

Pedro Veronese

**Avaliação clínica e prospectiva do efeito da
quimioterapia ACT no intervalo QTc em pacientes
com neoplasia de mama**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Veronese, Pedro

Avaliação clínica e prospectiva do efeito da quimioterapia ACT no intervalo QTc em pacientes com neoplasia de mama / Pedro Veronese -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: Francisco Carlos da Costa Darrieux.

Descritores: 1.Cardiotoxicidade 2.Intervalo QTc 3.Prolongamento intervalo QTc 4.Neoplasias de mama 5.Quimioterapia 6.Antraciclina

USP/FM/DBD-280/17

Dedicatória

À minha família, que sempre me apoiou em todas as minhas jornadas. Essa conquista é nossa.

Carol, obrigado por toda a ajuda na revisão do inglês. Você é nosso orgulho.

Vina e Caieira, amo vocês.

Mãe, obrigado por tudo.

Jane, serei eternamente grato por ter me ajudado a entrar na faculdade de medicina.

Agradecimentos

À minha querida amiga Fernanda Caparelli, uma parceira inestimável desde o início deste projeto. Meu braço direito dentro do ICESP. Ajudou-me no processo de randomização de cada paciente.

Ao meu amigo e Professor Dr. José Rafael Macéa, que sempre me incentivou e apoiou.
Um verdadeiro pai para mim.

Ao querido amigo Dr. Edson Braga Junior, um irmão que a vida me deu. Esteve comigo durante toda essa jornada.

Aos Professores da minha banca de qualificação, Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, Prof. Dr. Carlos Alberto Pastore e Profa. Dra. Denise Hachul, que doaram os seus preciosos tempos ao meu projeto. As suas contribuições foram valiosas.

À minha amada filha Ana Luisa, que muitas vezes foi ao hospital comigo quando precisei randomizar as pacientes. Adorei ter você ao meu lado na elaboração do manuscrito. Eu no meu computador e você se divertindo com os vídeos das princesas no meu ipad. Te amo.

Ao Prof. Dr. Maurício Scanavacca, que sempre me incentivou a fazer o doutorado.
Obrigado pelo apoio durante todo o projeto.

Ao meu orientador Prof. Dr. Francisco Darrieux. Mais do que um orientador, foi um incentivador, parceiro e amigo em cada etapa desse projeto. Uma verdadeira referência de ética e profissionalismo. Um exemplo a ser seguido.

À cada uma das pacientes incluídas no protocolo de pesquisa. Vocês foram muito mais do que um n, foram histórias de superação e vida. Adorei participar da luta de cada uma de vocês.

Às queridas secretárias, Roberta Sbarro e Vanda, que entre outras coisas, ajudaram a cuidar da minha filha dentro da secretaria da Arritmia, enquanto eu randomizava as pacientes. Obrigado pelo carinho.

À amiga Luciana Sacilotto, minha parceira na pós-graduação e no ambulatório de Arritmias Cardíacas. Sempre me ajudando muito.

Ao querido casal de amigos Michelle Ugolini e Alex, sempre muito prestativos. Obrigado pela aquela análise estatística.

Aos amigos Irineu Massaia e Nelson Samesima. Obrigado pela parceria de sempre.

À enfermeira Talita Ayres Barbosa, sempre prestativa e atenciosa. Sua ajuda em todos os processos exigidos pela pós-graduação foi muito importante.

À pós-graduanda Mônica Ávila Grinberg e a secretária Fátima do grupo de Transplante Cardíaco e Insuficiência Cardíaca. Obrigado por toda ajuda na randomização das pacientes.

Ao estaticista Rogério Ruscitto, que me orientou em cada etapa do trabalho.

À todos os médicos da nossa equipe de Arritmia Cardíacas, que fazem desse serviço uma referência no Brasil.

À todos os funcionários da pós-graduação. Sempre muito prestativos.

Aos professores da pós-graduação, que não pouparam esforços para me transmitir seus valiosos conhecimentos.

Epígrafe

“Be the change you want to see in the world.” Mahatma Gandhi

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	01
1.1	Aspectos epidemiológico	01
1.2	Definição de cardiotoxicidade	02
1.3	Tipos de cardiotoxicidade	03
1.4	Quimioterápicos utilizados no câncer de mama	04
1.5	Biomarcadores	05
1.6	Quimioterápicos e arritmias cardíacas	05
1.7	Intervalo QT e demais medidas derivadas do QT	06
1.7.1	Intervalo QT	06
1.7.2	Intervalo QTc	07
1.7.3	Dispersão do intervalo QT	08
1.7.4	Dispersão do intervalo QTc	09
1.7.5	Dispersão transmural da repolarização	10
1.8	Intervalo QT e demais medidas derivadas do QT como marcadores arritmogênicos	10
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo primário	14
2.2	Objetivos secundários	14
3	PACIENTES E MÉTODOS	15
3.1	Aspectos éticos	15
3.2	Casuística	16
3.2.1	Seleção de pacientes	16
3.2.2	Crítérios de inclusão e exclusão	17

3.3	Métodos	18
3.3.1	Esquema de quimioterapia	19
3.4	Estatística	20
3.4.1	Desenho do estudo	20
3.4.2	Cálculo da amostra	20
3.4.3	Análise estatística	21
4	RESULTADOS	22
4.1	Características demográficas da população estudada	22
4.2	Desfecho primário	23
4.3	Desfechos secundários	24
4.3.1	Dispersão do intervalo QTc e dispersão transmural da repolarização	24
4.3.2	Biomarcadores	25
4.3.3	Eletrólitos	26
4.3.4	Desfechos clínicos	26
4.4	Dose total dos quimioterápicos utilizados	27
5	DISCUSSÃO	28
6	CONCLUSÕES	33
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

Apêndice A. Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

Apêndice B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice C. Tabela com os valores mensurados do intervalo QT, do intervalo QTc, da QTd, da QTdc e da DTpTe das 23 pacientes com câncer de mama

Apêndice D. Tabela com os valores dosados de troponina e BNP das 23 pacientes com câncer de mama

Apêndice E. Tabela com os valores dosados dos eletrólitos das 23 pacientes com câncer de mama

Apêndice F. Tabela com os valores mensurados do intervalo QTc, da QTdc e da DTpTe das 3 pacientes em uso de betabloqueador

Apêndice G. Tabela com os valores mensurados do intervalo QTc, da QTdc e da DTpTe das 3 pacientes em uso de IRSS

Lista de abreviaturas e siglas

AC	Antraciclina e ciclofosfamida
ACT	Antraciclina, ciclofosfamida e taxano
BB	Betabloqueador
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
bpm	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
Ca ²⁺	Cálcio
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
D1	Primeiro dia de tratamento
DP	Desvio padrão
DTpTe	Dispersão transmural da repolarização
ECG	Eletrocardiograma
EEUU	Estados Unidos da América
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Her 2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IKr	Canal rápido retificador tardio de potássio
IKs	Canal lento retificador tardio de potássio
INCA	Instituto Nacional de Câncer
InCor	Instituto do Coração
IRSS	Inibidor da recaptção seletiva de serotonina
IV	Intravenoso
K ⁺	Potássio
LQT2	Síndrome do QT longo congênito tipo 2

mEq/l	Miliequivalente por litro
mg	Miligrama
Mg ²⁺	Magnésio
mg/m ²	Miligrama por metro quadrado de superfície corpórea
mm	Milímetro
mm/seg.	Milímetro por segundo
ms	Milissegundo
mV	Milivolt
PA	Potencial de ação
pg/ml	Picograma por mililitro
QT	Intervalo QT
QTc	Intervalo QT corrigido
QTd	Dispersão do intervalo QT
QTdc	Dispersão do intervalo QT corrigido
T	Taxano
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TdP	Taquicardia ventricular polimórfica
TpTe	Intervalo do pico da onda T até o fim da onda T
Trop	Troponina

Lista de tabelas

Tabela 1.	Características demográficas, clínicas e laboratoriais das pacientes	23
Tabela 2.	Comparação entre as medidas do intervalo QTc	24
Tabela 3.	Comparação entre as medidas da QTdc e da DTpTe	25
Tabela 4.	Comparação entre as medidas da troponina e do BNP	26
Tabela 5.	Valores mensurados do intervalo QT, do intervalo QTc, da QTd, da QTdc e da DTpTe das 23 pacientes com câncer de mama	47
Tabela 6.	Valores dosados de troponina e BNP das 23 pacientes com câncer de mama	48
Tabela 7.	Valores dosados dos eletrólitos das 23 pacientes com câncer de mama	49
Tabela 8.	Valores mensurados do intervalo QTc, da QTdc e da DTpTe das 3 pacientes em uso de betabloqueador	50
Tabela 9.	Valores mensurados do intervalo QTc, da QTdc e da DTpTe das 3 pacientes em uso de IRSS	51

Lista de figuras

Figura 01.	Intervalo QT	06
Figura 02.	Intervalo QT corrigido	07
Figura 03.	Dispersão do intervalo QT	08
Figura 04.	Dispersão do intervalo QT corrigido	09
Figura 05.	Dispersão transmural da repolarização	10
Figura 06.	Resumo do fluxograma dos pacientes e métodos	17

RESUMO

Veronese P. Avaliação clínica e prospectiva do efeito da quimioterapia ACT no intervalo QTc em pacientes com neoplasia de mama [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A cardiotoxicidade aguda e subaguda pode ser caracterizada pelo prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) e demais medidas derivadas do intervalo QTc, como: a dispersão do intervalo QTc (QTdc) e a dispersão transmural da repolarização (DTpTe). No entanto, ainda não foi determinado se pacientes com neoplasia de mama submetidas ao esquema quimioterápico com antraciclina, ciclofosfamida e taxano (ACT) podem apresentar prolongamento do intervalo QTc, da QTdc e da DTpTe. Os objetivos deste estudo foram 1. avaliar o efeito da quimioterapia ACT no intervalo QTc, 2. avaliar o efeito da quimioterapia ACT na QTdc e na DTpTe, 3. avaliar os biomarcadores cardiospecíficos como a troponina e o peptídeo natriurético do tipo B (BNP), e 4. avaliar manifestações clínicas de cardiotoxicidade, como a presença de: arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca (ICC), angina e morte cardiovascular em pacientes com neoplasia de mama. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte prospectivo em que 23 pacientes com neoplasia de mama não metastática foram acompanhadas durante o tratamento quimioterápico com o esquema ACT. As medidas do intervalo QTc, da QTdc e da DTpTe foram determinadas pelo eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações antes do início da quimioterapia (basal), após a primeira fase com antraciclina e ciclofosfamida (AC), e ao final do tratamento

com taxano (T). Biomarcadores como troponina e BNP também foram analisados.

Resultados: Quando comparado aos valores basais, houve prolongamento do intervalo QTc após a primeira fase da quimioterapia – AC, $439,7\text{ms} \pm 33,2$ vs $472,5\text{ms} \pm 36,3$, ($p = 0,001$) e ao final do tratamento com taxano, $439,7\text{ms} \pm 33,2$ vs $467,9\text{ms} \pm 42,6$, ($p < 0,001$). A dosagem média de troponina sérica, quando comparada aos valores basais, apresentou elevação após o término da primeira fase da quimioterapia – AC, $7,1\text{pg/ml} \pm 3,5$ vs $26,9\text{pg/ml} \pm 23,1$, ($p < 0,001$) e ao final do tratamento com taxano, $7,1\text{pg/ml} \pm 3,5$ vs $30,7\text{pg/ml} \pm 21,9$, ($p < 0,001$). A QTdc, a DTpTe e os níveis séricos de BNP não mostraram diferenças com significância estatística. Durante o seguimento clínico não houve nenhum óbito e nenhuma constatação de angina, ICC e arritmias cardíacas. **Conclusão:** Em pacientes com neoplasia de mama não metastática submetidas à quimioterapia com esquema ACT, houve prolongamento do intervalo QTc e elevação dos níveis séricos de troponina.

Descritores: cardiotoxicidade; intervalo QTc; prolongamento intervalo QTc; neoplasia de mama; quimioterapia; antraciclina

ABSTRACT

Veronese P. Clinical and prospective evaluation of the effect of ACT chemotherapy on the QTc interval in patients with breast cancer [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Acute and subacute cardiotoxicity may be characterized by prolongation of the corrected QT interval (QTc) and other intervals derived from the QTc interval, such as: the QTc dispersion (QTdc) and transmural dispersion of repolarization (DTpTe). However, it has not been determined whether breast cancer patients submitted to the chemotherapy regimen with anthracycline, cyclophosphamide and taxane (ACT) may present QTc, QTdc and DTpTe prolongation. Methods: This is a prospective cohort study in which 23 patients with non-metastatic breast cancer were followed up during the chemotherapy treatment with the ACT scheme. QTc, QTdc and DTpTe measurements were determined by 12-lead ECG prior to initiation of chemotherapy (baseline) after the first phase with anthracycline and cyclophosphamide (AC), and at the end of the taxane (paclitaxel) treatment. Biomarkers such as troponin and BNP were also measured. Results: When compared to baseline values, the QTc interval was prolonged after the first phase of chemotherapy - AC, 439.7ms vs 472.5ms, ($p = 0.001$) and at the end of treatment, 439.7ms vs 467.9ms, ($p < 0.001$). The troponin level, when compared to the baseline values, presented elevation after the end of the first phase of the chemotherapy - AC, 7.1pg/ml vs 26.9pg/ml, ($p < 0.001$) and at the end of the taxane treatment, 7.1pg/ml vs 30.7pg / ml, ($p < 0.001$). No cardiovascular death occurred during

the study period of 5 months. Conclusion: In patients with non-metastatic breast cancer undergoing ACT chemotherapy, there was QTc prolongation

and elevation of serum troponin levels. Although apparently transitory, the long term prognosis of these effects need to be clarified.

Descriptors: cardiotoxicity; QTc interval; QTc prolongation; breast cancer; chemotherapy; anthracyclines

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos epidemiológicos

As neoplasias afetam cerca de 11 milhões de pacientes nos Estados Unidos da América (EUA), sendo que o câncer de mama nas mulheres e o de próstata nos homens, correspondem a cerca de 2 milhões desse total.⁽¹⁾ A Sociedade Americana de Câncer estima que em 2017 os EUA terão 1.688.780 novos casos de câncer.⁽²⁾ Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) 600 mil novos casos de neoplasias são esperados para o biênio 2016-2017 no Brasil, o que demonstra que este tema é um sério problema de saúde pública.⁽³⁾

O câncer mais frequente nas mulheres, quando se exclui a neoplasia de pele, é o de mama. Os dados do Ministério da Saúde mostram que em 2014 cerca de 57 mil pacientes foram diagnosticados com essa doença e que em 2012 ela foi responsável por mais de 13 mil óbitos somente no Brasil. Apesar de poder acometer homens em 1% dos casos, o risco estimado é de 52 novos casos de neoplasia de mama para cada 100mil mulheres, a cada ano.⁽⁴⁾

Por outro lado, o avanço no tratamento oncológico tem aumentado a expectativa de vida dessa população, que tem sido exposta por mais tempo, tanto aos fatores de riscos cardiovasculares tradicionais, quanto aos quimioterápicos com alto potencial de cardiotoxicidade.^(1, 5-7)

O aumento na incidência de doenças cardiovasculares nessa população, que tem se tornado cada vez mais longeva, fez com que em 2009 fosse criada a Sociedade Internacional de Cardio-Oncologia, que tem o objetivo de fazer

uma ponte entre a cardiologia e a oncologia promovendo um melhor cuidado a esses pacientes.

1.2 Definição de cardiotoxicidade

A definição de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos não é uniforme na literatura, porém a mais aceita é a proposta pelo Comitê de Avaliação e Revisão de Estudos com Trastuzumabe.^(8, 9) Os autores definem cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos por um ou mais dos critérios a seguir: 1) cardiomiopatia caracterizada pela redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), globalmente ou mais acentuadamente na região do septo interventricular; 2) sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); 3) redução de pelo menos 5% da FEVE em relação ao basal, abaixo de 55% na presença de sinais e sintomas de ICC, ou redução da FEVE maior ou igual a 10% em relação ao basal, abaixo de 55% sem sinais e sintomas de ICC.

Segundo a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia a cardiotoxicidade é definida pela FEVE, conforme demonstrado abaixo:^(5, 10)

Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20% do basal, mas a FEVE ainda se encontra dentro do normal.

Grau II: redução da FEVE > 20% do basal ou abaixo do normal.

Grau III: pacientes com ICC sintomática.

1.3 Tipos de cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade pode ser aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade aguda e subaguda caracteriza-se por alterações na repolarização ventricular, alterações do intervalo QT, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardites e miocardites, geralmente observadas desde o início até o décimo quarto dia após o término do tratamento quimioterápico. A cardiotoxicidade crônica pode ser dividida em 2 subtipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. No primeiro subtipo, os sintomas aparecem dentro do primeiro ano após o término do tratamento quimioterápico e, no segundo subtipo, os sintomas aparecem após o primeiro ano. A cardiotoxicidade crônica é caracterizada por disfunção ventricular sistólica ou diastólica, que pode levar desde ICC até a morte.^(1, 5, 8, 10)

Existem dois modelos de cardiotoxicidade bem definidos, sendo o primeiro ou Tipo I representado pelas antraciclinas (doxorubicina, epirrubicina e idarrubicina) e ciclofosfamida. É caracterizado por queda na FEVE em 5% a 25% dos casos, com início nas primeiras doses e está relacionado à dose cumulativa, geralmente maior ou igual 400mg/m². Neste tipo de cardiotoxicidade ocorre dano permanente ao miocárdio com aparecimento de apoptose, fibrose e disfunção cardíaca.^(1, 5, 11) O Tipo II é representado pelo trastuzumabe, no qual a disfunção ventricular pode ocorrer em até 28% dos casos, sendo na maioria das vezes transitória e reversível, sem relação com a dose e de melhor prognóstico.^(1, 5, 9, 11, 12)

1.4 Quimioterápicos utilizados no câncer de mama

Um dos principais esquemas quimioterápicos utilizados para neoplasia de mama não metastática em nosso país é a associação de antraciclina (doxorubicina), com ciclofosfamida e taxano (paclitaxel). Essas medicações embora sejam altamente eficazes no tratamento adjuvante e neoadjuvante do câncer de mama, têm efeitos colaterais não desprezíveis.⁽¹³⁾

As antraciclinas têm sido utilizadas para tumores sólidos e hematológicos desde a década de 60, porém o seu uso tem sido limitado pelo risco de cardiotoxicidade caracterizada por ICC e morte. Esses fármacos, por meio do estresse oxidativo, lesam o miócito produzindo apoptose, alterações no metabolismo do ferro, do cálcio e disfunção mitocondrial, que em última análise, produz fibrose e necrose miocárdica. O dano é maior com doses cumulativas. A disfunção diastólica pode ser observada precocemente em doses cumulativas equivalentes a 200mg/m². Já a disfunção sistólica, mais comum na fase tardia, com doses acima de 400mg/m², é descrita em torno de 3 a 26% dos pacientes.^(1, 7, 11, 14-18) A doxorubicina, uma potente antraciclina, prolonga o intervalo QT em torno de 14ms e pode elevar o intervalo QT corrigido (QTc) em mais de 60ms em aproximadamente 11 a 14% dos pacientes.⁽¹⁹⁾

A ciclofosfamida é um agente alquilante que, após metabolização hepática, produz subprodutos ativos. Estima-se que em 2% a 10% dos pacientes, essa medicação possa levar à redução aguda reversível ou irreversível da função ventricular.^(7, 11, 14)

O paclitaxel é um taxano que pode causar bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares, taquicardia ventricular e extrassístoles ventriculares durante

a sua infusão. Não tem sido descritas alterações no intervalo QT com este fármaco.^(7, 11)

1.5 Biomarcadores

A agressão miocárdica relacionada à cardiotoxicidade dos quimioterápicos pode ser evidenciada pela dosagem de biomarcadores, como a troponina e o peptídeo natriurético do tipo B (BNP). A troponina é um marcador sensível e específico de cardiotoxicidade, e pode prever de forma precoce os pacientes com potencial de evoluir com disfunção ventricular.⁽²⁰⁻²³⁾

O BNP é liberado pelo ventrículo esquerdo, quando este trabalha com pressões de enchimento elevadas em suas paredes. A sua dosagem sérica se correlaciona com a gravidade da lesão miocárdica, mesmo em pacientes assintomáticos.⁽²⁰⁻²³⁾ Os achados que correlacionam os níveis séricos de BNP com cardiotoxicidade ainda são contraditórios na literatura e a maioria dos estudos que mostram essa relação foram realizados com pacientes com neoplasias hematológicas.⁽²⁴⁾

1.6 Quimioterápicos e arritmias cardíacas

A incidência de arritmias cardíacas em pacientes oncológicos ainda não está bem estabelecida e varia de acordo com o quimioterápico utilizado. O mecanismo é multifatorial, mas alguns quimioterápicos podem causar modificações significativas na despolarização e repolarização ventricular, conforme já evidenciado em pacientes com linfoma não Hodgkin.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Tanriverdi e cols. demonstraram que pacientes com neoplasia de mama com a expressão do receptor Her 2 submetidas à quimioterapia com antraciclina e

paclitaxel-trastuzumabe, têm aumento do intervalo QTc e da dispersão do intervalo QT (QTd).⁽¹²⁾

1.7 Intervalo QT e demais medidas derivadas do QT

1.7.1 Intervalo QT

O intervalo QT é mensurado do início do QRS até o final da onda T pelo método da tangente. Deve ser avaliado, de preferência, nas derivações DII e V5 do eletrocardiograma (ECG).^(28, 29) (Figura 1)

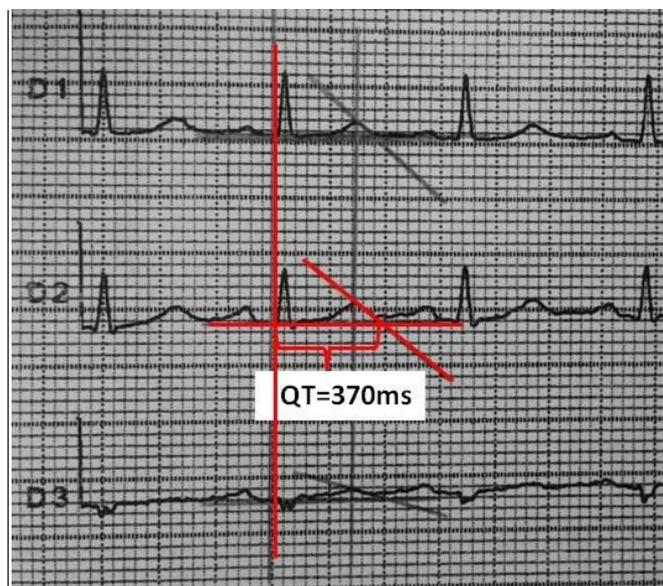
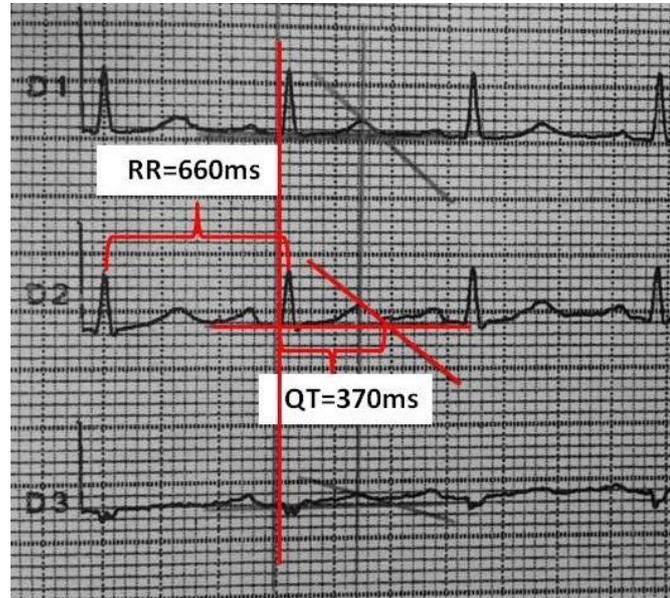


Figura 1. Exemplo de intervalo QT mensurado pelo método da tangente. Um linha horizontal é feita passando pelo segmento PR, uma linha vertical é feita no início do QRS e outra tangenciando a porção descendente da onda T.

1.7.2 Intervalo QTc

O intervalo QTc é o intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca pela fórmula de Bazett.⁽²⁸⁾ (Figura 2)

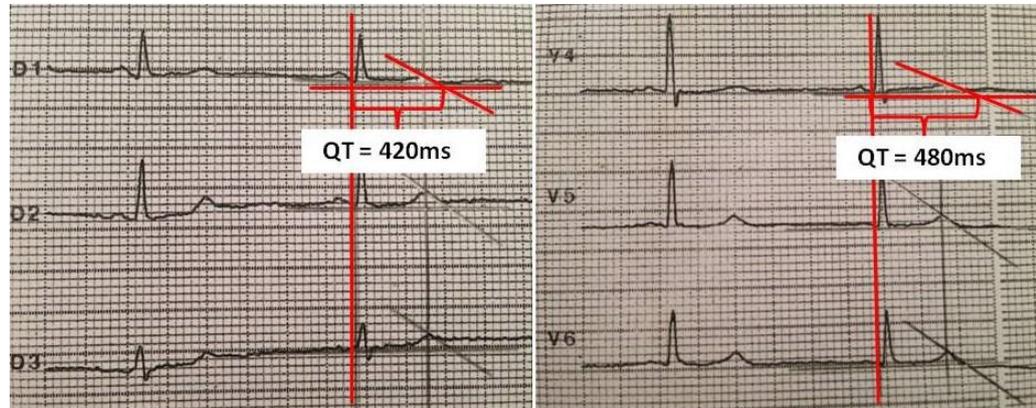


FÓRMULA DE BAZETT
($QTc = QT / \sqrt{RR}$)
QTc = 455ms

Figura 2. Exemplo de intervalo QT corrigido pelo intervalo RR imediatamente anterior, utilizando a fórmula de Bazett.

1.7.3 Dispersão do intervalo QT (QTd)

A QTd é definida como a diferença entre o maior e o menor intervalo QT medido nas 12 derivações.⁽¹²⁾ (Figura 3)

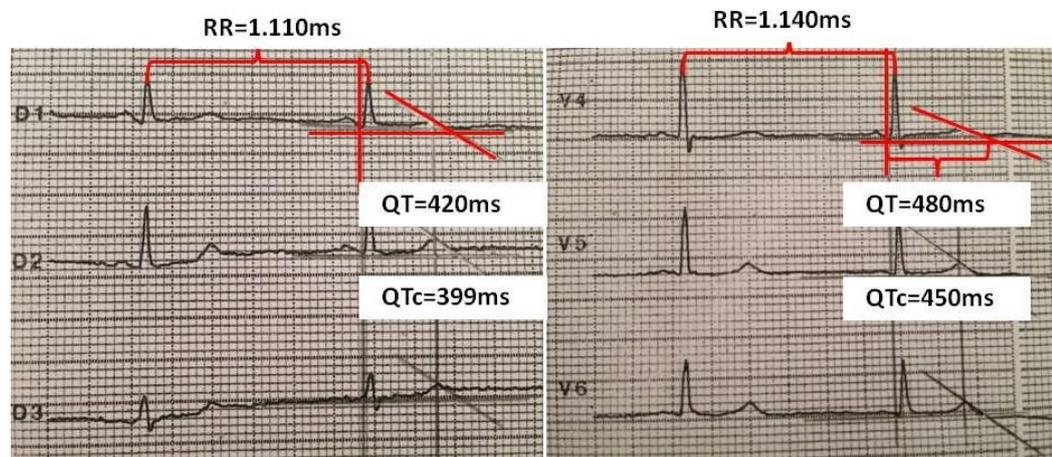


$$\begin{aligned} \text{QTd} &= \text{MAIOR QT} - \text{MENOR QT} \\ \text{QTd} &= 480\text{ms} - 420\text{ms} = 60\text{ms} \end{aligned}$$

Figura 3. Exemplo da medida da QTd, com ECG simplificado. O maior intervalo QT nas 12 derivações foi de 480ms medido na derivação V4 e o menor intervalo QT foi de 420ms medido na derivação D1. A diferença entre as medidas corresponde a QTd.

1.7.4 Dispersão do intervalo QTc (QTdc)

A QTdc é definida como a diferença entre o maior e o menor intervalo QTc medido nas 12 derivações.⁽²⁶⁾ (Figura 4)

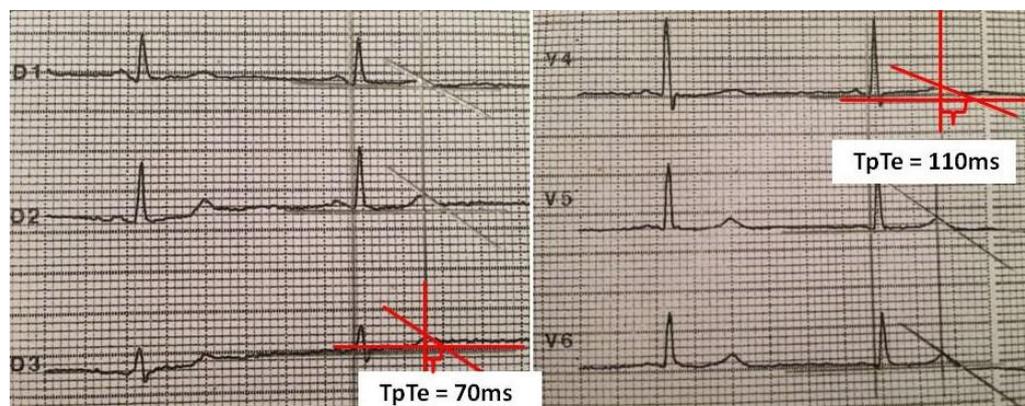


$$\begin{aligned} \text{QTdc} &= \text{MAIOR QTc} - \text{MENOR QTc} \\ \text{QTdc} &= 450\text{ms} - 399\text{ms} = 51\text{ms} \end{aligned}$$

Figura 4. Exemplo da medida da QTdc, com ECG simplificado. O maior intervalo QTc nas 12 derivações foi de 450ms medido na derivação V4 e o menor intervalo QTc foi de 399ms medido na derivação D1. A diferença entre eles corresponde a QTdc.

1.7.5 Dispersão transmural da repolarização (DTpTe)

DTpTe é definida como a diferença entre o maior e menor intervalo medido do pico da onda T até o seu fim.⁽³⁰⁾ (Figura 5)



$$\text{DTpTe} = \text{MAIOR TpTe} - \text{MENOR TpTe}$$

$$\text{DTpTe} = 110\text{ms} - 70\text{ms} = 40\text{ms}$$

Figura 5. Exemplo da DTpTe, com ECG simplificado. O maior intervalo TpTe nas 12 derivações foi de 110ms medido na derivação V4 e o menor intervalo TpTe foi de 70ms medido na derivação D3. A diferença entre eles corresponde a DTpTe.

1.8 Intervalo QT e demais medidas derivadas do QT como marcadores arritmogênicos

O aumento do intervalo QTc, da QTdc e da DTpTe podem representar os primeiros sinais arritmogênicos e de cardiotoxicidade dos quimioterápicos.⁽³⁰⁻³²⁾

Como descrito previamente, a cardiotoxicidade aguda e subaguda pode ser observada pelo prolongamento do intervalo QT, que representa o ciclo cardíaco, englobando a despolarização e a repolarização ventricular. Embora possa ser mensurado de forma computadorizada, não há, até o momento, nenhuma evidência de que este método seja superior em relação à

mensuração manual do intervalo QT por profissionais experientes. Estudo publicado em 2005 por Viskin S. e cols. demonstrou que profissionais experientes na determinação manual do intervalo QT possuem uma taxa de acerto de 96% em definir se o intervalo QT está normal ou prolongado.⁽³³⁾ A maioria dos autores defende que as derivações DII e V5 do ECG sejam utilizadas de forma rotineira para a determinação manual do intervalo QT pelo método da tangente.^(28, 34, 35) São descritas variabilidades do intervalo QT relacionadas ao ciclo circadiano, uso de medicações, frequência cardíaca, sexo, distúrbios eletrolíticos, presença ou ausência da onda U e qualidade na aquisição do traçado.^(28, 29, 34, 36, 37) Embora não haja um consenso entre os autores, a fórmula de Bazett é a mais utilizada para a determinação do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca. Esta fórmula pode subestimar o intervalo QT em frequências muito baixas e superestimá-lo em frequências elevadas, porém tem uma boa acurácia em frequências normais (entre 60 a 100bpm). Apesar de existir uma variabilidade intra e interobservador na determinação do intervalo QT, várias publicações demonstraram que ela é menor quando o método manual é empregado por profissionais experientes em detrimento aos métodos automatizados, que possuem acurácia questionável.^(28, 33-35, 37-40) O estudo de Galetta F. e cols. demonstrou que a variabilidade intra e interobservador para a determinação da QTd foi < 3% e 5%, respectivamente.⁽²⁵⁾

Para que se entenda o mecanismo eletrofisiológico pelo qual os quimioterápicos prolongam o intervalo QT, é fundamental que se conheçam os canais iônicos que regulam o potencial de ação (PA) de uma célula cardíaca. Esses canais controlam a entrada e saída de íons do interior celular. O PA tem

classicamente 4 fases: fase 0 (despolarização), que representa a abertura dos canais de sódio voltagem-dependente, com o rápido influxo desse íon para o interior celular; fase 1 (repolarização), onde há o fechamento dos canais de sódio voltagem-dependente e abertura dos canais de potássio, com efluxo desse íon para o extracelular; fase 2 (platô), na qual há um equilíbrio entre o influxo do íon cálcio e o efluxo do íon potássio através dos canais lentos retificadores tardios de potássio (IKs); fase 3 (repolarização rápida), representada pelo fechamento dos canais de cálcio e abertura dos canais rápidos retificadores tardios de potássio (IKr); e, finalmente, a fase 4 (repouso elétrico), onde há o retorno do PA para os valores basais e a ação da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{atpase}$.⁽²⁹⁾

O Influxo prolongado e anormal do íon sódio ou um efluxo débil de potássio levam a um aumento na duração do PA e, conseqüentemente, a um prolongamento do intervalo QT. Nas décadas de 50 e 60, síndromes genéticas que produziam o aumento do intervalo QT começaram a ser descritas devido a mutações em genes que codificavam esses canais iônicos. Distúrbios eletrolíticos e drogas podem também prolongar o intervalo QT devido, principalmente, a alteração no canal IKr, que é transcrito pelo gene *KCNH2*, mesmo gene responsável pela síndrome do QT longo congênito tipo 2 (LQT2).⁽²⁹⁾

O intervalo QT em uma determinada derivação tende a representar a despolarização e repolarização de uma região específica do ventrículo. Intervalos QT com durações diferentes em um ECG de 12 derivações mostram que o miocárdio ventricular tem tempos de recuperação diferentes em cada região. Essa heterogeneidade na recuperação ventricular, quando acentuada,

predispõe a um cenário propício para arritmias ventriculares. A dispersão do intervalo QT e a dispersão transmural da repolarização tendem a demonstrar essa heterogeneidade da repolarização do miocárdio de forma mais adequada.^(29, 31)

Atividade deflagrada por pós-potencial precoce são oscilações anormais no PA que ocorrem na sua fase 2 e 3. Essas oscilações ocorrem mais frequentemente quando há o prolongamento do PA e do intervalo QT. Neste contexto é gerado um cenário de heterogeneidade elétrica do miocárdio, tornando-o mais vulnerável ao desenvolvimento de taquicardia ventricular polimórfica (TdP). Embora a dispersão transmural da repolarização seja um melhor preditor de TdP, quando comparada ao prolongamento do intervalo QT, ela não é facilmente mensurável no ECG, e assim, o intervalo QT é frequentemente usado como um desfecho substituto desse fenômeno.⁽²⁹⁾

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar, em pacientes com neoplasia de mama, o efeito da quimioterapia ACT no intervalo QTc.

2.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários são:

- a) Avaliar, em pacientes com neoplasia de mama, o efeito da quimioterapia ACT em outras medidas derivadas do intervalo QT como: dispersão do intervalo QTc (QTdc) e a dispersão transmural da repolarização (DTpTe);
- b) Avaliar biomarcadores cardioespecíficos como a troponina e o peptídeo natriurético do tipo B (BNP);
- c) Avaliar manifestações clínicas da cardiotoxicidade, como a presença de: arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, angina e morte cardiovascular durante o estudo.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

Esse estudo foi submetido e aprovado pela Comissão Científica do InCor/HCFMUSP e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do HCFMUSP (SDC 4205/15/032). (Apêndice A)

O procedimento proposto está de acordo com as recomendações e as diretrizes das principais sociedades específicas da área nacional e internacional. Todos os indivíduos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no qual concordaram com a realização dos exames de sangue e do eletrocardiograma. (Apêndice B)

3.2 Casuística

3.2.1 Seleção de pacientes

Entre agosto de 2015 a fevereiro de 2017 foram selecionadas 27 pacientes do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) com diagnóstico de neoplasia de mama não metastática, que seriam submetidas à quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante com protocolo padrão do serviço: antraciclina (doxorubicina), ciclofosfamida e taxano (paclitaxel). Este esquema é conhecido como ACT. As pacientes não tinham cardiopatia estrutural conhecida. Todas as pacientes foram submetidas a um ECG de 12 derivações pré-quimioterapia (basal), após o término da primeira fase da quimioterapia com antraciclina e ciclofosfamida – AC e no término da segunda fase com paclitaxel – T (final). Foram colhidos os exames de sangue a seguir: troponina, BNP e eletrólitos (K^+ , Mg^{2+} e Ca^{2+}) pré-quimioterapia (basal), após o término da primeira fase da quimioterapia – AC e no término da segunda fase com paclitaxel – T (final). (Figura 6)

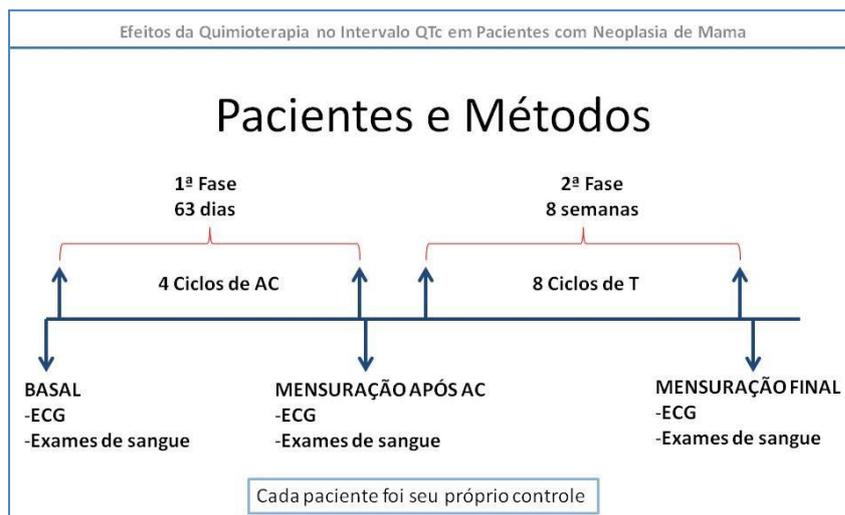


Figura 6. Resumo do fluxograma dos pacientes e métodos. QTc: intervalo QT corrigido, AC: antraciclina (doxorrubicina) e ciclofosfamida, T: taxano (paclitaxel) e ECG: eletrocardiograma.

3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- Pacientes com neoplasia de mama não metastática.
- Pacientes submetidos à quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante (esquema ACT).
- Pacientes maiores de 18 anos e menores de 80 anos.
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com cardiopatia estrutural (FEVE < 50%) e/ou com sinais clínicos de ICC pelos critérios de Framingham.⁽⁴¹⁾
- Pacientes submetidos à quimioterapia prévia.
- Pacientes com arritmias sustentadas (ex: fibrilação atrial, flutter atrial e etc.) ou bigeminismo ventricular ou supraventricular.

3.3 Métodos

Foram feitos exames de eletrocardiograma (eletrocardiógrafo portátil digital TEB C 30+) com duração de 10 segundos, com velocidade 25mm/seg. e standard 1,0mV (10mm). O intervalo QT foi medido de modo manual, do início do QRS até o final da onda T pelo método tangencial nas 12 derivações.^(12, 37) Quando não foi possível estabelecer o final da onda T em uma determinada derivação, esta foi excluída da medida. O intervalo QTc foi calculado em V5 pela fórmula de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$). Foram considerados alterados os valores de QTc maiores de 460ms para mulheres.^(28, 42) A QTd foi calculada de modo manual, considerando a diferença entre o maior e o menor intervalo QT medido nas 12 derivações. Quando não foi possível determinar o final da onda T em uma determinada derivação, esta foi excluída. A QTdc foi calculada pela diferença entre o maior e menor intervalo QTc medido nas 12 derivações. Valores maiores ou iguais a 50ms foram considerados alterados. A DTpTe foi calculada de modo manual, considerando a diferença entre o maior e o menor intervalo Tpico-Tfim (TpTe), medido nas 12 derivações.^(28, 42) Todas as medidas foram feitas de forma cega por um mesmo médico arritmologista e confirmadas, posteriormente, por um segundo médico arritmologista. As eventuais medidas divergentes foram solucionadas por consenso.

As avaliações clínicas das pacientes foram feitas por meio de consultas médicas e a determinação de arritmias cardíacas foi baseada em sintomas e no ECG de repouso.

A determinação quantitativa de troponina I foi obtida por meio de um imunoenensaio tipo sanduíche efetuado em três etapas, que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos

monoclonais. Foi incluído um reagente auxiliar para reduzir a ligação não específica. Para isso, foi utilizado o kit comercial ADVIA Centaur[®] TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) em equipamento automatizado da mesma marca. Os resultados foram apresentados em pg/ml e o percentil 99 de detecção é de 6pg/ml.

A concentração plasmática de peptídeo natriurético tipo B (BNP) foi obtida por meio de um imunoensaio tipo sanduíche de duas etapas que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. Para isso, foi utilizado o kit comercial ADVIA Centaur[®] (Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, CA, USA) em equipamento automatizado da mesma marca. Os resultados foram apresentados em pg/mL e o valor de referência é inferior a 100pg/ml.

3.3.1 Esquema de quimioterapia:

O esquema de quimioterapia foi o ACT, composto por doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel. Este esquema é dividido em duas fases, conforme demonstrado a seguir:

1ª fase: 4 ciclos de AC (doxorrubicina + ciclofosfamida), sendo ambas as drogas aplicadas no D1, com intervalo de 21 dias entre os ciclos. A duração total da primeira fase foi de 63 dias. As doses utilizadas das medicações foram:

- Doxorrubicina 60mg/m² IV no D1 e a cada 21 dias
- Ciclofosfamida 600mg/m² IV no D1 e a cada 21 dias
- Dexametasona 20mg IV - pré-medicação

- Ondansetron 8mg IV - pré-medicação

2ª fase: 8 semanas consecutivas de aplicações de paclitaxel. Nesta fase, o tratamento é mais intensivo e sem intervalo de descanso. As doses utilizadas das medicações foram:

- Paclitaxel 100mg/m² IV 1 vez por semana
- Dexametasona 8mg IV - pré-medicação
- Ondansetron 8mg IV - pré-medicação
- Ranitidina 50mg IV - pré-medicação
- Benadryl 50mg IV - pré-medicação

3.4 Estatística

3.4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, pois a quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante não foi uma intervenção do estudo e sim o tratamento padrão do serviço de oncologia para as pacientes incluídas. As mesmas foram submetida a exames antes, durante e após a quimioterapia, sendo que, desta forma, cada paciente foi o seu próprio controle. Todas as pacientes foram acompanhadas de forma prospectiva.

3.4.2 Cálculo da amostra

Com base numa amostra piloto de 9 pacientes, o valor observado do intervalo QTc pré-quimioterápico foi em média de 437ms com variabilidade de 30,2ms (DP = 30,2ms). Para o cálculo da amostra necessária de pacientes a

serem observados, foi esperado que o uso do quimioterápico elevasse o intervalo QTc em até 460ms, com poder de 80% e confiança de 95%, por meio do teste pareado unicaudal.

3.4.3 Análise estatística

Foram descritas as características qualitativas avaliadas com uso de frequências absolutas e relativas, e as características quantitativas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo),⁽⁴³⁾ para caracterizar as mulheres que fizeram quimioterapia.

Os valores dos parâmetros do ECG foram descritos com uso de medidas resumo em cada momento de avaliação e foram comparados entre os momentos com uso de ANOVA, com medidas repetidas seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni, exceção para a comparação da troponina e do BNP, em que foi utilizado o teste de Friedman seguido de comparações múltiplas não paramétricas para dados longitudinais, quando necessárias.⁽⁴⁴⁾

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4. RESULTADOS

4.1 Características demográficas da população estudada

Foram avaliadas 27 pacientes do sexo feminino com neoplasia de mama, duas pacientes desistiram de continuar no protocolo de pesquisa e outras duas foram excluídas, pelo fato da neoplasia ter se tornado metastática durante o seguimento. Desta forma, 23 pacientes completaram o estudo.

As três pacientes em uso de betabloqueador (BB) mantiveram a mesma dosagem da medicação nas três mensurações. O mesmo ocorreu com as três pacientes em uso de inibidores da recaptção seletiva de serotonina (IRSS).

As características demográficas, clínicas e laboratoriais das 23 pacientes estão na tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais das pacientes.

Variável	
Pacientes - n	23
Sexo feminino - n (%)	23 (100)
Idade - anos (DP)	50 (9)
Hipertensão arterial - n (%)	9 (39)
Diabetes melito - n (%)	2 (8)
Dislipidemia - n (%)	2 (8)
Uso de betabloqueador - n (%)	3 (13)
Uso de IRSS - n (%)	3 (13)
Uso de IECA - n (%)	4 (17)
Uso de BRA - n (%)	5 (21)
Uso de bloqueador de Ca ²⁺ - n (%)	2 (8)
Uso de diuréticos - n (%)	3 (13)
Uso de metformina - n (%)	2 (8)
FEVE - % média	65

IRSS: inibidor da recaptção seletiva de serotonina, IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo e DP: desvio padrão.

4.2 Desfecho primário

Houve aumento significativo do intervalo QTc após a primeira fase de quimioterapia com antraciclina (doxorrubicina) e ciclofosfamida – AC, quando comparado aos valores basais, 439,7ms ± 33,2 vs 472,5ms ± 36,3, (p = 0,001), respectivamente. Também houve aumento significativo do intervalo QTc após o término da quimioterapia com taxano, quando comparado aos valores basais,

439,7ms \pm 33,2 vs 467,9ms \pm 42,6, ($p < 0,001$), respectivamente, conforme mostrado na tabela 2.

Tabela 2. Comparação entre as medidas do intervalo QTc.

QTc	Média (ms)	DP (ms)	IC (95%)	p-valor
Valor Basal	439,7	33,2	426,2 – 453,3	
Após AC (1ª Fase)	472,5	36,3	457,7 – 487,4	0,001*
Após T (Final)	467,9	42,6	450,5 – 485,3	< 0,001*

Teste ANOVA com medidas repetidas seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni.

*P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo, comparado ao valor do intervalo QTc basal. AC: antraciclina a ciclofosfamida, T: taxano (paclitaxel), DP: desvio padrão, IC: intervalo de confiança e QTc: intervalo QT corrigido.

4.3 Desfechos secundários

4.3.1 Dispersão do intervalo QTc e dispersão transmural da repolarização

A dispersão do intervalo QTc (QTdc) não mostrou diferença significativa quando comparada ao valor basal, após a primeira fase, 46,8ms \pm 28,0 vs 57,0ms \pm 19,3 e ao final da quimioterapia, 46,8ms \pm 28,0 vs 54,0ms \pm 16,8 ($p = 0,20$), respectivamente. A dispersão transmural da repolarização (DTpTe) não mostrou diferença significativa quando comparada ao valor basal, após a primeira fase, 33,5ms \pm 15,0 vs 32,6ms \pm 12,1 e ao final da quimioterapia, 33,5ms \pm 15,0 vs 34,4ms \pm 10,4 ($p = 0,89$), respectivamente. Os resultados são mostrados na tabela 3.

Tabela 3. Comparação entre as medidas da QTdc e da DTpTe.

Variável	Média (ms)	DP (ms)	IC (95%)	p-valor
QTdc				0,20
Valor basal	46,8	28,0	35,3 – 58,2	
Após AC (1ª Fase)	57,0	19,3	49,1 – 64,8	
Após T (Final)	54,0	16,8	47,2 – 60,9	
DTpTe				0,89
Valor basal	33,5	15,0	27,4 – 39,6	
Após AC (1ª Fase)	32,6	12,1	27,6 – 37,6	
Após T (Final)	34,4	10,4	30,1 – 38,6	

Teste ANOVA com medidas repetidas seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni.

*P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo, comparado ao valor basal. AC: antraciclina a ciclofosfamida, T: taxano (paclitaxel), QTdc: dispersão do intervalo QT corrigido, DTpTe: dispersão transmural da repolarização, DP: desvio padrão e IC: intervalo de confiança.

4.3.2 Biomarcadores

Os valores séricos de BNP não mostraram diferenças significativas quando comparados aos valores basais, após a primeira fase, 20,3pg/ml \pm 19,5 vs 19,7pg/ml \pm 20,5 e ao final da quimioterapia, 20,3pg/ml \pm 19,5 vs 15,5pg/ml \pm 12,5 ($p = 0,43$).

Em relação a troponina houve elevação significativa dos seus níveis séricos após a primeira fase, 7,1pg/ml \pm 3,5 vs 26,9pg/ml \pm 23,1, ($p < 0,001$) e ao final da quimioterapia, 7,1pg/ml \pm 3,5 vs 30,7pg/ml \pm 21,9, ($p < 0,001$), quando comparados aos valores basais, respectivamente, conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4. Comparação entre as medidas da troponina e do BNP.

Variável	Média (pg/ml)	DP (pg/ml)	IC (95%)	p-valor
Troponina				
Valor basal				
Após AC (1ª Fase)	07,1	03,5	05,7 – 08,5	
Após T (Final)	26,9	23,1	17,4 – 36,3	< 0,001*
	30,7	21,9	21,7 – 39,6	< 0,001*
BNP				
				0,43
Valor basal				
Após AC (1ª Fase)	20,3	19,5	12,3 – 28,3	
Após T (Final)	19,7	20,5	11,3 – 28,0	
	15,5	12,5	10,4 – 20,6	

Teste ANOVA com medidas repetidas seguidas do Teste de Friedman.

*P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo, comparado ao valor basal. AC: antraciclina a ciclofosfamida, T: taxano (paclitaxel), DP: desvio padrão, BNP: peptídeo natriurético do tipo B e IC: intervalo de confiança.

4.3.3 Eletrólitos

Os valores dos eletrólitos como o cálcio, magnésio e potássio, que podem alterar o intervalo QT, variaram dentro da normalidade durante as 3 mensurações: basal, após a primeira fase – AC e ao final da quimioterapia com taxano, conforme demonstrado no apêndice E.

4.3.4 Desfechos clínicos

Durante o seguimento clínico não houve nenhum óbito e nenhuma constatação de angina, ICC e arritmias cardíacas. Os principais sintomas observados foram: náuseas, dores musculares, fraqueza, vômitos relacionados com a quimioterapia e de característica transitória.

4.4 Dose total dos quimioterápicos utilizados

A dose total de doxorubicina recebida pelas pacientes durante o tratamento quimioterápico foi de 240mg/m². A dose total de ciclofosfamida foi de 2.400mg/m² e de paclitaxel foi de 800mg/m².

5. DISCUSSÃO

O presente estudo é uma contribuição prospectiva com dados únicos para esta população específica de pacientes com neoplasia de mama submetidas ao esquema quimioterápico ACT (doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel). Nossos dados demonstraram um prolongamento do intervalo QTc e a elevação da troponina sérica nessas mulheres submetidas ao tratamento oncológico.

O prolongamento do intervalo QT é uma das manifestações de cardiotoxicidade aguda e subaguda produzidas por quimioterápicos. Este tipo de cardiotoxicidade é um fenômeno ainda não completamente elucidado e pode se manifestar, também, pelo aparecimento de arritmias cardíacas e alterações na repolarização ventricular. Essas alterações ocorrem durante o tratamento quimioterápico ou até duas semanas após o seu término.⁽¹⁰⁾ Kitagawa e cols. evidenciaram que pacientes com neoplasia de mama submetidas ao esquema quimioterápico com epirrubicina, ciclofosfamida e 5-fluoracila apresentaram prolongamento do intervalo QTc.⁽⁴⁵⁾ Tanriverdi e cols. demonstraram que pacientes com neoplasia de mama com a expressão do Her 2 submetidas ao esquema quimioterápico com trastuzumabe e antraciclina (epirrubicina) apresentaram prolongamento do intervalo QTc⁽¹²⁾. Apesar dos estudos acima citados, o prolongamento do intervalo QTc em mulheres com neoplasia de mama, sem a expressão do Her 2, submetidas especificamente ao esquema quimioterápico com doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel, ainda não havia sido estudado.

Nosso trabalho incluiu apenas pacientes do sexo feminino com uma média de idade de 50 anos, as quais 13% utilizavam BB e 13% utilizavam

IRSS. Embora os BB possam encurtar o intervalo QT e os IRSS possam prolongá-lo, as pacientes sob uso dessas medicações mantiveram as mesmas dosagens nas três mensurações eletrocardiográficas e estiveram expostas ao mesmo esquema ACT em todos os momentos do estudo. Os valores do intervalo QTc, da QTdc e da DTpTe nesta população específica encontram-se nos apêndices F e G.

Houve o prolongamento do intervalo QTc, desfecho principal do nosso estudo, após o uso de quimioterapia com esquema ACT, quando comparado aos valores basais. Os quimioterápicos atuando nos canais iônicos, principalmente nos canais relacionados ao sódio, potássio e cálcio, levam a um prolongamento no PA da célula cardíaca. O prolongamento do PA se traduz, do ponto de vista eletrocardiográfico, pelo aumento do intervalo QT. Indivíduos com esta alteração eletrocardiográfica têm uma maior heterogeneidade elétrica do miocárdio, o que produz um cenário propício ao aparecimento da atividade deflagrada por pós-potencial precoce, um mecanismo eletrofisiológico de geração do impulso elétrico já bem compreendido como substrato para arritmias ventriculares graves, como o torsades de pointes.^(29, 30, 46)

Nosso estudo não encontrou diferenças na QTdc e na DTpTe, ambos desfechos secundários, conforme evidenciado em estudos prévios.^(12, 26, 27) Nousiainen e cols. demonstraram em pacientes com linfoma não Hodgkin submetidos à doxorubicina um aumento da QTdc.⁽²⁷⁾ Um resultado semelhante na QTdc também foi evidenciado por Kuittinen e cols. que estudaram pacientes com linfoma não Hodgkin submetidos a altas doses de antraciclina e ciclofosfamida.⁽²⁶⁾ Porém destacamos que nesses estudos foram avaliados pacientes com linfoma não Hodgkin, que recebem esquemas quimioterápicos

diferentes aos utilizados em câncer de mama e com dosagens superiores. Tanriverdi e cols. evidenciaram, em pacientes com neoplasia de mama, o aumento na QTdc, porém o esquema quimioterápico utilizado era composto por trastuzumabe, epurribicina e ciclofosfamida, portanto um esquema quimioterápico diferente ao utilizado em nosso trabalho⁽¹²⁾. É sabido que essas duas medidas, QTdc e DTpTe, mostram de forma mais fidedigna a heterogeneidade na repolarização ventricular, porém a sua mensuração eletrocardiográfica pode ser difícil tecnicamente quando o prolongamento do intervalo QTc é discreto devido ao uso de doses menores de quimioterápicos. O número de pacientes incluídas em nosso estudo também pode ter contribuído por não termos conseguido evidenciar essa diferença.

A troponina é considerada um biomarcador sensível e específico de cardiotoxicidade aguda e subaguda em pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina, conforme evidenciado por Horacek JM e cols.⁽²²⁾ Entretanto, em pacientes com neoplasia de mama submetidas ao esquema ACT (doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel), este biomarcador ainda não havia sido estudado. Demonstramos uma elevação significativa da troponina, um marcador de lesão celular, ao final da primeira fase e ao término da quimioterapia com taxano, quando comparada aos valores basais. O significado clínico deste achado ainda demanda novos estudos.

O BNP, outro importante biomarcador, apresenta dados contraditórios na literatura e a sua elevação, como marcador de cardiotoxicidade, foi demonstrada por Mavinkurve e cols.⁽²⁴⁾, principalmente no contexto de neoplasias hematológicas. Em neoplasia de mama, com a utilização do esquema quimioterápico com doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel, este

biomarcador ainda não havia sido estudado. Em nosso estudo, não houve elevação do BNP, provavelmente por se tratar de uma população de pacientes com coração estruturalmente normal e as doses dos quimioterápicos serem menores do que as utilizadas em neoplasias hematológicas.⁽²⁷⁾

Durante o seguimento prospectivo não foram flagrados nenhum dos desfechos clínicos secundários, como: angina, ICC, arritmias cardíacas e óbito. O seguimento médio das pacientes foi de 5 meses.

Inúmeros autores têm demonstrado que o efeito cardiotoxíco das antraciclina ocorre com doses cumulativas destes quimioterápicos.^(1, 7, 11, 14, 18) A disfunção sistólica, principal complicação das antraciclina, pode ser observada com dose maior ou igual a 400mg/m². No nosso estudo, evidenciamos que com dose bastante inferior, de apenas 240mg/m², já foi possível observarmos sinais de cardiotoxicidade aguda e subaguda pelo prolongamento do intervalo QTc e elevação da troponina.

A detecção precoce dos pacientes com prolongamento do intervalo QTc, com potencial risco de arritmias malignas e morte súbita cardíaca, pode otimizar um melhor monitoramento desta população, tanto na dosagem dos eletrólitos que alteram o intervalo QT (K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺), como na introdução de medicamentos que sabidamente o prolonguem. Novos estudos serão necessários para determinar se a administração de fármacos, como BB e IECA, poderão trazer alguma proteção para estes pacientes nesta fase ou a médio e longo prazo.

Kuittinen e cols. demonstraram que o prolongamento no intervalo QTc e o aumento da QTdc em pacientes com linfoma não Hodgkin, que receberam

altas doses de antraciclina e ciclofosfamida, foram reversíveis e normalizaram em até 3 meses.⁽²⁶⁾

Markman e cols. evidenciaram que em pacientes adultos sobreviventes de neoplasias pediátricas tratadas com antraciclina, o prolongamento do intervalo QTc na fase aguda, associou-se com disfunção ventricular na vida adulta.⁽⁴⁷⁾ Por se tratar de uma população pediátrica, a maioria dos tumores provavelmente foram de origem hematológica, que sabidamente recebem doses cumulativas maiores de antraciclina. Se as pacientes com neoplasia de mama, que apresentaram maior prolongamento do intervalo QT na fase aguda, têm um maior risco de evoluir com disfunção ventricular esquerda no futuro, mesmo utilizando doses menores de antraciclina, é algo que ainda merece novas investigações.

O nosso estudo apresenta algumas limitações. Há um número pequeno de paciente incluídas e o seguimento foi curto (em torno de 5 meses). O critério para documentação de arritmias foi baseado na queixa clínica e no ECG de repouso. Um seguimento clínico mais prolongado e a utilização de ferramentas de monitoramento por Holter poderiam aumentar a detecção dos desfechos clínicos.

6. CONCLUSÕES

O seguimento clínico e prospectivo das pacientes com neoplasia de mama submetidas ao esquema quimioterápico ACT demonstrou o prolongamento do intervalo QTc e elevação dos níveis séricos de troponina, mas não do BNP. Não foram observadas alterações na dispersão do intervalo QTc e nem na dispersão transmural da repolarização. Não houve descrição de eventos clínicos como arritmias, insuficiência cardíaca, angina e morte durante o estudo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-75.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017 <http://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>. 2017.
3. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estimativa | 2016 Incidência de Câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>. 2017.
4. Ministério da Saúde. Detecção Precoce do Câncer de Mama. http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf.
5. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14-25.
6. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, Group EGW. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v277-82.

7. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(2):181-91.
8. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica.* 2013;8(1):59-67.
9. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002;20(5):1215-21.
10. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FR, et al. I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
11. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
12. Tanriverdi O, Meydan N, Barutca S. Long-term effect of trastuzumab on QT dispersion in adjuvant treatment for patients with Her2 receptor positive breast cancer: a pilot study. *Med Oncol.* 2012;29(5):3265-71.

13. Costa MADL, Chagas SRP. Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Literature Review. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2013; 59(2): 261-269.
14. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2010;21(6):578-90.
15. M.T.Meinardi* WTAvdG, D.J.van Veldhuisen†, J.A.Gietema*,E.G.E.de Vries*,D.Th.Sleijfer*. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treatment Reviews*. 1999;25:11.
16. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):47-58.
17. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339(13):900-5.
18. Volkova M, Russell R, 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(4):214-20.
19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular

toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.

20. Cardinale D, Cipolla CM. Assessment of cardiotoxicity with cardiac biomarkers in cancer patients. *Herz*. 2011;36(4):325-32.

21. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):121-9.

22. Horacek JM, Vasatova M, Pudil R, Tichy M, Zak P, Jakl M, et al. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(4):511-7.

23. Singh D, Thakur A, Tang WH. Utilizing cardiac biomarkers to detect and prevent chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(3):255-62.

24. Mavinkurve-Groothuis AM, Kapusta L, Nir A, Groot-Loonen J. The role of biomarkers in the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: a review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25(7):655-64.

25. Galetta F, Franzoni F, Cervetti G, Cecconi N, Carpi A, Petrini M, et al. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on

QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomed Pharmacother.* 2005;59(10):541-4.

26. Kuittinen T, Jantunen E, Vanninen E, Mussalo H, Nousiainen T, Hartikainen J. Late potentials and QT dispersion after high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2010;30(3):175-80.

27. Nousiainen T, Vanninen E, Rantala A, Jantunen E, Hartikainen J. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med.* 1999;245(4):359-64.

28. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA.* 2003;289(16):2120-7.

29. Fradley MG, Moslehi J. QT Prolongation and Oncology Drug Development. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7(2):341-55.

30. Bieganowska K, Sawicka-Parobczyk M, Bieganowski M, Piskorski J. Tpeak -tend interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents tpeak -tend interval in childhood. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(4):344-51.

31. Buja G. Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(11 Pt 1):1833-5.
32. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(5 Pt 1):928-37.
33. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart rhythm.* 2005;2(6):569-74.
34. Arthur Garson J, MD, MPH How to Measure the QT Interval-What Is Normal? . *Am J Cardiol.* 1993;72:3.
35. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(3):333-6.
36. Hafermann MJ, Namdar R, Seibold GE, Page RL, 2nd. Effect of intravenous ondansetron on QT interval prolongation in patients with cardiovascular disease and additional risk factors for torsades: a prospective, observational study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2011;3:53-8.

37. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med.* 2009;43(9):657-62.
38. Jean-Philippe Couderc PDaWZ, M.D., Ph.D. . An Update on QT Measurement and Interpretation Methodologies. *ANE.* 2009; Vol. 14, No. Suppl.1.
39. Barcelos AM. Comportamento da Dispersão do Intervalo QT em Pacientes Coronarianos e Não Coronarianos Submetidos a Teste Ergométrico. 2013. Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas.
40. Salvi V, Karnad DR, Panicker GK, Natekar M, Hingorani P, Kerkar V, et al. Comparison of 5 methods of QT interval measurements on electrocardiograms from a thorough QT/QTc study: effect on assay sensitivity and categorical outliers. *J Electrocardiol.* 2011;44(2):96-104.
41. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
42. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1749-66.
43. Kirkwood BR, Sterne J. *Essential medical statistics.* 2006. 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA. p.502.

44. Neter J, Kutner M.H, Nachtsheim C.J, Wasserman W. Applied Linear Statistical Models, 4th ed. WCB/McGraw-Hill: Boston, MA, USA, 1996.
45. Kitagawa K, Kawada K, Morita S, Inada M, Mitsuma A, Sawaki M, et al. Prospective evaluation of corrected QT intervals and arrhythmias after exposure to epirubicin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil in women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(3):743-7.
46. Arbel Y, Swartzon M, Justo D. QT prolongation and Torsades de Pointes in patients previously treated with anthracyclines. *Anticancer Drugs.* 2007;18(4):493-8.
47. Markman TM, Ruble K, Loeb D, Chen A, Zhang Y, Beasley GS, et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatric blood & cancer.* 2017; DOI: 10.1002/pbc.26556 .

Apêndice A Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa (CAPPesq)



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10/06/2015, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **217/15** intitulado: **“EFEITOS DA QUIMIOTERAPIA NO INTERVALO QTC, NA DISPERSÃO DO INTERVALO QTC, NA DISPERSÃO TRANSMURAL DA REPOLARIZAÇÃO E NO POTENCIAL TARDIO EM PACIENTES COM NEOPLASIA DE MAMA”** apresentado pelo Departamento de **COMISSÃO CIENTÍFICA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Prof Dr Mauricio Ibrahim Scanavacca

Pesquisador (a) Executante: Dr Pedro Veronese

CEP-FMUSP, 10 de Junho de 2015.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Apêndice B Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Efeitos da Quimioterapia no Intervalo QTc, na Dispersão do Intervalo QT, na Dispersão Transmural da Repolarização e no Potencial Tardio em Pacientes com Neoplasia de Mama**

PESQUISADOR: Dr. Mauricio Ibrahim Scanavacca
 CARGO/FUNÇÃO: Médico Diretor da Unidade Clínica de Arritmia
 INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 33507
 UNIDADE DO HCFMUSP: InCor – Nucleo de Arritmias cardíacas

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Apêndice B Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Descrição e objetivo da pesquisa:

O Sr. está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem por objetivo de avaliar os efeitos no coração da quimioterapia empregada no seu tratamento do câncer de mama.

Para essa avaliação faremos um eletrocardiograma e colheremos exames de sangue antes do início do tratamento quimioterápico e repetiremos esses mesmos exames com 3 e 6 meses após o início da quimioterapia. O eletrocardiograma consiste em um exame simples, rotineiro, indolor e sem riscos ao paciente. É feito em pouco minutos com a colocação de fios sobre o tórax do paciente.

III - RISCOS E BENEFÍCIOS ESPERADOS:

A coleta de sangue será feita em uma veia do seu braço através de uma agulha. Este é um procedimento rotineiro dentro de um hospital e pode ter como maior complicação a formação de um pequeno hematoma (mancha roxa) no local da punção que desaparece totalmente em poucos dias.

Com essa amostra de sangue dosaremos algumas substâncias do sangue (sódio, potássio, cálcio, magnésio, troponina e peptídeo natriurético tipo B). Tanto a realização do eletrocardiograma como a coleta de sangue não oferecem riscos a você. Além do mais, tais procedimentos, não alteram em nada o tratamento do seu câncer. Desta forma, se você aceitar participar, terá exatamente o mesmo tratamento do que o paciente que não aceitar participar.

Se você aceitar participar da pesquisa, terá como benefício, o acompanhamento mais frequente de um cardiologista durante todo o seu seguimento.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOS SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNADO

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirigir eventuais dúvidas;
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento de participar do estudo.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

Apêndice B Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. Para manter sua privacidade, será fornecido um número de registro à sua amostra. Dessa forma, seu nome será mantido no mais absoluto sigilo e não será divulgado em nenhum momento da pesquisa. Esses dados estarão apenas disponíveis ao coordenador do projeto.
4. Os resultados obtidos que estiverem associados à sua identificação não serão de forma nenhuma divulgados a terceiros.
5. Você não terá nenhuma despesa proveniente da participação nesse estudo, mas também não terá nenhum ganho material.
6. Os pacientes que concordarem em participar do projeto deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O não consentimento não acarretará na falta de atendimento no Instituto do Coração/HCFMUSP ou de qualquer outra instituição participante/colaboradora desse projeto.
7. O principal investigador é o Dr Mauricio Ibrahim Scanavacca que pode ser encontrado no endereço Av Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, nº 44, andar AB. Telefone: 11 2661-5341. Se o Sr (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octávio Frias de Oliveira" – localizado na Av. Dr. Arnaldo, 251 - 21º andar – sala 36 - Cerqueira César - São Paulo - SP - CEP: 01246-000. Telefones: (11) 3893-4401 (11) 3893-4407. E-mail: cep.fm@usp.br

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim descrevendo o estudo: **Efeitos da Quimioterapia no Intervalo QTc, na Dispersão do Intervalo QT, na Dispersão Transmural da Repolarização e no Potencial Tardio em Pacientes com Neoplasia de Mama.**

Eu discuti com o Dr. Mauricio Ibahim Scanavacca (pesquisador principal) ou com o Dr. Pedro Veronese (pesquisador executante) 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 hospitalar 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.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Apêndice B Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

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

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Apêndice C

Tabela 5. Valores mensurados do intervalo QT, do intervalo QTc, da QTd, da QTdc e da DTpTe das 23 pacientes com câncer de mama

Paciente	QT ms (b)	QTc ms (b)	QTd ms (b)	QTdc ms (b)	DTpTe ms (b)	QT ms (2)	QTc ms (2)	QTd ms (2)	QTdc ms (2)	DTpTe ms (2)	QT ms (3)	QTc ms (3)	QTd ms (3)	QTdc ms (3)	DTpTe ms (3)
M.H.D.D.	380	430	30	29	10	380	483	60	73	30	360	450	30	38	20
J.D.H.	420	410	50	44	30	410	410	30	30	10	380	428	30	36	60
M.D.O.C.	420	488	70	81	30	400	478	40	55	30	430	521	50	64	40
L.B.S.	430	464	20	17	20	440	456	40	42	20	430	456	40	43	50
R.H.C.G.	440	423	60	50	40	350	445	40	51	40	400	478	40	51	40
I.A.C.N.	440	474	50	37	40	420	502	70	77	50	370	482	40	47	30
P.A.C.	390	411	20	28	20	470	501	50	72	40	370	422	40	45	20
S.M.P.S.	380	425	40	45	40	360	450	40	50	20	360	465	40	53	30
E.L.S.	370	394	30	30	20	400	459	60	69	30	390	431	40	39	30
J.C.V.S.	440	505	40	46	50	410	477	40	53	60	460	550	80	84	50
D.M.C.	350	412	50	53	50	330	426	40	41	20	330	430	20	26	20
E.M.P.	480	426	10	11	20	460	514	70	79	30	470	525	70	81	40
M.F.C.F.	360	433	30	26	20	370	474	20	26	30	380	479	40	53	30
C.P.S.	410	483	60	71	50	410	509	60	75	40	390	488	50	63	40
E.V.S.	440	469	120	128	70	420	525	60	71	30	450	546	70	88	30
J.M.V.F.	370	433	30	35	20	390	488	40	50	40	400	492	60	67	40
E.M.C.	350	421	10	12	20	400	436	40	38	40	360	424	50	57	30
M.A.F.G.	410	480	70	108	50	450	503	90	105	50	410	494	30	33	20
S.V.G.	420	470	40	45	30	410	453	60	61	40	380	464	40	32	30
I.F.R.	440	412	60	51	50	500	546	60	72	30	420	476	50	60	30
C.J.A.	370	409	40	40	40	370	419	40	46	30	330	392	50	59	40
C.B.M.S.	410	456	50	46	20	390	488	30	37	10	380	464	60	69	40
F.F.C.	360	386	40	43	30	400	426	40	37	30	350	404	50	55	30
MÉDIA	403,4	439,7	44,3	46,8	33,5	406	472,5	48,6	57	32,6	391,3	467,9	46,5	54	34,4

(b): valores basais, (2): valores após o término da primeira fase de quimioterapia – AC, (3): valores após o término da quimioterapia com taxano, QT: intervalo QT, QTc: intervalo QT corrigido, QTd: dispersão do intervalo QT, QTdc: dispersão do intervalo QTc, DTpTe: dispersão transmural da repolarização e ms: milissegundo.

Apêndice D

Tabela 6. Valores dosados de troponina e BNP das 23 pacientes com câncer de mama

Paciente	Trop pg/ml (b)	BNP pg/ml (b)	Trop pg/ml (2)	BNP pg/ml (2)	Trop pg/ml (3)	BNP pg/ml (3)
M.H.D.D.	6	28	70	24	80	23
J.D.H.	6	36	6	9	11	4
M.D.O.C.	6	4	11	10	24	4
L.B.S.	6	30	29	13	25	45
R.H.C.G.	6	40	47	9	25	19
I.A.C.N.	6	9	26	10	31	12
P.A.C.	6	13	6	21	52	4
S.M.P.S.	6	7	59	10	20	19
E.L.S.	6	6	47	11	14	17
J.C.V.S.	6	5	6	16	21	6
D.M.C.	6	81	6	103	9	41
E.M.P.	6	14	9	24	6	7
M.F.C.F.	6	32	26	12	15	12
C.P.S.	6	3	7	5	24	6
E.V.S.	22	24	13	9	27	29
J.M.V.F.	6	5	55	7	42	12
E.M.C.	6	22	31	37	64	20
M.A.F.G.	6	10	6	14	6	14
S.V.G.	11	3	17	9	76	2
I.F.R.	6	13	6	32	42	17
C.J.A.	10	59	85	36	57	37
C.B.M.S	6	8	27	25	6	5
F.F.C.	6	15	23	6	28	2
MÉDIA	7,1	20,3	26,9	19,7	30,7	15,5

(b): valores dos biomarcadores basais, (2): valores dos biomarcadores após o término da primeira fase de quimioterapia – AC, (3): valores dos biomarcadores após o término da quimioterapia com taxano, trop: troponina, BNP: peptídeo natriurético do tipo B e pg/ml: picogramas por mililitro.

Apêndice E

Tabela 7. Valores dosados dos eletrólitos das 23 pacientes com câncer de mama

Paciente	Ca ²⁺ mEq/l (b)	K ⁺ mEq/l (b)	Mg ²⁺ mEq/l (b)	Ca ²⁺ mEq/l (2)	K ⁺ mEq/l (2)	Mg ²⁺ mEq/l (2)	Ca ²⁺ mEq/l (3)	K ⁺ mEq/l (3)	Mg ²⁺ mEq/l (3)
M.H.D.D.	4,6	4,0	1,6	4,4	4,6	1,4	4,5	3,7	1,4
J.D.H.	4,7	4,0	1,5	4,9	3,9	1,4	4,8	4,4	1,7
M.D.O.C.	4,7	4,5	1,6	4,5	4,5	1,8	4,7	4,5	1,8
L.B.S.	4,8	3,9	1,6	4,3	4,0	1,8	4,5	4,1	1,7
R.H.C.G.	4,9	4,1	1,7	5,2	4,0	1,5	4,9	4,2	1,6
I.A.C.N.	4,5	4,4	1,5	4,6	4,5	1,6	4,2	4,1	1,5
P.A.C.	4,5	4,1	1,5	4,3	3,9	1,7	4,5	4,6	1,8
S.M.P.S.	4,7	4,2	1,7	4,8	4,1	1,8	4,7	3,6	1,7
E.L.S.	4,7	4,0	1,4	4,8	3,6	1,5	4,3	4,2	1,7
J.C.V.S.	4,6	4,3	1,6	4,4	4,1	1,4	4,1	4,4	1,4
D.M.C.	4,8	4,5	1,4	4,4	4,2	1,4	4,2	4,8	1,4
E.M.P.	4,9	4,2	1,8	4,4	4,1	1,6	4,5	3,8	1,5
M.F.C.F.	4,8	4,8	1,8	4,6	4,7	1,8	4,5	4,5	1,7
C.P.S.	4,8	4,7	2,0	4,4	4,2	1,7	4,1	4,0	1,6
E.V.S.	4,8	4,1	1,7	4,3	3,9	1,6	4,7	3,7	1,5
J.M.V.F.	4,8	4,7	1,8	4,3	4,0	1,3	4,3	3,9	1,5
E.M.C.	4,6	3,7	1,8	4,8	4,2	1,7	4,5	4,3	1,5
M.A.F.G.	4,6	3,8	1,5	4,5	3,8	1,5	4,5	4,6	1,5
S.V.G.	4,5	4,4	1,8	4,0	4,3	1,7	4,3	4,2	1,8
I.F.R.	4,5	4,1	1,7	4,4	4,2	1,5	4,5	4,2	1,5
C.J.A.	5,0	4,2	1,1	4,7	3,9	1,2	5,2	5,3	1,2
C.B.M.S.	4,5	4,6	1,6	4,5	4,1	1,4	4,5	4,4	1,5
F.F.C.	4,5	4,4	1,7	4,7	4,3	1,8	4,5	4,4	1,7
MÉDIA	4,6	4,2	1,6	4,5	4,1	1,5	4,5	4,2	1,5

(b): valores dos eletrólitos basais, (2): valores dos eletrólitos após o término da primeira fase de quimioterapia – AC e (3): valores dos eletrólitos após o término da quimioterapia com taxano. Ca²⁺: cálcio, K⁺: potássio, Mg²⁺: magnésio e mEq/l: miliequivalente por litro.

Apêndice F**Tabela 8.** Valores mensurados do intervalo QTc, da QTdc e da DTpTe das 3 pacientes em uso de betabloqueador

Paciente	QTc ms (b)	QTdc ms (b)	DTpTe ms (b)	QTc ms (2)	QTdc ms (2)	DTpTe ms (2)	QTc ms (3)	QTdc ms (3)	DTpTe ms (3)
J.D.H.	410	44	30	410	30	10	428	36	60
D.M.C.	412	53	50	426	41	20	430	26	20
C.J.A.	409	40	40	419	46	30	392	59	40

(b): valores basais, (2): valores após o término da primeira fase de quimioterapia – AC, (3): valores após o término da quimioterapia com taxano, QTc: intervalo QT corrigido, QTdc: dispersão do intervalo QTc, DTpTe: dispersão transmural da repolarização e ms: milissegundo.

Apêndice G**Tabela 9.** Valores mensurados do intervalo QTc, da QTdc e da DTpTe das 3 pacientes em uso de IRSS

Paciente	QTc ms (b)	QTdc ms (b)	DTpTe ms (b)	QTc ms (2)	QTdc ms (2)	DTpTe ms (2)	QTc ms (3)	QTdc ms (3)	DTpTe ms (3)
J.D.H.	410	44	30	410	30	10	428	36	60
E.L.S.	394	30	20	459	69	30	431	39	30
E.M.P.	426	11	20	514	79	30	525	81	40

(b): valores basais, (2): valores após o término da primeira fase de quimioterapia – AC, (3): valores após o término da quimioterapia com taxano, QTc: intervalo QT corrigido, QTdc: dispersão do intervalo QTc, DTpTe: dispersão transmural da repolarização e ms: milissegundo.