualmente. GWI, GCW e GWE correlação negativa com o SLG. GWW e o SLG correlação positiva com o SLG.
Moya et al.[85] 2023 50 pacientes	Coorte Antes, durante e até 12 m	ANT e/ou TZB	As pacientes do grupo que desenvolveu a DVTC moderada, apresentaram, no exame de base, os valores, significativamente, mais baixos dos GWI, GCW e GWE, com piora progressiva. GCW basal baixo, associado a um aumento do GWW pode predizer risco de desenvolver DVTC
Torres et al. 2024 89 pacientes	**Transversal 1-5 anos após o tratamento**	**ANT e/ou TZB**	**15% da amostra desenvolveu CTX subclínica. No grupo com CTX subclínica (SLG>-17%), os parâmetros GWI, GCW e GWE apresentaram mediana inferior e o GWW com mediana superior ao grupo sem CTX. Não houve diferença dos marcadores do MW na correlação segundo o protocolo quimioterápico. FEVE apresentou-se menor mediana no Grupo 1 (exposto a ANT) e no grupo com CTX**

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Notas: ANT – Antraciclina; DVTC - disfunção ventricular relacionada a terapia do câncer; FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GWI - Índice global do trabalho miocárdico; GCW - Trabalho construtivo global do miocárdio; GWW - Trabalho desperdiçado global do miocárdio; GWE - Eficiência global do trabalho miocárdico; PZB – Pertuzumabe; SLG - Strain longitudinal global; TZB - Trastuzumabe.

6. LIMITAÇÕES

O estudo apresenta algumas limitações. Inicialmente, a ausência do ecocardiograma com *strain* de base, realizado antes do início do tratamento. Assim nossa avaliação fundamentou-se nos achados detectados em um único momento. A avaliação comparativa com o exame prévio à terapêutica propiciaria uma estimativa mais fidedigna da cardiotoxicidade subclínica e do comportamento dos parâmetros do MW.

Além disso, o tamanho amostral e a diferente proporção entre os grupos de acordo com o protocolo quimioterápico, pode ter gerado um recorte inadequado para a população em geral. Talvez este ponto, justifique a falta de significância na correlação entre os achados dos grupos segundo o protocolo quimioterápico. O estudo também não incluiu a análise de biomarcadores, o que poderia favorecer um melhor entendimento da lesão cardíaca. Outro ponto, a inexistência de um grupo controle não exposto ao tratamento de câncer, portanto, não temos um autêntico referencial para o grupo de tratamento.

7. CONCLUSÃO

Constatamos, na amostra, a ocorrência elevada de fatores sabidamente reconhecidos como predisponentes para doença cardiovascular. Um campo passível de futuras intervenções nos fatores de risco modificáveis.

Verificamos que as sobreviventes do CM tratadas com antraciclina associada ou não ao trastuzumabe, após 1-5 anos do término da exposição, apresentam um risco de cardiotoxicidade subclínica, que pode ser agravado pela presença de fatores de risco como a HAS e a radioterapia torácica à esquerda.

Ao correlacionarmos os parâmetros do trabalho miocárdico, de acordo o protocolo quimioterápico, não identificamos diferença com significância estatística entre o Grupo 1 (pacientes expostas a antraciclina associada ou não ao trastuzumabe) e o Grupo 2 (pacientes expostas ao trastuzumabe), o que ter sido influenciado pela diferença de proporção entre os grupos.

A análise comparativa entre grupos segundo presença ou ausência de cardiotoxicidade subclínica demonstrou uma boa correlação entre os achados da SLG e os índices do trabalho miocárdico. O grupo com CTX apresentou menor mediana da FEVE, do GWI, do GCW e da GWE. Enquanto, o GWW mostrou-se aumentado no grupo com CTX.

Nossos achados apontam para o benefício do seguimento mais prolongado e da avaliação não invasiva do MW, seja na caracterização mais detalhada da remodelação cardíaca ou na detecção precoce da cardiotoxicidade. Estes resultados justificam pesquisas adicionais visando a definir o papel do MW na prática diária e quais pacientes poderiam ser beneficiadas de um seguimento a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. Atlanta: American Cancer Society; 2024.p.1-82. Disponível em: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2024/2024-cancer-facts-and-figures-acs.pdf

2. Santos MO, Lima FCS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM, Cancela MC. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Revista Brasileira de Cancerologia. 2023;69:e-213700. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700

3. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74:12–49. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38230766/

4. American Cancer Society. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2022-2024. Atlanta: American Cancer Society; 2022:p. 1–46 Disponível em: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures/2022-cancer-treatment-and-survivorship-fandf-acs.pdf

5. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, et al. The cancer patient and cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22:2290–309. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809231/

6. Kirkham AA, Beaudry RI, Paterson DI, Mackey JR, Haykowsky MJ. Curing breast cancer and killing the heart: A novel model to explain elevated cardiovascular disease and mortality risk among women with early stage breast cancer. Prog Cardiovasc Dis. 2019;62:116–26. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797800/

7. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2018;137:e30–66. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437116/

8. Afifi AM, Saad AM, Al-Husseini MJ, Elmehrath AO, Northfelt DW, Sonbol MB. Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population-based analysis. Cancer. 2020;126:1559–67. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.32648

9. Chung R, Ghosh AK, Banerjee A. Cardiotoxicity: precision medicine with imprecise definitions. Open Heart. 2018;5: e000774. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30094034/

10. Groarke JD, Nohria A. Editorial: Anthracycline cardiotoxicity a new paradigm for an old classic. Circulation. 2015;131:1946–9. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016704

11. Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;115(5):1006–43. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/LVSYykYGsz3K6n5BFpwBt9c

12. Melo MDT de, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira V de M, Saleh MH, et al. Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117:845–909. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/zqjD699sjsZ6VLfjDGjvvgc/?lang=pt

13. Lyon AR, López-Fernánde T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klei 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 (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43:4229–361. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017568/

14. Almeida ALC, De Melo MDT, De Souza Le Bihan DC, Vieira MLC, Pena OLB, Del Castillo OM, et al. Position statement on the use of myocardial strain in cardiology routines by the brazilian society of cardiology's department of cardiovascular imaging - 2023. Arq Bras Cardiol. 2023;120:e20230646. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/tNh3qfrVcdn4cDzTqmNjCtQ/?lang=en

15. Braybrooke J, Bradley R, Gray R, Hills RK, Pan H, Peto R, et al. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. The Lancet 2023;401:1277–92. Disponível em: http://www.thelancet.com/article/S0140673623002854/fulltext

16. Wang TH, Ma Y, Gao S, Zhang WW, Han D, Cao F. Recent Advances in the Mechanisms of Cell Death and Dysfunction in Doxorubicin Cardiotoxicity. Rev Cardiovasc Med. 2023; 24:336. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39076437/

17. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart. 2018; 104:971–7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217634/

18. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Me. 2020;7:26. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32258060/

19. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nature Medicine 2012;18:1639–42. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nm.2919

20. Linders AN, Dias IB, López Fernández T, Tocchetti CG, Bomer N, Van der Meer P. A review of the pathophysiological mechanisms of doxorubicin-induced

cardiotoxicity and aging. Npj aging. 2024;10:9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38263284/

21. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. Heart Fail Ver. 2021;26:1159–73. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410142/

22. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation. 2015;131:1981–8. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777

23. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley Júnior MR, Cruz FD, Brandão SMG, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2281–90. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540327/

24. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine 2005; 353:1659–72. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa052306

25. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet 2017;389:1195–205. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28215665/

26. Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. Cardiol Clin. 2019; 37:407–18. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587782/

27. Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? Target Oncol. 2009;4:77–88. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19418111/

28. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. Breast Cancer Res Treat. 2019;177:237-250. Disponível em: /pmc/articles/PMC6661020/

29. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin. 2016; 66:309–25. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919165/

30. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer Therapy–Induced Cardiotoxicity: Basic Mechanisms and Potential Cardioprotective Therapies. Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. 2014;3: e000665. Disponível em: /pmc/articles/PMC4187516/

31. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001;344:783–92. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/

32. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferri A, Masetti R, Landolfi R, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22:2175–85. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687878/

33. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22:1945–60. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463967/

34. Thavendiranathan P, Shalmon T, Fan CPS, Houbois C, Amir E, Thevakumaran Y, et al. Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Tissue Characterization and Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer. JAMA Cardiol. 2023;8:524–34. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37043251/

35. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circ Cardiovasc Imaging. 2012; 5:596–603. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22744937/

36. Muckiene G, Vaitiekus D, Zaliaduonyte D, Zabiela V, Verseckaite-Costa R, Vaiciuliene D, et al. Prognostic Impact of Global Longitudinal Strain and NT-proBNP on Early Development of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy. Medicina (Kaunas). 2023;59:953. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37241185/

37. Contaldi C, Montesarchio V, Catapano D, Falco L, Caputo F, D'Aniello C, et al. Multimodality Cardiovascular Imaging of Cardiotoxicity Due to Cancer Therapy. Life. 2023;13:2103. Disponível em: https://www.mdpi.com/2075-1729/13/10/2103/htm

38. Jafari F, Safaei AM, Hosseini L, Asadian S, Kamangar TM, Zadehbagheri F, et al. The role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection and monitoring of cardiotoxicity in patients with breast cancer after treatment: a comprehensive review. Heart Fail Ver. 2021;26:679–97. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029698/

39. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular

Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2020; 22:1504–24. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621569/

40. Thavendiranathan P, Calvillo-Argüelles O. Breast Cancer Treatment and Diastolic Dysfunction: Should We Worry About Relaxing in Cardio-Oncology? JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:211–4. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542544/

41. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, Jebavy L, Vojacek J. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. Exp Oncol. 2008; 30:160–2. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18566583/

42. Di Lisi D, Manno G, Novo G. Subclinical Cardiotoxicity: The Emerging Role of Myocardial Work and Other Imaging Techniques. Curr Probl Cardiol. 2021; 46:100818. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33756178/

43. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019; 20:605–19. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30903139/

44. Stoodley PW, Richards DAB, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, et al. Left ventricular systolic function in HER2/neu negative breast cancer patients treated with anthracycline chemotherapy: a comparative analysis of left ventricular ejection fraction and myocardial strain imaging over 12 months. Eur J Cancer. 2013;49:3396–403. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937961/

45. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. J Am Soc Echocardiogr. 2013; 26:493–8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562088/

46. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Murbraech K, Miyazaki S, et al. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. JACC Cardiovasc Imaging. 2023; 16:269–78. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36435732/

47. Vaz Ferreira V, Mano TB, Cardoso I, Cruz MC, Branco LM, Almeida-Morais L, et al. Myocardial Work Brings New Insights into Left Ventricular Remodelling in Cardio-Oncology Patients. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:2826. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35270517/

48. Papadopoulos K, Tok ÖÖ, Mitrousi K, Ikonomidis I. Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications. Diagnostics (Basel). 2021;11:573. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810120/

49. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-

strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. Eur Heart J. 2012;33(6):724–33. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315346/

50. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019; 20:31–9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247622/

51. Marzlin N, Hays AG, Peters M, Kaminski A, Roemer S, O'Leary P, et al. Myocardial Work in Echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2023;16:e014419. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36734221/

52. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20:582–90. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jey188

53. Guan J, Bao W, Xu Y, Yang W, Li M, Xu M, et al. Assessment of Myocardial Work in Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Analysis of CTRCD Prediction by Echocardiography. Front Pharmacol . 2021;12:770580. Disponível em: /pmc/articles/PMC8632001/

54. Kosmala W, Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, De Blois J, Murbræch K, et al. Incremental Value of Myocardial Work over Global Longitudinal Strain in the Surveillance for Cancer-Treatment-Related Cardiac Dysfunction: A Case-Control Study. J Clin Med. 2022;11:912. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35207185/

55. Kang Y, Xiao F, Chen H, Wang W, Shen L, Zhao H, et al. Subclinical anthracycline-induced cardiotoxicity in the long- term follow-up of lymphoma survivors: A multi-layer speckle tracking analysis. Arq Bras Cardiol. 2018;110:219–28.

56. Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). Brazilian Journal of Psychiatry. 1999; 21:19–28. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbp/a/MqwHNFWLFR467nSsPM7vdbv/

57. Bostany G, Chen Y, Francisco L, Dai C, Meng Q, Sparks J, et al. Cardiac Dysfunction Among Breast Cancer Survivors: Role of Cardiotoxic Therapy and Cardiovascular Risk Factors. Journal of Clinical Oncology. 2024; JCO2301779. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01779

58. 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; 31:171–90. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31959335/

59. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982; 5: 649–55. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/

60. Izar MC, Fonseca FAH, Santos RD, Faludi AA, Giraldez VZR. Calculadora de Risco Cardiovascular. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2020 [citado 12 de outubro de 2024]. Disponível em: http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAER2020/index.html

61. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8 th edition due December 2016. Union for International Cancer Control. 2017;1–272. Disponível em: https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579

62. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2019; 32:1–64. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30282592/

63. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015; 16:1–11. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25525063/

64. He X, Ji J, Dai X, Qdaisat AZ, Esteva FJ, Hortobagyi GN, et al. Association of Cardiovascular Disease Risk Factors with Late Cardiotoxicity and Survival in HER2-positive Breast Cancer Survivors. Clin Cancer Res. 2021; 27:5343-52. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117035/

65. Weaver KE, Dressler E V., Smith S, Nightingale CL, Klepin HD, Lee SC, et al. Cardiovascular health assessment in routine cancer follow-up in community settings: survivor risk awareness and perspectives. BMC Cancer. 2024;24:158. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38297229/

66. World Health Organization. Obesity and overweight. [Internet]. [citado 12 de outubro de 2024]. Disponível em: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

67. Kaboré EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, Di Meglio A, Pistilli B, Coutant C, et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. PLoS Med. 2019;16:e1002989. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869400/

68. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2006-2023 : tabagismo e consumo abusivo de álcool. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas

capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2023 [Internet]. 2023 [citado 12 de outubro de 2024]. Brasília-DF: Ministério da Saúde;2023. Disponível em: www.saude.gov.br

69. Jin H, Xu J, Sui Z, Wang L. Risk factors from Framingham risk score for anthracyclines cardiotoxicity in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1101585. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36742068/

70. Matthews AA, Peacock Hinton S, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Lund JL, et al. Endocrine therapy use and cardiovascular risk in postmenopausal breast cancer survivors. Heart. 2021;107:1327–35. Disponível em: https://heart.bmj.com/content/107/16/1327

71. Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, Becherini C, Bonzano E, Cardinale D, et al. Association of Breast Cancer Irradiation With Cardiac Toxic Effects: A Narrative Review. JAMA Oncol. 2021; 7:924–32. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2776815

72. Ellahham S, Khalouf A, Elkhazendar M, Dababo N, Manla Y. An overview of radiation-induced heart disease. Radiat Oncol J. 2022; 40:89–102. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35796112/

73. Pignatti M, Mantovani F, Bertelli L, Barbieri A, Pacchioni L, Loschi P, et al. Effects of silicone expanders and implants on echocardiographic image quality after breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2013; 132:271–8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897326/

74. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA, Kimmig R, Rassaf T, Totzeck M. Left Ventricular Diastolic Function Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer without Previous Cardiac Disease-A Meta-Analysis. J Clin Med. 2021;10:3890. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34501337/

75. Jeyaprakash P, Sangha S, Ellenberger K, Sivapathan S, Pathan F, Negishi K. Cardiotoxic Effect of Modern Anthracycline Dosing on Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo Arms From Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2021;10(6):e018802. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33660514/

76. McGregor PC, Moura FA, Banchs J, Aragam JR. Role of myocardial strain imaging in surveillance and management of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction: A systematic review. Echocardiography. 2021;38:314–28. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33277729/

77. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:392–401. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jew223

78. Gripp E de A, De Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, De Sousa AS. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. Arq Bras Cardiol. 2018;110:140–50. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29561992/

79. Jacobse JN, Steggink LC, Sonke GS, Schaapveld M, Hummel YM, Steenbruggen TG, et al. Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40–50 years. Eur J Heart Fail. 2020;22:338-46. Disponível em: /pmc/articles/PMC7077738/

80. Sławiński G, Hawryszko M, Liżewska-Springer A, Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E. Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. Cancers (Basel). 2023;15:983. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36765941/

81. Marwick TH. Global Longitudinal Strain Monitoring to Guide Cardioprotective Medications During Anthracycline Treatment. Curr Oncol Rep. 2022; 24:687–94. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35239105/

82. Tang S, Li H, Song L, Zhou Y. Echocardiographic Study of Left Ventricular Pressure-Strain Loop in Evaluating Changes in Left Ventricular Myocardial Work in Breast Cancer Patients After Chemotherapy. Int Heart J. 2023; 64:203–12. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37005315/

83. Li J, Luo H, Liu YY, Chen LX, Zhu MQ, Deng QT, et al. Value of UGT2B7-161 Single Nucleotide Polymorphism in Predicting the Risk of Cardiotoxicity in HER-2 Positive Breast Cancer Patients Who Underwent Pertuzumab Combined with Trastuzumab Therapy by PSL. Pharmgenomics Pers Med. 2022;15:215–25. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35321089/

84. Calvillo-Argüelles O, Thampinathan B, Somerset E, Shalmon T, Amir E, Steve Fan CP, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Myocardial Work Indices for Identification of Cancer Therapy-Related Cardiotoxicity. JACC Cardiovasc Imaging. 2022;15(8):1361–76. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926895/

85. Moya A, Buytaert D, Beles M, Paolisso P, Duchenne J, Huygh G, et al. Serial Non-Invasive Myocardial Work Measurements for Patient Risk Stratification and Early Detection of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients: A Single-Centre Observational Study. J Clin Med. 2023;12: 1652. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36836187/

APÊNDICES

APÊNDICE A

Formulário de coleta

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA EM SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA EXPOSTOS AO TRATAMENTO COM ANTRACICLINA OU TRASTUZUMABE

Ficha nº: _____ Registro _____ Data coleta: _____

Nome:_____

Tel Contato: _____Data nasc:_____

Idade: _____ Cor: branca ☐ negra ☐ amarela ☐ parda ☐

ANTECEDENTES CLÍNICOS:

Dislipidemia: presente ☐ ausente ☐ Diabetes: presente ☐ ausente ☐

Hipertensão: presente ☐ ausente ☐ IMC: _____

Superfície corpórea: _____ Tabagismo: presente ☐ ausente ☐

Medicação em uso: _____

_____

ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS:

Estadio (TNM): _____

Tipo de cirurgia: _____

Quimioterapia: adjuvante ☐ neoadjuvante ☐ Data última dose: _____

Esquema da quimioterapia: _____

_____

Hormonioterapia: Sim ☐ Não ☐ Medicação: _____

Radioterapia: Sim ☐ Não ☐ Lateralidade: Direito ☐ Esquerdo ☐

RISCO CARDIOVASCULAR: _____ECOG: _____

ACHADOS DO ECOCARDIOGRAMA:

Achados do ecocardiograma:

_____

_____

APÊNDICE B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
BASEADO NAS DIRETRIZES DA RESOLUÇÃO CNS Nº466/2012, (CNS, MS)

Prezada Senhora,

A senhora está sendo convidada a participar da pesquisa que tem como título **Avaliação de Cardiotoxicidade Subclínica em Sobreviventes ao Câncer de Mama Expostos ao Tratamento com Antraciclina ou Trastuzumabe** e está sendo desenvolvida pela médica Adriana de Freitas Torres, do Curso de Medicina, da Universidade Federal da Paraíba em parceria com a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob a orientação do Prof. Dr. Roberto Kalil e co-orientação do Prof. Dr. Marcelo Dantas Tavares de Melo.

As informações estão sendo fornecidas sobre a participação voluntária neste estudo.

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) – O estudo pretende avaliar os efeitos cardíacos tardios de drogas usadas durante o tratamento do câncer de mama.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados – A função do seu coração será avaliada através de um exame, o ecocardiograma. O durante o ecocardiograma, também será realizada a análise de deformação miocárdica, trata-se de um exame mais elaborado e de suma importância no estudo de doenças que acometem o músculo cardíaco, trazendo informações mais precoces e precisas que o ecocardiograma padrão através de um software especial.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados - O ecocardiograma com a análise de deformação miocárdica não agrega nenhum risco adicional à paciente, sem efeitos colaterais e sem contraindicações. Porém caso venha a apresentar ansiedade com o exame ou a expectativa do resultado, o médico cardiologista que realizará o exame irá explicar e esclarecer eventuais dúvidas.

5 – Benefícios para o participante – A participante voluntária ajudará a realizar um estudo que investigará os efeitos do tratamento oncológico sobre a função do coração, o que permitirá entender melhor o risco de complicações do tratamento.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar- Não se aplica.

7 – Garantia de acesso- Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisadora executante é Adriana de Freitas Torres que pode ser encontrada no endereço: Centro de Ciências Médicas, 1º andar. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia - Cidade Universitária - Campus I, Universidade Federal da Paraíba, CEP: 58051-900 - Bairro Castelo Branco -João Pessoa– PB. Fone: (83) 2316.7553. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do CCM: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, sala 14 - Cidade Universitária - Campus I, Universidade Federal da Paraíba, CEP: 58051-900 - Bairro Castelo Branco -João Pessoa– PB. Telefone: (83) 3216.7619. E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br

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

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Os resultados da pesquisa poderão ser solicitados a partir de janeiro de 2025 pelo e-mail adftorres@hotmail.com.

11 – Despesas e compensações- não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito ao acompanhamento médico.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Ressalta-se que os dados coletados nesta pesquisa somente poderão ser utilizados para as finalidades da presente pesquisa, sendo que para novos objetivos um novo TCLE deve ser aplicado.

Após ser esclarecida sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine o consentimento de participação em todas as páginas e no campo previsto para o seu nome, que é impresso em duas vias, sendo que uma via ficará em posse do pesquisador responsável e a outra via com você.

Consentimento de Participação

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação de Cardiotoxicidade Subclínica em Sobreviventes ao Câncer de Mama Exposto ao Tratamento com Antraciclina ou Trastuzumabe".

Eu discuti com a pesquisadora Adriana de Freitas Torres sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Também concordo que os resultados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento.

_____ ____/_____/_____

Assinatura da participante da pesquisa Impressão datiloscópica

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desta participante para a colaboração neste estudo.

_____ Data: _____/_____/_____

Assinatura do pesquisador executante

Pesquisadora responsável: Adriana de Freitas Torres
E-mail para contato: adftorres@hotmail.com
Telefone para contato: 83 99986 2306
Assinatura do (a) pesquisador (a) responsável: _____

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante sejam respeitados, sempre se pautando pelas Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O CEP tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Caso você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Contato do pesquisador responsável ou com o Comitê de Ética do Centro de Ciências Médicas

Endereço:- Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14, Campus I - Cidade Universitária - Bairro Castelo Branco
CEP: 58059-900 - João Pessoa-PB

Telefone: (083) 3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br

ANEXOS

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA / CCM

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA EM SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA EXPOSTOS AO TRATAMENTO COM ANTRACICLINA OU TRASTUZUMABE

Pesquisador: ADRIANA DE FREITAS TORRES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16216819.4.0000.8069

Instituição Proponente: UFPB - Centro de Ciências Médicas/CCM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.427.886

Apresentação do Projeto:

Pesquisa para fins de Doutorado Interinstitucional (DINTER) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) com a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), da pesquisadora ADRIANA DE FREITAS TORRES.

O estudo será unicêntrico, desenvolvido no Centro Paraibano de Oncologia em João Pessoa- Paraíba. DESENHO DO ESTUDO: Será realizado um estudo piloto, transversal e observacional.A população envolverá pacientes do gênero feminino, com diagnóstico

prévio de carcinoma invasivo da mama, submetidas a tratamento quimioterápico em caráter adjuvante ou neoadjuvante com esquema contendo antracíclico ou o anticorpo monocional trastuzumabe e que tenham concluído o tratamento há um tempo igual ou superior a um ano e no máximo cinco anos. A amostra será constituída por 100 pacientes do gênero feminino, com diagnóstico de carcinoma invasivo da mama

submetidas a tratamento quimioterápico em caráter adjuvante ou neoadjuvante. Dessas, 50 submetidas a antracíclina e 50 a trastuzumabe.A amostragem será de conveniência, adotando como critério a sequência do retorno periódico para seguimento do câncer de mama durante o período estabelecido para coleta dos dados. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: • Gênero feminino;• Ter idade igual ou superior a 18 anos;• Ter diagnóstico de carcinoma invasivo da mama não metastático;• Ter sido submetida a tratamento quimioterápico, com esquema contendo

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1
Bairro: CASTELO BRANCO **CEP:** 58.051-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7617 **E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br