



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS (CCM)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE TRANSLACIONAL

PAULA ARARUNA BERTÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RISCO DE CARDIOTOXICIDADE E ACHADOS
ELETROCARDIOGRÁFICOS NOS PACIENTES SUBMETIDOS À
QUIMIOTERAPIA COM ANTRACICLINA**

Recife

2022

PAULA ARARUNA BERTÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RISCO DE CARDIOTOXICIDADE E ACHADOS
ELETROCARDIOGRÁFICOS NOS PACIENTES SUBMETIDOS À
QUIMIOTERAPIA COM ANTRACICLINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Saúde translacional.

Área de concentração: Saúde Humana e Tecnologias Integrativas.

Orientador (a): Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

Recife
2022

Catálogo na fonte: Bibliotecário: Elaine
Freitas, CRB4:1790

B536a Bertão, Paula Araruna
Associação entre risco de cardiotoxicidade e achados eletrocardiográficos nos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina / Paula Araruna Bertão. – 2022.
91 f.; il.

Orientador: Brivaldo Markman Filho.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Saúde Translacional. Recife, 2022.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Cardiotoxicidade. 2. Antraciclina. 3. Eletrocardiografia. 4. QTc.
5. Strain longitudinal global. 6. GLS. I. Markman Filho, Brivaldo (orientador). II. Título.

614 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 - 240)

PAULA ARARUNA BERTÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RISCO DE CARDIOTOXICIDADE E ACHADOS
ELETROCARDIOGRÁFICOS NOS PACIENTES SUBMETIDOS À
QUIMIOTERAPIA COM ANTRACICLINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Saúde Translacional.

Área de concentração: Saúde Humana e Tecnologias Integrativas.

Aprovada em: 19/07/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Guerino (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Simone Brandão (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Sandro Lima (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

À minha mãe, Tereza, que sempre foi um exemplo de dedicação e perseverança, ensinando-me a nunca desistir dos meus sonhos e a seguir sempre, mesmo diante de todas as adversidades que aparecessem no caminho.

Aos meus filhos, Pedro e Artur, que me estimulam diariamente a querer ser uma pessoa melhor.

À minha irmã Bruna, minha companheira de jornada, sempre presente na minha vida.

A Marcelo, que está há tão pouco tempo na minha vida, mas me trouxe a paz necessária para conclusão deste projeto.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder a graça de estar viva e de ter saúde. É impossível não sentir sua presença em todos os momentos da minha vida.

À amiga Cecília Frazão, por ter me guiado e ajudado na escrita desta dissertação, encontrando sempre um tempo disponível para me orientar e tirar minhas dúvidas. Todo o meu carinho e gratidão.

Ao meu orientador, Professor Brivaldo Markman Filho.

À médica e amiga Silvia Marinho Martins, profissional que tanto me ensinou. Responsável por me inspirar a seguir os caminhos da cardiooncologia. Obrigada pela sua dedicação, paciência e carinho comigo desde o início da minha vida profissional. Mais importante que seus ensinamentos é a sua amizade.

À enfermagem da Cardiologia: Lucieny, Luciene, Fabiana, Sandra, Rejane e Sueli, que me ajudaram na realização dos eletrocardiogramas.

Aos amigos ecocardiografistas: Mônica, Roberto e Eveline, que estiveram sempre prontos a ajudar na realização dos exames.

Aos amigos oncologistas e hematologistas que sempre apoiaram e acreditaram no meu trabalho, encaminhando-me esses e tantos outros pacientes. A finalização deste projeto só foi possível com a ajuda de vocês.

Aos meus companheiros de trabalho, tanto do Hospital Barão de Lucena quanto no Hospital das Clínicas, por me ajudarem “na reta final” assumindo algumas de minhas obrigações e me permitindo um tempo maior para escrita deste projeto.

A todos os amigos da pós-graduação em cardiooncologia, vocês são uma fonte inesgotável de conhecimento e de inspiração.

Aos meus amigos e familiares por estarem sempre ao meu lado, apoiando meus projetos, mesmo que para isso precisasse me ausentar de tantos compromissos.

Seja o que você
quer ser,
porque você
possui apenas
uma vida e nela só
se tem uma
chance
de fazer aquilo que
quer.

Tenha felicidade
bastante para fazê-
la doce.
Dificuldades para
fazê-la forte.
Tristeza para fazê-
la humana.
E esperança
suficiente para
fazê-la feliz.

As pessoas mais
felizes não têm as
melhores coisas.
Elas sabem fazer o
melhor das
oportunidades que
aparecem em seus
caminhos.

A felicidade
aparece para
aqueles que
choram.
Para aqueles que
se machucam.
Para aqueles que
buscam e tentam
sempre.
E para aqueles
que reconhecem a
importância das
pessoas que
passam por suas
vidas.

(LISPECTOR, [19--])

RESUMO

O tratamento quimioterápico com antraciclina está associado a cardiotoxicidade. O ecocardiograma é uma ferramenta útil na detecção de injúria miocárdica precoce. O eletrocardiograma ainda não tem papel estabelecido neste cenário. O objetivo dessa pesquisa foi analisar a associação entre alterações eletrocardiográficas e desenvolvimento de cardiotoxicidade subclínica nos pacientes oncológicos submetidos a tratamento com antraciclina. Foi realizada uma coorte prospectiva de pacientes oncológicos tratados com antraciclina. Foram realizados ecocardiogramas transtorácicos com *strain longitudinal global* e eletrocardiograma antes do início do tratamento, aos 3 e 6 meses de seguimento para avaliar a presença ou não de cardiotoxicidade subclínica, definida por queda relativa do *strain longitudinal global* superior a 15% em relação a medida inicial em pelo menos um ecocardiograma. Foi aplicado teste exato de Fisher para avaliar essa associação. Dos 33 pacientes incluídos (idade média = $49 \pm 9,5$ anos), 23 tinham câncer de mama. Oito (24,24%) apresentaram cardiotoxicidade subclínica. O QTc nas mulheres foi maior que o inicial aos 6 meses tanto por Bazett quanto por Fridericia ($p = 0,011$ e $p = 0,038$, respectivamente). Houve associação, nas mulheres, entre QTc > 460ms (corrigido por Bazett) aos 3 meses e queda do strain longitudinal global >15% nesse período ($p=0,043$). Concluiu-se portanto que a presença de QTc > 460ms aos 3 meses nas mulheres esteve associada a cardiotoxicidade subclínica.

Palavras-chave: cardiotoxicidade; antraciclina; eletrocardiografia; QTc; strain longitudinal global; GLS.

ABSTRACT

Anthracycline chemotherapy treatment is associated with cardiotoxicity. Echocardiography is a useful tool in the detection of early myocardial injury. The electrocardiogram still has no established role in this scenario. The purpose of this research was to analyze the association between electrocardiographic changes and the development of subclinical cardiotoxicity in cancer patients undergoing treatment with anthracycline. A prospective cohort was carried out in cancer patients treated with anthracycline. Transthoracic echocardiograms with global longitudinal strain and electrocardiogram were performed before the start of treatment, at 3 and 6 months of follow-up to assess the presence or absence of subclinical cardiotoxicity, defined by a relative drop in global longitudinal strain greater than 15% in relation to the initial measurement on at least one echocardiogram. Fisher's exact test was applied to assess this association. Of the 33 patients included (mean age = 49 ± 9.5 years), 23 had breast cancer. Eight (24.24%) had incipient cardiotoxicity. QTc in women was higher than baseline at 6 months by both Bazett and Fridericia ($p = 0.011$ and $p = 0.038$, respectively). There was an association, in women, between QTc > 460ms (corrected by Bazett) at 3 months and a drop in global longitudinal strain >15% in this period ($p=0.043$). It was therefore concluded that the presence of QTc > 460ms at 3 months in women was associated with subclinical cardiotoxicity.

Keywords: cardiotoxicity; anthracyclines; electrocardiography; QTc; global longitudinal strain; GLS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação da curva de sobrevida das diferentes etiologias de miocardiopatias.	24
Quadro 1 – Diferenças entre as definições publicadas de cardiotoxicidade.	25
Figura 2 – Imagens ecocardiográficas com GLS do período basal e após término do tratamento com antraciclina em paciente portadora de câncer de mama.....	28
Quadro 2 – Discriminação dos principais métodos para detecção de cardiotoxicidade com suas vantagens e limitações.....	28
Figura 3 – Protocolo de seguimento ecocardiográfico guiado pelo risco basal de cardiotoxicidade para pacientes tratados com antraciclina	30
Figura 4 – Fluxograma para inclusão e seguimento dos pacientes oncológicos. Recife-PE, 2022.	33
Quadro 3 – Critérios de anormalidade utilizados para avaliação do eletrocardiograma.	35
Figura 5 – Demonstração de ECG de paciente em tratamento com Doxorubicina. (A) ECG basal, (B) ECG após tratamento com antraciclina.	36
Quadro 4 – Fórmulas utilizadas para cálculo do intervalo QTc.....	36
Figura 6 – Fluxograma para inclusão dos pacientes oncológicos neste estudo. Recife-PE, 2022.	39
Gráfico 1 – Distribuição da queda relativa do GLS > 15% desde o basal até o término dos 6 meses de seguimento. Recife-PE, 2022.....	41
Gráfico 2 – Representação gráfica dos valores médios de FEVE e GLS em pacientes tratados com antraciclina durante os 6 meses de seguimento. Recife-PE, 2022.	42
Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes de acordo com risco basal de cardiotoxicidade por antraciclina após aplicação do escore proposto pela ESC.	43
Gráfico 4 – Representação dos valores do QTc corrigidos por Bazett aos 3 e 6 meses em mulheres. Recife-PE, 2022.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados das características sociodemográficas e clínicas dos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina (n=33). Recife-PE, 2022.	40
Tabela 2 – Média dos valores da FEVE sequencial nos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina. Recife-PE, 2022.	41
Tabela 3 – Média dos valores do GLS sequencial dos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina durante 6 meses de seguimento. Recife-PE, 2022.	42
Tabela 4 – Percentual de pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina com fQRS ao longo do seguimento. Recife-PE, 2022.	44
Tabela 5 – Valores de tendência central do intervalo QTc em ms nas mulheres submetidas à quimioterapia com antraciclina. Recife-PE, 2022.	45
Tabela 6 – Estatísticas descritivas de QTc homens (Bazett e Fridericia).	45
Tabela 7 – Associação entre fQRS aos 3 meses e queda do GLS (basal versus 3 meses).	46
Tabela 8 – Associação entre fQRS (6 meses) e queda do GLS >15% (basal versus 6 meses).	46
Tabela 9 – Associação entre a fragmentação do QRS basal e queda do GLS em algum momento dos 6 meses de acompanhamento.	47
Tabela 10 – Associação entre QTc >460ms corrigido por Bazett e queda relativa do GLS > 15% no período de 3 meses de seguimento.	48
Tabela 11 – Associação entre QTc >460ms corrigido por Bazett e queda relativa do GLS > 15% no período de 6 meses de seguimento.	48
Tabela 12 – Associação entre QTc basal > 460ms (Bazett) e redução do GLS > 15% (ao longo do tratamento).	49
Tabela 13 – Valores individuais de GLS, QTc corrigido por Bazett e QTc corrigido por Fridericia nos quatro pacientes masculinos ao longo dos 6 meses de seguimento. Recife-PE, 2022.	50
Tabela 14 – Associação entre fQRS e queda relativa do GLS >15% nos pacientes com baixo risco de cardiotoxicidade no período de 3 meses.	51

Tabela 15 – Associação entre fQRS e queda relativa do GLS >15% nos pacientes com baixo risco de cardiotoxicidade no período de 6 meses.....	51
Tabela 16 – Associação entre fragmentação do QRS basal e queda relativa do GLS > 15% (ao longo do tratamento) nos pacientes com baixo risco de cardiotoxicidade por antraciclina.	52
Tabela 17 – Associação entre QTc > 460ms e queda relativa de GLS > 15% em mulheres de baixo risco para cardiotoxicidade em 3 meses de seguimento.....	53
Tabela 18 – Associação entre QTc > 460ms e queda relativa do GLS> 15% nas mulheres com baixo risco para cardiotoxicidade em 6 meses de seguimento.....	53
Tabela 19 – Associação entre fragmentação do QRS e queda relativa do GLS> 15% nas pacientes de risco intermediário para cardiotoxicidade no período de 3 meses de seguimento.	54
Tabela 20 – Associação entre fragmentação do QRS e queda relativa do GLS >15% nas pacientes de risco intermediário para cardiotoxicidade no período de 6 meses de seguimento.	55
Tabela 21 – Associação entre fragmentação basal do QRS e redução relativa do GLS > 15% (ao longo do tratamento) nos pacientes de risco intermediário.	55
Tabela 22 – Associação entre QTc >460ms e queda relativa do GLS > 15% nas mulheres de risco intermediário para cardiotoxicidade no período de 3 meses de seguimento.	56
Tabela 23 – Associação entre QTc >460ms e queda relativa do GLS > 15% em mulheres de risco intermediário para cardiotoxicidade no período de 6 meses de seguimento.	56
Tabela 24 – Associação entre QTc basal > 460ms e redução relativa do GLS > 15% nas mulheres de risco intermediário para cardiotoxicidade ao longo do tratamento.	57
Tabela 25 – Percentual de pacientes (homens + mulheres) com fragmentação do QRS nos grupos com e sem redução relativa do GLS > 15% nos períodos discriminados. Recife-PE, 2022.	57

Tabela 26 – Percentual de mulheres com QTc > 460ms corrigido por Bazett nos grupos com e sem queda relativa do GLS > 15% nos períodos discriminados. Recife-PE, 2022.	58
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
BNP	Peptídeo Cerebral Natriurético
BRA	Bloqueador de receptores da angiotensina
cTnI	Troponina I cardíaca
cTnT	Troponina T cardíaca
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio-padrão
DSVE	Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ECVF	Volume extracelular final
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
fQRS	Fragmentação de QRS
GLS	Strain longitudinal global
Gy	Gray
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HER2	Receptor presente na membrana celular tumoral
IC	Insuficiência cardíaca
I-ECA	Inibidor de enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
I-SGLT2	Inibidores do trocador sódio-glicose
MUGA	Ventriculografia radioisotópica
NT pró-BNP	Porção N-terminal do peptídeo natriurético cerebral
QTc	Intervalo QT corrigido
QTc (B)	QTc corrigido por Bazett
QTc (F)	QTc corrigido por Fridericia

RM	Ressonância nuclear magnética
ROS	Radicais livres de oxigênio
SC	Superfície corpórea
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
US-cTn	Troponina cardíaca ultrasensível
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
>	maior que
<	menor que
mg/m ²	miligramas por metro quadrado
mm/mV	milímetros por milivolt
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
pg/mL	picograma por mililitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	21
2.1	GERAL	21
2.2	ESPECÍFICOS.....	21
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	23
4	MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1	TIPO DO ESTUDO	31
4.2	LOCAL DO ESTUDO.....	31
4.3	POPULAÇÃO, AMOSTRA E AMOSTRAGEM DO ESTUDO	31
4.4	PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	32
4.4.1	Eletrocardiograma (ECG)	35
4.4.2	Ecocardiograma com GLS	36
4.5	ANÁLISE DOS DADOS	37
5	RESULTADOS	39
5.1	ANÁLISE DESCRITIVA DO ECG NA POPULAÇÃO GERAL.....	44
5.1.1	Fragmentação do QRS	44
5.1.2	Intervalo QTc no Sexo feminino	44
5.1.3	Intervalo QTc no sexo masculino	45
5.2	COMPARAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES DO ECG X VARIAÇÃO DO GLS AO LONGO DO TRATAMENTO NA POPULAÇÃO GERAL DO ESTUDO ..	46
5.2.1	Fragmentação do QRS x queda relativa do GLS > 15%	46
5.2.2	Duração do QTc na população feminina x queda relativa do GLS >15%	47
5.2.2.1	Correção pela fórmula de Bazett	47
5.2.2.2	Correção pela fórmula de Fridericia.....	49
5.2.3	Duração do QTc na população masculina x queda do GLS >15%	49
5.3	ANÁLISE DESCRITIVA DE SUBGRUPOS	50
5.3.1	Baixo risco de cardiotoxicidade por antraciclina	50
5.3.1.1	Fragmentação do QRS x queda relativa do GLS > 15%	51
5.3.1.2	Duração do QTc corrigido por Bazett x queda relativa do GLS >15%.....	52
5.3.1.3	Duração do QTc corrigido por Fridericia x queda relativa do GLS >15%	53
5.3.2	Risco intermediário de cardiotoxicidade por antraciclina	54

5.3.2.1	Fragmentação do QRS x queda relativa do GLS > 15%	54
5.3.2.2	Duração do QTc na população de risco intermediário corrigida por Bazett x queda relativa do GLS >15%	55
5.3.2.3	Duração do QTc na população de risco intermediário corrigida por Fridericia x queda relativa do GLS >15%	57
5.4	REPRESENTAÇÃO DO QTC NO GRÁFICO DE DISPERSÃO	58
5.5	ARTIGO CIENTÍFICO.....	59
6	DISCUSSÃO	76
7	CONCLUSÃO	83
	REFERÊNCIAS	84
	ANEXO A – ESCORE DE RISCO DE CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACICLINA PROPOSTO PELA SOCIEDADE EUROPÉIA DE CARDIOLOGIA	87
	ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	88

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, câncer e doença cardiovascular são as principais causas de mortalidade na população mundial. Em todo o planeta, elas foram responsáveis por 26,7 milhões de mortes em 2015, com custos estimados de saúde em bilhões de dólares a cada ano. Assim, o elevado número de casos somados aos excessivos gastos em saúde que essas doenças proporcionam reforçam a importância dessas patologias no cenário mundial (REFAEY et al., 2021).

Nos últimos anos, progressos significativos foram feitos na terapia oncológica. Lamenta-se, no entanto, que, com a melhora na eficácia do tratamento oncológico e o aumento na sobrevivência desses pacientes, houve uma ocorrência mais frequente de efeitos colaterais decorrentes da terapêutica. Isso despertou a comunidade médica a um olhar de forma diferenciada para os sobreviventes de câncer (BIKIEWICZ et al., 2021).

Apesar do surgimento de novas drogas para tratamento da doença oncológica, quimioterápicos antigos, como as antraciclinas, permanecem de grande utilidade na oncologia, principalmente contra tumores sólidos, como mama e sarcoma, e neoplasias hematológicas. O principal limitante dessa classe é a toxicidade cardiovascular tardia que se manifesta, principalmente com insuficiência cardíaca (IC). A disfunção cardíaca resultante da exposição a essa terapêutica foi reconhecida pela primeira vez, na década de 1960, com a introdução generalizada das antraciclinas no arsenal terapêutico oncológico. Essa complicação alertou à comunidade e fez com que as antraciclinas se tornassem o protótipo de drogas que cursam com toxicidade cardiovascular (CARDINALE; IACOPO; CIPOLLA, 2020; VUONG et al., 2022; ZAMORANO et al., 2016)

A definição de cardiotoxicidade não é universal, constituindo-se em motivo de divergência nos ensaios clínicos e diretrizes. Em geral, o critério mais utilizado é a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) maior que 10 pontos percentuais para valores inferiores a 50% (HAJJAR et al., 2020).

O mecanismo de cardiotoxicidade da antraciclina é multifatorial e envolve vias de dano ao DNA, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e promoção de apoptose. A justificativa para a antraciclina levar à lesão do cardiomiócito está no fato de essas células terem uma alta demanda energética e elevada densidade mitocondrial, sendo as mitocôndrias as regiões preferenciais de

acúmulo desses quimioterápicos (VUONG et al., 2022). Ocorre, então, a formação de radicais livres de oxigênio (ROS), exacerbada pela presença do ferro. Isso ocasiona injúria mitocondrial e promove apoptose e necrose celular. O efeito cardiotoxícico também ocorre devido a sua ligação com a topoisomerase 2 β . Ocorre quebra de fitas de DNA e inibição da transcrição de vários genes reguladores do metabolismo cardíaco, contribuindo indiretamente para a produção de radicais livres de oxigênio (HAJJAR et al., 2020; KALIL FILHO et al., 2011; VEJPONGSA; YEH, 2014).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade nos pacientes tratados com antraciclina são: dose cumulativa, extremos de idade (<18 anos e >65 anos), sexo feminino, radioterapia torácica ou mediastinal concomitante ou prévia, associação com outros tratamentos cardiotoxicos (principalmente o trastuzumab), insuficiência renal, hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardiovascular pré-existente e susceptibilidade genética. Sabe-se que quanto mais fatores o paciente agregar, maior a probabilidade de apresentar toxicidade cardíaca (CARDINALE; IACOPO; CIPOLLA, 2020; HAJJAR et al., 2020).

A IC decorrente de cardiotoxicidade impacta na qualidade de vida dos sobreviventes de câncer e confere pior prognóstico a longo prazo. Diante disso, o desenvolvimento de estratégias para monitorizar a lesão cardíaca induzida por antraciclina tem sido desafiador. A biópsia endomiocárdica demonstra que o dano ao miócito já pode ocorrer com doses tão baixas quanto 180mg/m² (NG; BETTER; GREEN, 2006). Apesar de ser o padrão-ouro para diagnóstico de cardiotoxicidade, esse procedimento não é realizado rotineiramente por se tratar de um exame invasivo e de elevada complexidade. Essa limitação impulsionou o surgimento de outras formas de monitorização de injúria cardíaca, entre elas os biomarcadores e os exames de imagem (HAJJAR et al., 2020).

A avaliação da função ventricular por métodos de imagem é um instrumento valioso nos pacientes oncológicos, dado que as definições atuais de cardiotoxicidade em muitas diretrizes e estudos se baseiam na redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). É útil tanto na estratificação de risco basal, excluindo doença cardiovascular prévia ao tratamento, quanto na monitorização durante e após o tratamento com medicações cardiotoxicas (CARDINALE; IACOPO; CIPOLLA, 2020; HAJJAR et al., 2020).

É recomendado que todo paciente que irá receber quimioterapia com

antraciclina tenha a FEVE acessada antes do tratamento devido ao elevado potencial de cardiotoxicidade dessa medicação. Essa avaliação é normalmente realizada pelo ecocardiograma (ECO) bidimensional (2D) ou tridimensional (3D), porém também pode ser feita por ressonância magnética (RM) cardíaca e ventriculografia radioisotópica (MUGA) (HAJJAR et al., 2020; KALIL FILHO et al., 2011).

Dada a ampla disponibilidade, não invasividade e baixo custo, o ECO tornou-se a ferramenta mais utilizada para essa avaliação. Entretanto a detecção de cardiotoxicidade baseada na FEVE muitas vezes ocorre tardiamente quando a IC já se estabeleceu. Assim, nos últimos anos, novas técnicas surgiram com o objetivo de diagnosticar precocemente esse insulto e permitir que medidas cardioprotetoras sejam iniciadas de forma mais precoce. O *strain longitudinal global* (GLS) do ventrículo esquerdo (VE) emerge, então, como ferramenta de detecção de cardiotoxicidade precoce e passa a ser recomendada no acompanhamento clínico durante o tratamento oncológico com drogas que tenham potencial cardiotoxíco. Essa medida prediz, de forma precoce e com alta sensibilidade, a posterior redução da FEVE. Redução relativa > 15% no GLS durante o tratamento (em relação ao basal) é considerada anormal e indica cardiotoxicidade subclínica (HAJJAR et al., 2020; ZAMORANO et al., 2016).

Em adição ao uso racional de recursos e à máxima segurança do paciente para avaliação de cardiotoxicidade, tem-se o eletrocardiograma de 12 derivações (ECG). Esse é um exame simples, não invasivo e de baixo custo, que fornece informações sobre a condição cardíaca do indivíduo e pode eventualmente identificar situações de risco de morte súbita. Já foi incorporado à avaliação cardiológica de rotina (PASTORE et al., 2016). É recomendada sua realização de forma seriada (antes do início e durante o tratamento) nos pacientes oncológicos tratados com drogas cardiotoxícas (KALIL FILHO et al., 2011).

Pacientes em uso de antraciclina podem apresentar alterações eletrocardiográficas, como alterações no segmento ST, extrassístoles supraventriculares e ventriculares e prolongamento do intervalo QT. Dentre as arritmias relacionadas às antraciclina, a fibrilação atrial é a mais comum, presente em até 2% a 10% dos pacientes. ECG alterado foi registrado em até 38,6% desses pacientes (KALIL FILHO et al., 2011).

Durante o seguimento oncológico, quando se identificam alterações

sugestivas de cardiotoxicidade, recomenda-se iniciar medicações cardioprotetoras. Essa intervenção precoce pode evitar a deterioração da função ventricular e favorecer sua recuperação, melhorando a sobrevida a longo prazo (HAJJAR et al., 2020; KALIL FILHO et al., 2011).

O potencial cardiotóxico das antraciclinas é conhecido e, por isso, se sugere a monitorização desses pacientes. Entretanto vários centros do Brasil não dispõem de biomarcadores e de tecnologias mais modernas, como o GLS, sendo a mensuração da FEVE o único parâmetro utilizado para monitorização da cardiotoxicidade.

Este estudo se propõe a avaliar o comportamento do ECG durante o tratamento com antraciclina e verificar sua relação com o GLS. É possível que existam alterações no ECG, decorrentes de cardiotoxicidade incipiente, que se relacionem com a queda do GLS. Isso pode orientar a tomada de decisão nos centros que não dispõem de outras tecnologias, além do ECO com medida da FEVE. Assim, a questão norteadora da pesquisa é a seguinte: há associação entre o risco de cardiotoxicidade avaliado por parâmetros ecocardiográficos / clínicos e achados eletrocardiográficos nos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina durante os seis primeiros meses de tratamento?

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar a associação entre o risco de cardiotoxicidade avaliado por parâmetros ecocardiográficos / clínicos e achados eletrocardiográficos nos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina durante os seis primeiros meses de tratamento.

2.2 ESPECÍFICOS

- a) Verificar a FEVE no ecocardiograma de pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina ao longo do tratamento;
- b) Verificar o strain longitudinal global (GLS) no ecocardiograma de pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina ao longo do tratamento;
- c) Estimar o risco basal para cardiotoxicidade por meio da aplicação de escore de risco de toxicidade por antraciclina;
- d) Comparar o risco de cardiotoxicidade dos pacientes submetidos à antraciclina com valores do GLS e FEVE nesses pacientes ao longo do tratamento;
- e) Verificar a fragmentação de QRS no ECG de pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina ao longo do tratamento;
- f) Verificar o intervalo QTc no ECG de pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina ao longo do tratamento;
- g) Comparar a fragmentação de QRS no ECG de pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina com valores do GLS nesses pacientes ao longo do tratamento;
- h) Comparar o intervalo QTc no ECG de pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina com valores do GLS nesses pacientes ao longo do tratamento;
- i) Comparar a fragmentação de QRS e o intervalo QTc no ECG de pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina com valores do

GLS dentro de cada grupo de risco para cardiotoxicidade por antraciclina ao longo do tratamento.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Câncer e doença cardiovascular são as principais causas de morte no mundo moderno. Embora a taxa de mortalidade por doença cardiovascular (DCV) tenha sido duas vezes maior que a mortalidade por câncer em 1970, ela vem em queda nas últimas 3 décadas, principalmente nos países desenvolvidos, provavelmente pelo diagnóstico precoce e instituição de tratamento medicamentoso eficaz associado a medidas que promovam mudança de estilo de vida e controle de fatores de risco (REFAEY et al., 2021). Entretanto, apesar da tendência de queda, a mortalidade nesses pacientes ainda é considerada elevada. Doenças, como IC, ganham papel de destaque. Aproximadamente 80% dos homens e 70% das mulheres com menos de 65 anos morrem após oito anos do diagnóstico de IC (LLOYD-JONES et al., 2009).

Por outro lado, o aumento da sobrevida da população nas últimas décadas, somado aos avanços nos métodos complementares de diagnóstico e de rastreamento, permitiram um maior número de diagnósticos de câncer (BLOOM et al., 2016). Estima-se que em 2040 deverão existir 28,4 milhões de casos de câncer, um aumento de 47% em relação a 2020. Esforços para construir uma infraestrutura sustentável para a disseminação de medidas de prevenção do câncer e prestação de cuidados a esses pacientes é fundamental para o controle global do câncer (SUNG et al., 2021).

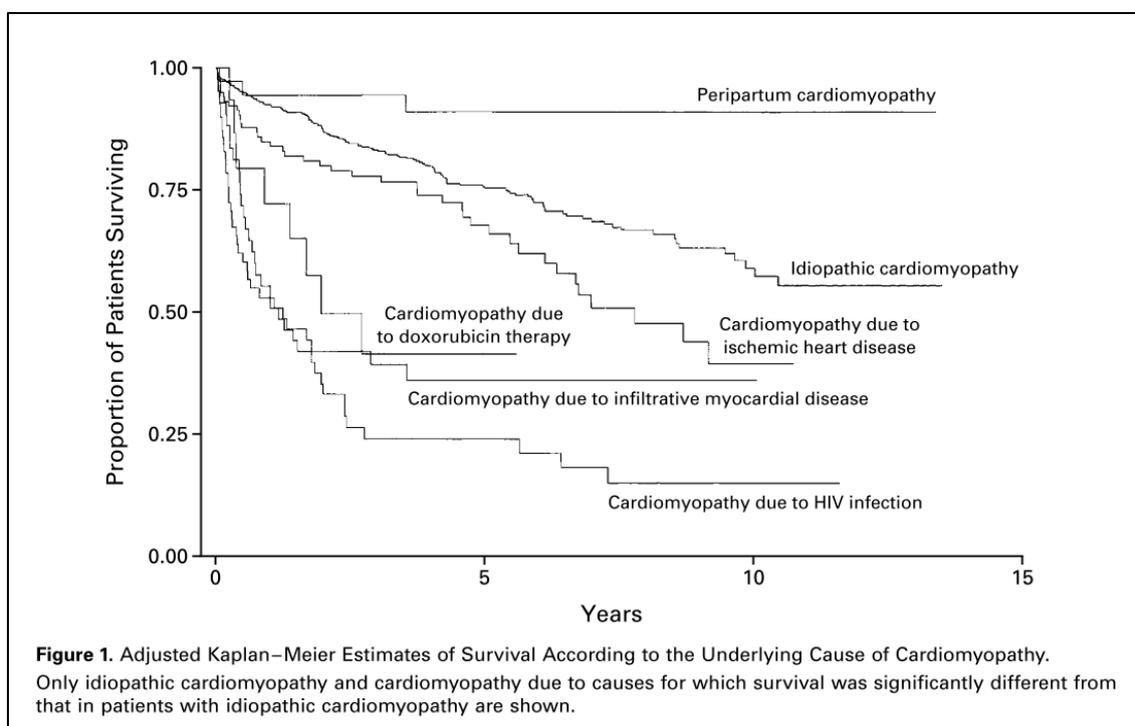
Em paralelo ao aumento na prevalência da doença oncológica, vem ocorrendo grande ampliação no arsenal terapêutico antineoplásico. Com essa evolução no tratamento, a sobrevida desses pacientes vem aumentando (BLOOM et al., 2016). Assim, vivendo mais, as toxicidades cardiovasculares passaram a ser um grande limitante à qualidade de vida e à sobrevida desses pacientes, tornando-se uma das principais causas de morbidade e mortalidade em sobreviventes e, com isso, despertando interesse da comunidade médica (THAVENDIRANATHAN et al., 2014; VEJPONGSA; YEH, 2014).

Vários tratamentos oncológicos estão relacionadas à cardiotoxicidade, ganhando destaque o grupo das antraciclina (VEJPONGSA; YEH, 2014). Doxorrubicina e epirrubicina são as principais representantes desse grupo e estão relacionadas ao desenvolvimento de IC. A taxa de IC eleva-se à medida que a dose cumulativa aumenta. Assim, com doses cumulativas de Doxorrubicina de 400mg/m²,

a incidência de IC fica em torno de 3%, enquanto com doses de 550mg/m² ou 700mg/m² a incidência dessa complicação pode atingir, respectivamente, 7% e 18% dos pacientes (VEJPONGSA; YEH, 2014; ZAMORANO et al., 2016). A disfunção ventricular pode ser uma manifestação precoce, aparecendo já no primeiro ano de tratamento, ou tardia, revelando-se até 10-20 anos após o término do tratamento (CARDINALE; COLOMBO; CIPOLLA, 2008).

A IC é importante complicação do tratamento oncológico. Drogas pertencentes à classe das antraciclina são as principais responsáveis por esse tipo de toxicidade. Além de impactar na qualidade de vida dos sobreviventes, a IC confere maior mortalidade a esse grupo de pacientes, chegando a 60% de mortes em 2 anos. Quando comparada a outras etiologias de miocardiopatia, como isquêmica, hipertensiva, periparto e idiopática, a cardiomiopatia por antraciclina tem menor sobrevida a longo prazo (FELKER et al., 2000; THAVENDIRANATHAN et al., 2014).

Figura 1 – Representação da curva de sobrevida das diferentes etiologias de miocardiopatias.



Fonte: Felker et al. (2000).

A definição de cardiotoxicidade ainda gera divergências na literatura. A maioria das sociedades se baseia na queda da FEVE para essa definição, entretanto os pontos de corte utilizados não são unânimes. O quadro abaixo demonstra as

diferentes definições (ČELUTKIENĖ et al., 2020).

Quadro 1 – Diferenças entre as definições publicadas de cardiotoxicidade.

	ESC(1)	EACVI/ASE (2)	ESMO/CREC (3)	ASCO (4)	CTCAE (5)	FDA (6)
Ponto de corte para FEVE (7)	<50%	<53%	<55%	<55%	<50%	-
Variação na FEVE (redução absoluta)	>10% de declínio em relação ao basal	>10% de declínio em relação ao basal	Declínio \geq 5% para valores inferiores a 55% com sintomas ou declínio \geq 10% para valores inferiores a 55% sem sintomas	-	Grau 2 (FEVE repouso 40-50%; 10-19% de queda em relação ao basal); Grau 3 (FEVE repouso 20-39%; >20% de queda em relação ao basal); Grau 4 (FEVE repouso < 20%)	>20% queda com FEVE ainda dentro da normalidade ou >10% de queda se FEVE abaixo da normalidade
GLS (8)	Redução relativa no GLS>15% (em relação ao basal)	Redução relativa no GLS>15% (em relação ao basal)	-	Redução relativa no GLS>15% (em relação ao basal)		

Fonte: Čelutkienė et al. (2020).

(1) Sociedade Europeia de Cardiologia; (2) Associação Europeia de Imagem Cardiovascular / Sociedade Americana de Ecocardiografia; (3) Sociedade Europeia de Oncologia Médica / Comitê de Revisão e Avaliação Cardíaca; (4) Sociedade Americana de Oncologia Clínica; (5) Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (Departamentos de Saúde e Serviços Humanos dos EUA); (6) Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA; (7) fração de ejeção; (8) deformação longitudinal global.

Como a maioria dos critérios de cardiotoxicidade utiliza a FEVE na definição, vários são os métodos de imagem que podem ser utilizados para essa avaliação: ecocardiograma (ECO), ventriculografia radioisotópica (MUGA) e ressonância magnética (RM) cardíaca. O ECO acaba sendo a ferramenta mais utilizada tanto pela ampla disponibilidade quanto pela facilidade de execução (ČELUTKIENĖ et al., 2020).

A queda da FEVE muitas vezes é uma manifestação tardia da toxicidade cardiovascular. Há interesse significativo na detecção de cardiotoxicidade subclínica, pois o diagnóstico precoce é uma oportunidade para a instituição de terapia cardioprotetora com o objetivo de prevenir a progressão para disfunção sistólica manifesta, além de poder recuperar a injúria já existente (CARDINALE; IACOPO; CIPOLLA, 2020; HAJJAR et al., 2020).

Os biomarcadores e o Strain Longitudinal Global (GLS) do VE surgem nesse cenário como ferramentas promissoras na detecção de cardiotoxicidade incipiente (HAJJAR et al., 2020; LIU et al., 2018).

Biomarcador é uma proteína ou outra entidade bioquímica que pode ser medida e quantificada no sangue, refletindo a fisiopatologia cardiovascular dinâmica em um paciente. Os biomarcadores circulantes possuem propriedades únicas (objetividade, reprodutibilidade, faixas normais e anormais definidas, baixo custo, ampla disponibilidade e bem estudados) que os tornam ferramentas atrativas na prática clínica. Várias moléculas ainda estão em investigação sem o uso bem estabelecido. Troponinas cardíacas e os peptídeos natriuréticos são os biomarcadores mais estudados e demonstram superioridade em relação aos demais, tendo seu uso para diagnóstico, monitoramento e prognóstico nos pacientes oncológicos, apoiado pela maior parte da literatura (PUDIL et al., 2020).

BNP e NT pro-BNP são peptídeos natriuréticos com o uso já estabelecido em pacientes não oncológicos para rastreio de disfunção ventricular esquerda quando há suspeita de IC. Essa abordagem tornou-se atraente também para pacientes oncológicos de alto risco, tanto durante a terapêutica com drogas cardiotoxícas (como antraciclínicas) quanto para acompanhamento após o término do tratamento oncológico. A troponina T cardíaca (cTnT) e a troponina I cardíaca (cTnI) são proteínas estruturais exclusivas do coração e, portanto, são marcadores órgão-específicos, mas não específicos da doença. O surgimento da troponina ultrasensível (US-cTn) permitiu a quantificação precisa de concentrações muito baixas e a detecção de níveis circulantes em até 50% dos adultos. Valores acima da normalidade do método podem indicar injúria do cardiomiócito e podem guiar terapêutica cardioprotetora (PUDIL et al., 2020).

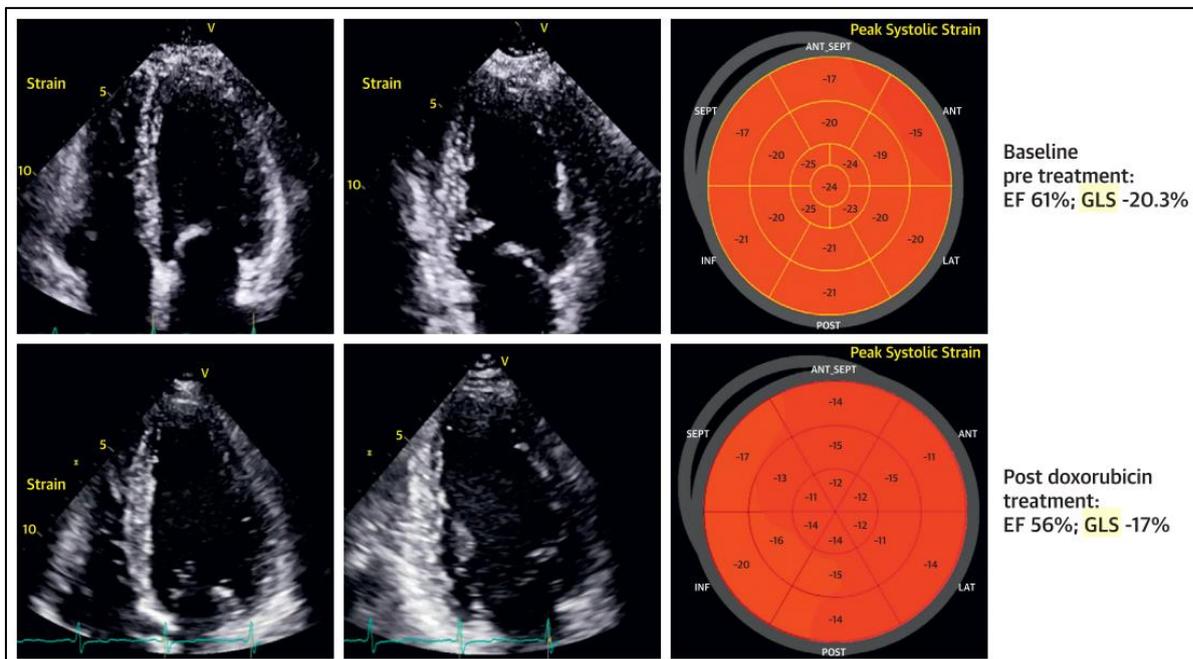
A dosagem basal dos biomarcadores (BNP ou NT-proBNP e cTnT/I) deve ser sempre realizada, uma vez que pode ocorrer injúria ao miócito por várias situações não relacionadas ao tratamento, principalmente nos pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular. Assim mais importante que um valor alterado durante o tratamento, é a sua variabilidade em relação à dosagem inicial, pois pode refletir com mais fidedignidade dano ao miócito decorrente do tratamento. Isoladamente, o aumento do biomarcador cardíaco não justifica a interrupção da terapia do câncer. Ele pode orientar maior vigilância clínica, guiar o início de tratamento cardioprotetor ou desencadear investigações cardíacas mais intensivas. O momento ideal e a frequência de sua aferição ainda estão bem estabelecidos. Normalmente se aproveita a coleta de exames necessários para liberação do ciclo de quimioterapia (PUDIL et al., 2020).

Os parâmetros de deformação miocárdica acessados através de ECO pela técnica do *Speckle tracking* (*strain* e *strain rate*) surgiram como marcadores mais sensíveis para detecção precoce de alterações sutis na função miocárdica. Essa técnica permite acessar três tipos de Strain: o longitudinal, o circunferencial e o rotacional. Há um crescente corpo de evidências, demonstrando o valor do strain longitudinal global (GLS), entretanto os papéis do circunferencial e rotacional ainda não estão bem estabelecidos (LIU et al., 2018).

O GLS emerge na cardiooncologia como uma medida altamente reprodutível e precisa da mecânica miocárdica, fornecendo informações precoces sobre disfunção miocárdica subclínica, tornando-se assim clinicamente útil e viável no seguimento de pacientes oncológicos. Uma diminuição percentual relativa no GLS de >15% em relação ao basal sugere disfunção subclínica do VE (LIU et al., 2018). A figura 2 demonstra a variação precoce do GLS em relação à FEVE em uma mulher de 35 anos com CA mama receptor hormonal positivo e HER2 positivo. As imagens superiores mostram o ECO e o GLS basais e as inferiores, os parâmetros após receber 240mg/m² de Doxorubicina.

A vigilância cardíaca sistemática com tecnologias mais sensíveis e com maior frequência de medidas para diagnóstico de cardiotoxicidade deve manter o equilíbrio entre o uso racional de recursos e a máxima segurança do paciente. O quadro 2 demonstra os principais métodos para detecção de cardiotoxicidade, suas vantagens e limitações. É importante que o método escolhido inicialmente seja o mesmo durante todo o tratamento (ČELUTKIENĖ et al., 2020; HAJJAR et al., 2020).

Figura 2 – Imagens ecocardiográficas com GLS do período basal e após término do tratamento com antraciclina em paciente portadora de câncer de mama.



Fonte: Liu et al. (2018).

Quadro 2 – Discriminação dos principais métodos para detecção de cardiotoxicidade com suas vantagens e limitações.

Técnica	Critério diagnóstico para cardiotoxicidade	Vantagens	Limitações
Ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> • FEVE (1) 3D • FEVE 2D (Simpson) • GLS (2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Queda > 10 pontos percentuais FEVE para valores abaixo do limite inferior da normalidade. • GLS: queda relativa > 15% em relação ao basal sugere risco de cardiotoxicidade. 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplamente disponível • Não há radiação • Acessa a condição hemodinâmica e estruturas cardíacas 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidade inter-observador • Qualidade da imagem • GLS: variabilidade entre os aplicativos, necessidade de maior treinamento
Imagem cardíaca nuclear (MUGA)	<ul style="list-style-type: none"> • Redução > 10 pontos percentuais para valores < 50% 	<ul style="list-style-type: none"> • reprodutibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose cumulativa de radiação recebida • Limitação na avaliação estrutural e funcional
Ressonância magnética cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • Tipicamente usada quando outras técnicas não são diagnósticas ou para confirmar a presença de DSVE (5) se ela é borderline. 	<ul style="list-style-type: none"> • Acurácia e reprodutibilidade • Detecção de fibrose miocárdica difusa usando mapa T1/T2 e avaliação ECVF(7) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidade limitada • Problemas de adaptação do paciente (claustrofobia, apneia e longos períodos para aquisição da imagem)
Biomarcadores cardíacos: <ul style="list-style-type: none"> • Troponina I • Troponina US (3) • BNP (4) • NT-proBNP 	<ul style="list-style-type: none"> • O aumento identifica pacientes que podem se beneficiar do uso de I-ECA (6) • Papel do BNP e NT-proBNP na vigilância de pacientes de alto risco precisa de mais investigação 	<ul style="list-style-type: none"> • Precisão e reprodutibilidade • ampla disponibilidade • alta sensibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Evidências insuficientes para estabelecer a significância de elevações discretas. • Variações nos diferentes ensaios • Papel para vigilância de rotina não claramente estabelecido

Fonte: Adaptado de Čelutkienė et al. (2020).

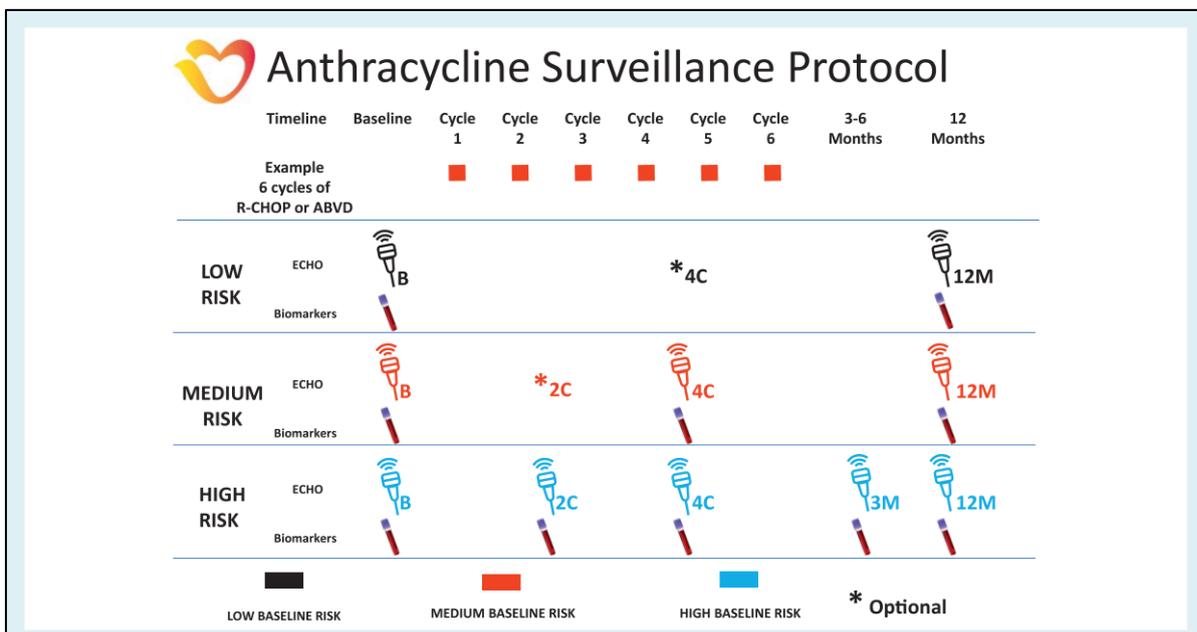
(1) Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; (2) strain longitudinal global; (3) Troponina ultrasensível; (4) peptídeo natriurético cerebral; (5) disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; (6) inibidor de enzima conversora de angiotensina; (7) volume extracelular final

O risco de cardiotoxicidade por antraciclina não é uniforme para toda a população que recebe essa medicação. Existem fatores conhecidos que aumentam a probabilidade de injúria miocárdica, são eles: doses de Doxorubicina $>250 \text{ mg/m}^2$ SC, radioterapia torácica de alta dose ($>30 \text{ Gy}$) ou antraciclina de baixa dose ($<250 \text{ mg/m}^2$) em combinação com radioterapia de dose mais baixa ($<30 \text{ Gy}$). Pacientes que recebem doses mais baixas de antraciclina ($<250 \text{ mg/m}^2$) ou trastuzumab (terapia anti-HER2) isolado, porém que também apresentem mais de dois fatores de risco cardiovascular como: idade > 60 anos, FEVE basal levemente comprometida (50% a 54%), doença isquêmica prévia ou valvulopatia moderada são todos reconhecidos como marcadores de risco elevado para toxicidade cardíaca (LIU et al., 2018).

Recomenda-se assim uma abordagem personalizada dos pacientes, levando-se em consideração o risco basal de cardiotoxicidade. Os pacientes devem ter seu risco de toxicidade estimado antes de iniciar a quimioterapia com antraciclina, sendo classificados em baixo, intermediário e alto risco para toxicidade (ČELUTKIENĚ et al., 2020). A Sociedade Europeia de cardiologia criou um escore para estimar o risco de cardiotoxicidade nos pacientes a serem tratados com antraciclina. Esse documento encontra-se disponível no anexo A (LYON et al., 2020).

A partir do risco basal de cardiotoxicidade, sugere-se a periodicidade da monitorização cardiovascular durante e após o tratamento. Assim, pacientes de baixo risco devem ser avaliados com menor frequência, enquanto os de alto risco devem ser vigiados de forma mais rigorosa. A figura a seguir é uma recomendação da Sociedade Europeia de Cardiologia e orienta como deve ser feita a monitorização em pacientes que usam antraciclina (ČELUTKIENĚ et al., 2020).

Figura 3 – Protocolo de seguimento ecocardiográfico guiado pelo risco basal de cardiotoxicidade para pacientes tratados com antraciclina .



Fonte: Čelutkienė et al. (2020).

No seguimento cardiovascular durante o tratamento oncológico, ao se identificarem alterações sugestivas de cardiotoxicidade, seja ela clínica ou subclínica, recomenda-se iniciar medicações cardioprotetoras. Queda da FEVE superior a 10 pontos percentuais para valores inferiores a 50% sugere cardiotoxicidade clínica e orientam início de terapêutica padrão para insuficiência cardíaca com betabloqueadores, inibidores de enzima conversora de angiotensina (I-ECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), antagonista de aldosterona, inibidores do trocador sódio-glicose (I-SGLT2), além de diurético e digital, se pacientes sintomáticos. Já para pacientes com cardiotoxicidade subclínica (queda relativa do GLS maior que 15% ou alteração de biomarcadores), a maioria da literatura suporta o início de medicação (Betabloqueadores e I-ECA/BRA) para retardar ou evitar a progressão para IC (HAJJAR et al., 2020).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DO ESTUDO

Estudo do tipo coorte prospectivo com abordagem quantitativa.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no ambulatório de Cardiooncologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) onde os pacientes oncológicos eram acompanhados. Esses pacientes vinham encaminhados do serviço de Oncologia e Hematologia do próprio hospital, antes de iniciarem o tratamento quimioterápico com antraciclinas.

4.3 POPULAÇÃO, AMOSTRA E AMOSTRAGEM DO ESTUDO

A população do estudo foi composta de pacientes oncológicos que estavam acompanhados pela cardiooncologia do hospital. A amostra foi de 33 pacientes recrutados por amostragem por conveniência após a adoção dos critérios de inclusão e exclusão, sendo esses:

a) Critérios de inclusão:

- pacientes oncológicos candidatos à quimioterapia com antraciclina, maiores de 18 anos e que fizeram acompanhamento cardiológico por pelo menos 3 meses (2 avaliações) durante os primeiros seis meses do tratamento oncológico, sendo obrigatória a avaliação antes de iniciar a quimioterapia .

b) Critérios de exclusão:

- pacientes com limitação na janela ecocardiográfica (dificuldade na aquisição das imagens) com impossibilidade de mensuração da FEVE ou medida do GLS no ECO inicial;
- necessidade de tratamento com drogas anti-HER2;
- FEVE <50% no ecocardiograma basal ou sintomas prévios de insuficiência cardíaca (dispneia aos esforços, ortopneia, dispneia

- paroxística noturna e congestão pulmonar e sistêmica);
- cardiomiopatia prévia de qualquer etiologia, incluindo valvulopatias moderadas ou importantes;
- doença arterial coronariana conhecida (demonstrada por antecedente de revascularização miocárdica ou exame complementar (cintilografia miocárdica, angiotomografia de coronárias, cateterismo cardíaco ou outro método complementar) alterado).
- taquiarritmias permanentes (fibrilação, flutter ou taquicardia atriais);
- ECG com ritmo não sinusal;
- portadores de marcapasso cardíaco;
- alteração do ECG de base (bloqueios de ramo direito ou esquerdo, sobrecargas ventriculares ou atriais ou alterações de repolarização);
- pacientes que não tiveram ao menos duas avaliações por ECO e ECG, sendo a primeira antes da quimioterapia.

4.4 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

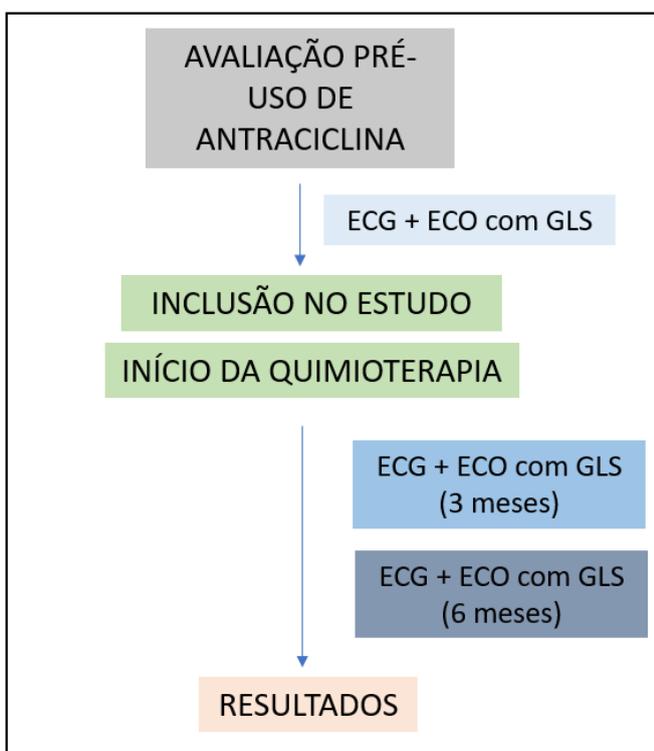
A coleta de dados só foi iniciada após a aprovação do estudo no Comitê de Ética em Pesquisa do HC (CAAE 36083820.8.0000.8807, Número do Parecer: 4.567.006). Os pacientes foram incluídos durante o período de março de 2021 a outubro de 2021. Como os pacientes eram acompanhados durante 6 meses, a avaliação final do último paciente incluído ocorreu em abril de 2022.

Os pacientes oncológicos candidatos ao uso de quimioterapia com antraciclina foram encaminhados pela oncologia e hematologia ao ambulatório de cardiooncologia do HC/UFPE. Foi realizada consulta cardiológica inicial com avaliação clínica e análise de exames complementares (ECG e ECO com GLS) e, caso o paciente atendesse aos critérios necessários, era incluído no estudo. Após a inclusão, o tratamento oncológico foi iniciado e avaliações posteriores foram realizadas nos períodos de 3 e 6 meses após o início do tratamento, conforme ilustrado na figura 4.

Alguns pacientes tiveram sua avaliação antecipada ou atrasada em até 4

semanas devido à dificuldade de retornar no período estipulado por causa de intercorrências oncológicas, necessidade de intervenção cirúrgica relacionada ao câncer ou de tratamento radioterápico no momento da avaliação.

Figura 4 – Fluxograma para inclusão e seguimento dos pacientes oncológicos. Recife-PE, 2022.



Fonte: A autora, 2022.

As variáveis avaliadas durante a coleta de dados foram:

- a) dependente: risco de toxicidade por meio da análise da FEVE e GLS ao ECO como também da aplicação de escore para avaliar risco de cardiotoxicidade por antraciclina;
 - FEVE é uma medida que reflete a função do ventrículo esquerdo e pode ser acessada pelo ECO. Quando há queda superior a 10 pontos percentuais para valores inferiores a 50% ao longo do tratamento, caracteriza cardiotoxicidade. A aferição da FEVE utilizou o método de simpson;
 - GLS é uma medida que também pode ser adquirida pelo ECO e que detecta lesões subclínicas no miocárdio, antes de ocorrer a queda da FEVE. Permite um diagnóstico mais precoce de injúria miocárdica. Sua queda, quando maior que 15% em relação ao valor basal, sinaliza os pacientes que devem receber tratamento

bem como os pacientes com maior risco de queda da FEVE subsequentemente;

- Risco de cardiotoxicidade por meio da aplicação de escore para estimar o risco de cardiotoxicidade por antraciclina. Esse escore avalia a presença de fatores de risco para doença cardiovascular, a presença de doença cardíaca prévia, a dose de quimioterápico que será utilizada, a associação com outros tratamentos possivelmente cardiotoxicos, como radioterapia torácica e drogas anti-HER2 . O número de fatores positivos que o paciente apresenta são pontuados e então ele é categorizado como baixo, intermediário ou alto risco (escore disponível nos anexos) (LYON et al., 2020);
- b) independentes: achados eletrocardiográficos (fragmentação QRS e alargamento do intervalo QTc), sociodemográficos e clínicos;
- Fragmentação do QRS é caracterizada pela presença de uma onda R adicional (R'), entalhe na onda R ou S ou presença de mais de uma onda R' em duas derivações contíguas, com duração do QRS inferior a 120ms;
 - Alargamento do intervalo QT: é o intervalo que começa no início do QRS e se estende até o final da onda T. Foi medido manualmente em todos os pacientes nas derivações precordiais V2 ou V3. Nos pacientes em que a onda T foi de difícil caracterização nessas derivações, esse intervalo foi calculado nas demais derivações e a maior medida foi considerada. Posteriormente, esse intervalo foi corrigido pelas fórmulas de Bazett e Fridericia, sendo essas medidas de intervalo QTc consideradas para análise. Valores superiores a 440ms nos homens e 460ms nas mulheres foram considerados anormais;
 - Variáveis sociodemográficas e clínicas: idade em anos, diagnóstico oncológico, dose cumulativa de antraciclina recebida, comorbidades (HAS, DM, DLP, tabagismo e sedentarismo). A partir das variáveis antropométricas (peso e altura) registradas no exame de ecocardiograma basal, foi realizado cálculo do IMC. Foi realizada, também, avaliação dos exames complementares (ureia,

creatinina, ionograma, perfil lipídico, hemoglobina glicada e glicemia de jejum).

Tais variáveis eram avaliadas das seguintes maneiras:

4.4.1 Eletrocardiograma (ECG)

ECG de 12 derivações com velocidade padrão de 25mm/segundo e calibração de 10mm/mV foi realizado em todos os pacientes antes do início da quimioterapia e pelo menos em um dos seguintes períodos: após 3 meses e/ou 6 meses do início do tratamento oncológico.

Todos os eletrocardiogramas foram avaliados pelo pesquisador principal não cego. Foi calculado o intervalo QTc pelas fórmulas de Bazett e Fridericia e realizada avaliação da presença de fragmentação de QRS em cada traçado adquirido durante o estudo.

Quadro 3 – Critérios de anormalidade utilizados para avaliação do eletrocardiograma.

Parâmetros utilizados	Critérios de anormalidade
QTc (Bazett ou Fridericia)	<ul style="list-style-type: none"> • Mulheres >460ms • Homens >440ms
Fragmentação QRS	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de onda R' adicional • Entalhe na onda R ou S • Presença de mais de uma onda R' <p>(em duas derivações seguidas e duração QRS inferior a 120ms)</p>

Fonte: Hajjar et al. (2020); Dural et al. (2019).

Figura 5 – Demonstração de ECG de paciente em tratamento com Doxorubicina. (A) ECG basal, (B) ECG após tratamento com antraciclina.



Fonte: Dural et al. (2019).

Quadro 4 – Fórmulas utilizadas para cálculo do intervalo QTc

Fórmula QTc	Cálculo
Bazett	$QTc = QT / \sqrt{RR}$
Fridericia	$QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$

Fonte: Hajjar et al. (2020).

4.4.2 Ecocardiograma com GLS

O ECO transtorácico foi realizado no setor de ecocardiografia do HC/UFPE, preferencialmente pelo mesmo operador durante todo o seguimento. Os três profissionais, que realizaram os exames desse projeto, estavam aptos para sua realização, eram certificados e tinham ampla experiência na área, além de serem cegos para a avaliação dos pacientes.

Antes de iniciar o exame, eram coletados dados antropométricos e sinais vitais de cada indivíduo. O paciente era posicionado na maca em decúbito lateral esquerdo, e três eletrodos eram conectados para aquisição de uma derivação eletrocardiográfica simultânea à realização do ecocardiograma. As imagens eram adquiridas pelas janelas paraesternais e apicais, com avaliação morfológica e funcional, através de imagens bidimensionais e dados fluxométricos pela avaliação com Doppler. O aparelho de eco, da marca *Philips epic*, já dispunha do aplicativo para cálculo do GLS.

Foram avaliados todos os parâmetros habitualmente realizados no ECO de rotina do serviço: volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, função diastólica, espessura de paredes, quantificação da massa ventricular. Os volumes ventriculares e a fração de ejeção foram calculados pelo método biplanar de Simpson modificado, conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (LANG et al., 2015). A análise da função segmentar foi realizada, avaliando a motilidade dos 17 segmentos do VE. Para o cálculo do GLS, as imagens foram adquiridas de modo bidimensional pelo speckle tracking. Todos os seguimentos cardíacos eram avaliados, e o valor considerado era referente à média das medidas de todas as regiões (TRIVEDI et al., 2019).

Os pacientes incluídos foram acompanhados por um período médio de seguimento de 6 meses, com novas avaliações aos 3 e 6 meses após o início da quimioterapia.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

A análise estatística constou de análise descritiva dos 33 pacientes, comportamento das médias da FEVE e do GLS ao longo dos momentos de aferição dessas características, bem como da associação entre o risco de cardiotoxicidade e achados eletrocardiográficos.

A tendência de variação das médias da FEVE e do GLS entre os três momentos do estudo foi avaliada mediante o emprego do método de Equações de Estimação Generalizadas, um tipo de modelo de regressão apropriado para dados longitudinais, tendo em vista que, nesses casos, as sucessivas medidas intrassujeitos são correlacionadas. A significância estatística da tendência de variações dessas médias e de suas comparações entre momentos consecutivos foi avaliada mediante o teste Wald.

Na análise descritiva, os dados quantitativos foram resumidos através de valores mínimo e máximo, da média e do desvio-padrão. Para os dados categóricos ou categorizados, foram construídas tabelas de frequências absolutas e relativas, estas últimas expressas em percentagens. O teste exato de Fisher foi empregado para avaliar associações entre o risco de cardiotoxicidade e achados eletrocardiográficos. Esse teste foi escolhido porque os totais das tabelas eram

inferiores a 40 e com valores esperados menores que cinco em, pelo menos, uma de suas células. Sob essas condições, não se recomenda a utilização do teste qui-quadrado de Pearson.

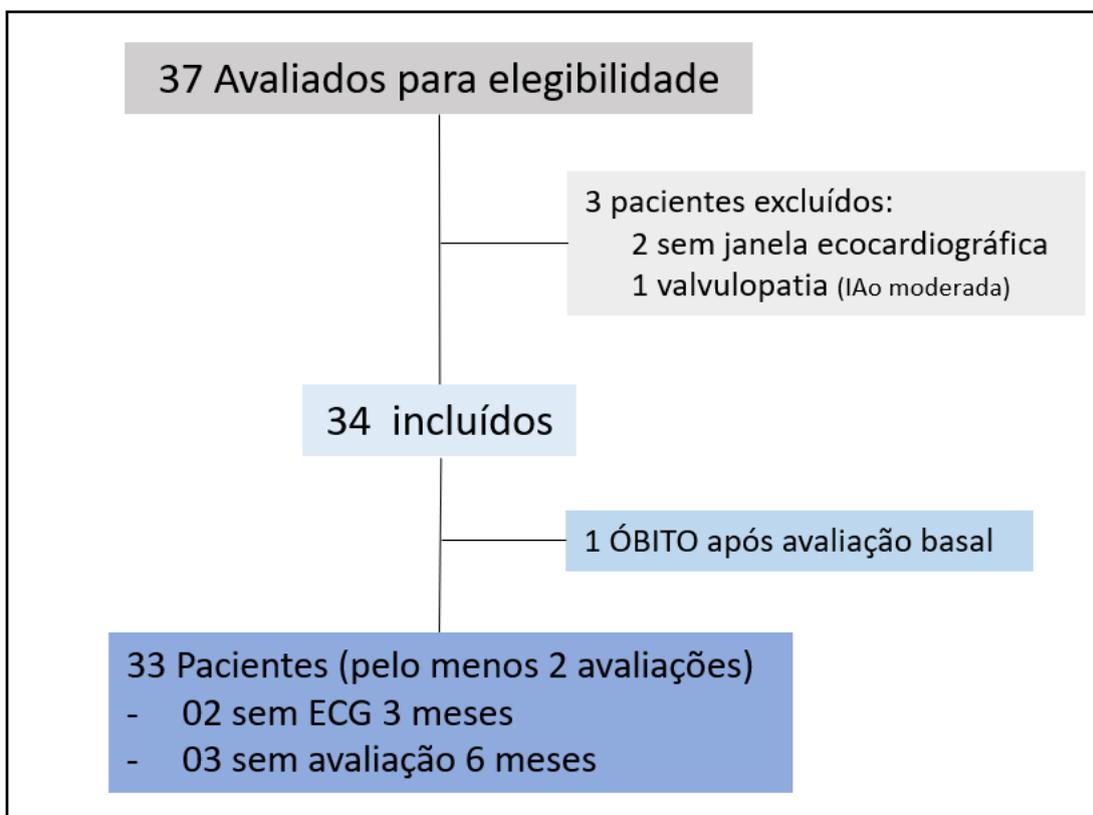
Qualquer teste com valor p menor que 5% foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada com software Stata SE 12.1 (StataCorp, College Station, Texas 77845 USA).

5 RESULTADOS

Durante o período de março de 2021 a outubro de 2021, foram examinados 37 pacientes oncológicos candidatos ao uso de antraciclina. Destes, 3 pacientes foram excluídos de imediato (dois deles não tinham janela ecocardiográfica adequada para cálculo da FEVE por Simpson e/ou GLS e um paciente tinha valvulopatia - insuficiência aórtica moderada). Dos 34 pacientes incluídos, um deles morreu após avaliação inicial, por intercorrências relacionadas ao câncer, não sendo possível realizar a segunda avaliação cardiológica, sendo desta forma também excluído.

Os demais 33 pacientes realizaram, pelo menos, duas avaliações cardiológicas (03 pacientes não aceitaram retornar para avaliação final, e 2 pacientes não realizaram o ECG na avaliação de 3 meses).

Figura 6 – Fluxograma para inclusão dos pacientes oncológicos neste estudo. Recife-PE, 2022.



Fonte: A autora, 2022.

As características basais dos pacientes estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 – Dados das características sociodemográficas e clínicas dos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina (n=33). Recife-PE, 2022.

Características	N= 33 pacientes
Idade (anos)	49 ± 9,5
Sexo	
Masculino	4/33 (12%)
Feminino	29/33 (88%)
Tipo de Câncer	
Mama	23/33 (69,69%)
Linfoma Hodgkin	1/33 (3,03%)
Linfoma não Hodgkin	8/33 (24,24%)
Sarcoma	1/33 (3,03%)
Dose de Doxorubicina (mg/m ²)	253 ± 43
Fatores de risco cardiovascular	
Hipertensão arterial	7/33 (21,2%)
Diabetes mellitus	6/33 (18,2%)
Tabagismo atual ou passado	2/33 (6,1%)
Obesidade	11/33 (33,3%)

Fonte: A autora, 2022.

Este estudo incluiu predominantemente pacientes do sexo feminino (29/33). A população masculina foi pouco representativa. O tipo de câncer mais frequente nessa população foi o CA de mama (23/33). A dose média de doxorubicina foi 253mg/m², tendo a maioria dos pacientes recebido dose baixa desse quimioterápico (<250mg/m² SC). A prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular também foi baixa (21% hipertensos, 18% diabéticos, 6% tabagistas (pregresso ou atual) e 33% obesidade), caracterizando a população como potencialmente de baixo risco para cardiotoxicidade.

A FEVE basal média foi de 66,4 % (±5,7%); aos 3 meses do início do tratamento, foi de 63,5% (±6,0%) e, após 6 meses do início da antraciclina, 61,9% (±6,5%). Houve uma tendência estatisticamente significante de redução da FEVE ao longo do tratamento (Teste de Wald: p < 0,001). Tanto a FEVE aos 3 meses quanto a de 6 meses foram significativamente menores que a FEVE basal (Teste de Wald p = 0,005 aos 3 meses e p <0,001 aos 6 meses). Durante o seguimento de seis meses, apenas uma paciente apresentou redução maior que 10 pontos percentuais para valores abaixo de 50% na FEVE.

Tabela 2 – Média dos valores da FEVE sequencial nos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina. Recife-PE, 2022.

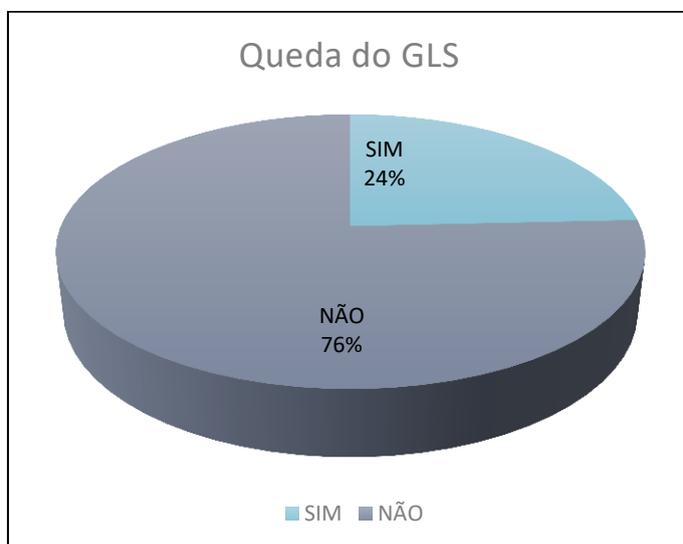
Desfecho	N=33 pacientes				
	Média	DP	Mínimo	Máximo	Valor de p
FEVE sequencial (%)					
✓ Basal (n = 33)	66,4	5,7	57,0	76,7	-
✓ 3 meses (n = 33)	63,5	6,0	47,0	73,0	0,005
✓ 6 meses (n = 30)	61,9	6,5	49,0	74,0	<0,001

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Valor de p calculado pelo teste de Wald .

Houve queda relativa do GLS > 15% ao longo do tratamento em 8 pacientes. Destes, 6 foram classificados como baixo risco e 2 como risco intermediário para cardiotoxicidade pelo escore proposto pela Sociedade Européia de Cardiologia. Apenas um paciente pertencia ao sexo masculino e estava no grupo de baixo risco.

Gráfico 1 – Distribuição da queda relativa do GLS > 15% desde o basal até o término dos 6 meses de seguimento. Recife-PE, 2022.



Fonte: A autora, 2022.

O GLS basal médio foi de 19,8% ($\pm 2,0\%$). Após 3 e 6 meses do início do tratamento foi, respectivamente, de 18,4% ($\pm 1,9\%$) e 18,3% ($\pm 2,3\%$). Houve uma tendência estatisticamente significativa de redução do GLS ao longo do tratamento (Teste de Wald: $p = 0,008$). O GLS aos 3 meses e aos 6 meses foram menores que o GLS basal ($p = 0,013$ e $p = 0,006$, respectivamente, pelo teste de Wald).

Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias do GLS aos 3 e aos 6 (Teste de Wald: $p = 0,686$: Tabela). Oito pacientes apresentaram queda relativa do GLS $> 15\%$ ao longo do seguimento, configurando uma taxa de cardiotoxicidade subclínica de 24%.

Tabela 3 – Média dos valores do GLS sequencial dos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina durante 6 meses de seguimento. Recife-PE, 2022.

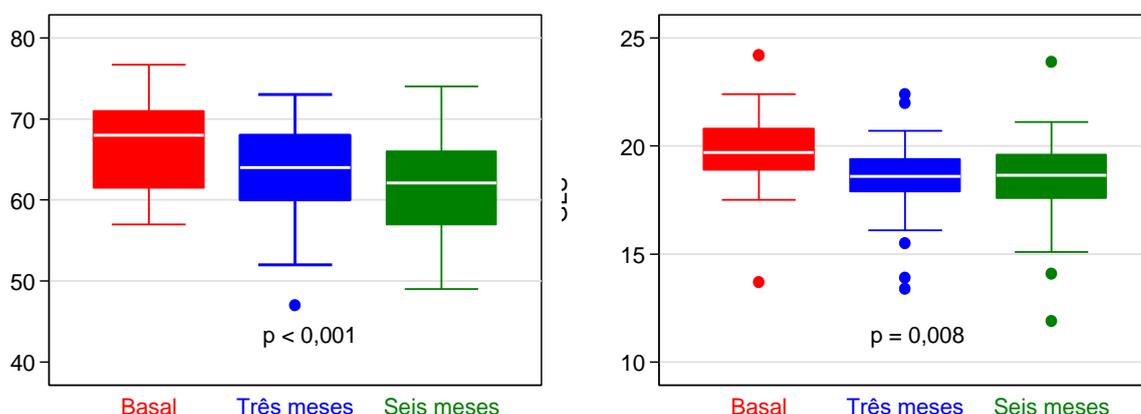
Desfecho		N=33 pacientes				
GLS sequencial (%)		Média	DP	Mínimo	Máximo	valor de p
✓ Basal (n = 33)		19,8	2,0	13,7	24,2	-
✓ 3 meses (n = 31)		18,4	1,9	13,4	22,4	0,013
✓ 6 meses (n = 30)		18,3	2,3	11,9	23,9	0,006

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Valor de p calculado pelo teste de Wald .

Os gráficos a seguir resumem os resultados encontrados na população estudada.

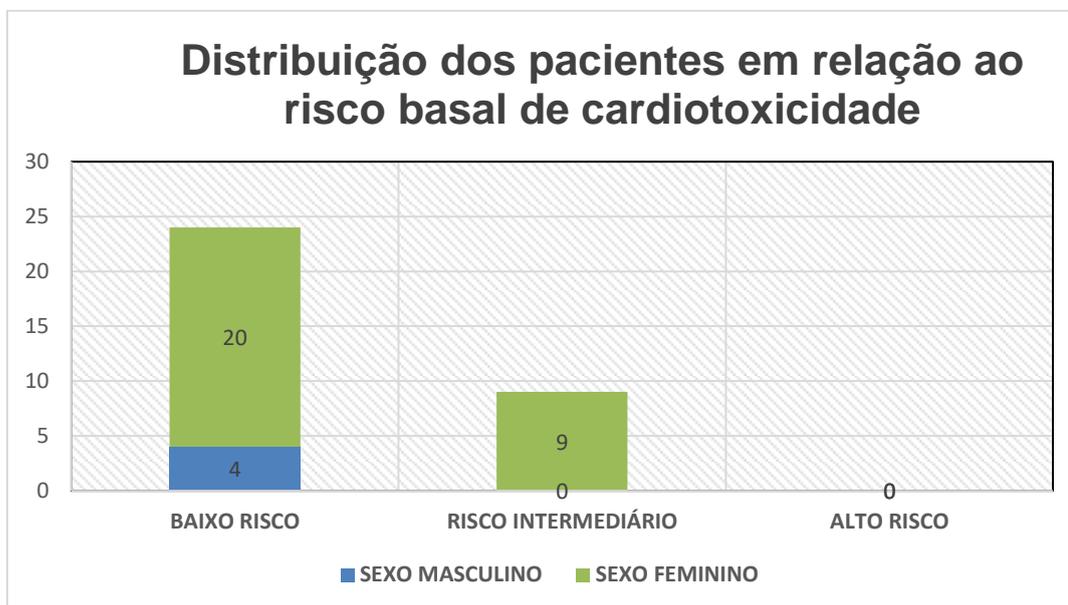
Gráfico 2 – Representação gráfica dos valores médios de FEVE e GLS em pacientes tratados com antraciclina durante os 6 meses de seguimento. Recife-PE, 2022.



Fonte: A autora, 2022.

No que tange o risco de cardiotoxicidade, todos os pacientes tiveram, antes do início do tratamento quimioterápico, avaliação pelo escore de risco proposto pela ESC (escore disponível nos anexos). Encontraram-se 24 pacientes de baixo risco e 09 de risco intermediário. Nenhum dos pacientes do estudo foi classificado como alto risco. Todos os homens foram classificados com baixo risco para cardiotoxicidade por antraciclina.

Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes de acordo com risco basal de cardiotoxicidade por antraciclina após aplicação do escore proposto pela ESC.



Fonte: A autora, 2022.

Apenas uma paciente do estudo cursou com queda da FEVE maior que 10 pontos percentuais para valores inferiores a 50% (cardiotoxicidade manifesta). Ela pertencia ao grupo de risco intermediário para cardiotoxicidade por antraciclina.

Analisando-se a incidência de cardiotoxicidade subclínica ao longo dos 6 meses de acompanhamento nos subgrupos de baixo risco e risco intermediário, encontraram-se proporções de queda relativa do GLS >15% aproximadamente iguais nos dois grupos: 29,2% no grupo de baixo risco x 28,6% no de risco intermediário (teste exato de Fisher: $p > 0,99$).

A análise do ECG se deu pela avaliação de três parâmetros: fragmentação do QRS (fQRS), duração do intervalo QTc corrigido pela fórmula de Bazett e duração do intervalo QTc corrigido pela fórmula de Fridericia. Como os valores de referência do QTc diferem entre homens e mulheres, a população do estudo precisou ser dividida por sexo para realização dessa análise. Após essa análise inicial, os pacientes foram separados com base no risco de cardiotoxicidade estimado pelo escore da ESC. Dentro de cada subgrupo de risco, foram analisados os mesmos parâmetros descritos para a população geral do estudo.

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DO ECG NA POPULAÇÃO GERAL

5.1.1 Fragmentação do QRS

O ECG basal dos pacientes apresentava fQRS em 39,4% dos pacientes. Essa alteração foi encontrada em 35,5% aos 3 meses e 36,7% aos 6 meses. Alguns pacientes que apresentavam essa alteração no traçado de base deixaram de manifestá-la ao longo do tratamento. A variação do ECG quanto à presença de fQRS ao longo do tratamento não foi estatisticamente significativa (Teste de Wald: $p > 0,99$), como verificado na tabela.

Tabela 4 – Percentual de pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina com fQRS ao longo do seguimento. Recife-PE, 2022.

Tempo	N	Fragmentação %	valor de p
Antes	33	39,4 (13/33)	-
3 meses	31	35,5 (11/31)	>0,99
6 meses	30	36,7 (11/30)	>0,99

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Valor de p calculado pelo teste de Wald.

O QTc foi calculado em cada grupo (masculino e feminino), aplicando-se as fórmulas de Bazett e Fridericia.

5.1.2 Intervalo QTc no Sexo feminino

Analisando o QTc por Bazett nas mulheres, encontrou-se QTc médio inicial igual a 421,4ms, aos 3 meses, 430,4ms e aos 6 meses, 435,4ms. Apesar de aumentar ao longo do tratamento, o aumento verificado aos 3 meses (em relação ao basal) não foi estatisticamente significativo (teste de Wald: $p = 0,108$). Só houve significância estatística no aumento do QTc (em relação ao basal) aos 6 meses (Teste de Wald: $p = 0,011$).

Considerando-se a correção por Fridericia, o QTc médio basal foi igual a 405,2 ms, aos 3 meses, 410,3 ms e aos 6 meses, 415,8ms. Apesar da tendência de aumento progressivo, também só se encontrou relevância estatística em relação ao

QTc aos 6 meses (basal x 6 meses, teste de Wald: $p = 0,038$).

Tabela 5 – Valores de tendência central do intervalo QTc em ms nas mulheres submetidas à quimioterapia com antraciclina. Recife-PE, 2022.

Tempo	QTc (Bazett)						QTc (Fridericia)					
	N	Média	DP (1)	Mínimo	Máximo	p (2)	N	Média	DP (1)	Mínimo	Máximo	p (2)
Basal	29	421,4	22,3	365,0	481,0	-	29	405,2	19,8	349,0	439,0	-
3 meses	27	430,4	26,4	388,0	498,0	0,108	27	410,3	21,5	371,0	455,0	0,308
6 meses	26	435,4	24,6	379,0	490,0	0,011	26	415,8	21,1	366,0	459,0	0,038

Fonte; A autora, 2022.

Nota: Valor de p calculado pelo teste de Wald.

(1) desvio padrão; (2) valor de p.

5.1.3 Intervalo QTc no sexo masculino

Ao analisarmos o comportamento do QTc nos pacientes do sexo masculino, a tendência de aumento progressivo do QTc ao longo do tratamento não foi uniforme, sendo percebida apenas na avaliação do sexto mês. Aos 3 meses, os valores de QTc foram mais curtos que o QTc basal, conforme mostra a tabela abaixo. Devido à pequena amostra de pacientes do sexo masculino, não foi possível analisar, de forma estatística, a variação das médias do QTc em relação aos três momentos do tratamento.

Tabela 6 – Estatísticas descritivas de QTc homens (Bazett e Fridericia).

Tempo	QTc (Bazett)					QTc (Fridericia)				
	N	Média	DP (1)	Mínimo	Máximo	N	Média	DP (1)	Mínimo	Máximo
Antes	4	413,3	30,9	383,0	454,0	4	386,8	17,2	375,0	412,0
3 meses	4	410,0	24,2	388,0	441,0	4	385,0	18,7	371,0	412,0
6 meses	4	428,5	23,5	399,0	456,0	4	406,0	10,8	392,0	415,0

Fonte: A autora, 2022.

(1) desvio padrão.

5.2 COMPARAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES DO ECG X VARIAÇÃO DO GLS AO LONGO DO TRATAMENTO NA POPULAÇÃO GERAL DO ESTUDO

5.2.1 Fragmentação do QRS x queda relativa do GLS > 15%

Aos 3 meses, 30 pacientes (homens e mulheres) tinham informações completas de GLS e fQRS. Dez pacientes tinham fQRS, sendo 3 no grupo que apresentou queda relativa do GLS >15% e 7 no grupo que não apresentou redução do GLS. Aplicado o teste exato de Fisher, não encontramos associação entre presença de fQRS e queda do GLS nesse período ($p = 0,657$).

Tabela 7 – Associação entre fQRS aos 3 meses e queda do GLS (basal versus 3 meses).

Redução do GLS > 15% (basal vs 3 meses)	fQRS (3 meses)		
	Presente N (%)	Ausente N (%)	Total N (%)
Sim	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (100,0)
Não	7 (30,4)	16 (69,6)	23 (100,0)
Total	10 (33,3)	20 (66,7)	30 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,657$.

Aos 6 meses, 29 pacientes (homens e mulheres) tinham informações completas de GLS e fragmentação do QRS. Desses, 11 apresentaram fQRS aos 6 meses, tendo em apenas 3 deles redução concomitante do GLS. Assim, comparando-se as proporções de fQRS nos dois grupos (com e sem queda do GLS), constatou-se não haver relevância nos achados após aplicação do Teste exato de Fisher ($p = 0,646$).

Tabela 8 – Associação entre fQRS (6 meses) e queda do GLS >15% (basal versus 6 meses).

Redução do GLS > 15% (basal vs 6 meses)	fQRS (6 meses)		
	Presente N (%)	Ausente N (%)	Total N (%)
Sim	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (100,0)
Não	8 (34,8)	15 (65,2)	23 (100,0)
Total	11 (37,9)	18 (62,1)	29 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,646$.

Quando se avaliou a relação entre presença de fQRS **basal** e queda relativa do GLS > 15% em algum momento do tratamento, foram indentificados 12 pacientes com ECG basal alterado. Destes, apenas 3 apresentaram redução do GLS em algum momento do seguimento. Os outros 9 pacientes com fQRS não apresentaram redução do GLS. Assim, após análise estatística não se encontrou associação significativa entre essas variáveis (Teste exato de Fisher: $p > 0,99$).

Tabela 9 – Associação entre a fragmentação do QRS basal e queda do GLS em algum momento dos 6 meses de acompanhamento.

Fragmentação do QRS basal	Redução do GLS > 15% (em algum momento)		
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)
Sim	3 (25,0)	9 (75,0)	12 (100,0)
Não	6 (30,0)	14 (70,0)	20 (100,0)
Total	9 (28,1)	23 (71,9)	32 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p > 0,99$.

5.2.2 Duração do QTc na população feminina x queda relativa do GLS >15%

Essa população foi composta por 29 mulheres. Realizou-se análise do QTc corrigido inicialmente por Bazett e, em seguida por Fridericia.

5.2.2.1 Correção pela fórmula de Bazett

Analisando-se o comportamento do QTc no período de 3 meses, foi identificado que apenas duas mulheres apresentaram duração do QTc > 460ms nesse período e todas as duas apresentaram critérios para cardiotoxicidade subclínica (queda relativa do GLS > 15%). Houve significância estatística na relação entre essas duas variáveis (QTc >460ms e queda do GLS >15% no período de 3 meses) (teste exato de Fisher $p = 0,043$).

Tabela 10 – Associação entre QTc >460ms corrigido por Bazett e queda relativa do GLS > 15% no período de 3 meses de seguimento.

Redução do GLS > 15% (basal x 3 meses)	QTc > 460ms (aos 3 meses)		
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)
Sim	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100,0)
Não	0 (0,0)	21 (100,0)	21 (100,0)
Total	2 (7,4)	25 (92,6)	27 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,043$.

No período de 6 meses, três mulheres apresentaram QTc >460ms, entretanto nenhuma delas teve critérios para cardiotoxicidade subclínica. Dessa forma, para esse grupo, a presença de QTc >460ms não se relacionou com queda relativa do GLS > 15% (Teste exato de Fisher: $p > 0,99$).

Tabela 11 – Associação entre QTc >460ms corrigido por Bazett e queda relativa do GLS > 15% no período de 6 meses de seguimento.

Redução do GLS > 15% (basal x 6 meses)	QTc > 460ms (aos 6 meses)		
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)
Sim	0 (0,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
Não	3 (13,6)	19 (86,5)	22 (100,0)
Total	3 (11,5)	23 (88,5)	26 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p > 0,99$.

Oito mulheres apresentaram QTc basal > 460ms. Apenas uma delas evoluiu com queda relativa do GLS > 15%. Aplicando-se o teste exato de Fisher, não se encontrou relação entre ter esse achado eletrocardiográfico no ECG basal e ter queda relativa de GLS > 15% em algum momento do tratamento ($p = 0,296$).

Tabela 12 – Associação entre QTc basal > 460ms (Bazett) e redução do GLS > 15% (ao longo do tratamento).

QTc basal > 460ms	Redução do GLS > 15% (ao longo do tratamento)		
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)
Sim	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (100,0)
Não	0 (0,0)	19 (100,0)	19 (100,0)
Total	1 (3,7)	26 (100,0)	27 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,296$.

5.2.2.2 Correção pela fórmula de Fridericia

Quando se utilizou o QTc corrigido por Fridericia nessa mesma população feminina, não foi encontrado registro de QTc >460ms em nenhum dos períodos. Assim tanto a análise entre associação do QTc e queda relativa do GLS >15% aos 3 e 6 meses quanto a associação entre QTc basal alterado e queda relativa do GLS > 15% em algum momento do tratamento ficaram inviabilizadas.

5.2.3 Duração do QTc na população masculina x queda do GLS >15%

Essa população foi formada por apenas 4 pacientes. Devido a sua pouca representatividade não foi possível a aplicação de testes estatísticos para avaliar a relação entre QTc >440ms e queda relativa do GLS > 15%. Apenas 01 paciente apresentou QTc calculado por Bazett alterado (>440ms) nos três períodos avaliados, sem queda correspondente do GLS. Nenhum paciente apresentou QTc por Fridericia alterado. Um paciente apresentou queda relativa do GLS > 15% nos períodos 3 e 6 meses, sem alterar o QTc em nenhum momento por nenhuma das duas fórmulas de correção. Esses achados estão representados na tabela abaixo.

Tabela 13 – Valores individuais de GLS, QTc corrigido por Bazett e QTc corrigido por Fridericia nos quatro pacientes masculinos ao longo dos 6 meses de seguimento. Recife-PE, 2022.

Homens (N=4)	Basal	3 meses	6 meses
Paciente 1			
GLS %	-19,7%	-18,6%	-17,3%
QTc (B) ms	383	394	399
QTc (F) ms	375	383	392
Paciente 2			
GLS %	-21,9%	-13,9%	-15,1%
QTc (B) ms	419	417	426
QTc (F) ms	383	374	403
Paciente 3			
GLS %	-19,2%	-18,6%	-19,6%
QTc (B) ms	397	388	433
QTc (F) ms	377	371	415
Paciente 4			
GLS %	-19,1%	-20,7%	-20,3%
QTc (B) ms	454	441	456
QTc (F) ms	412	412	414

Fonte: A autora, 2022.

(1) QTc corrigido por Bazett; (2) QTc corrigido por Fridericia.

5.3 ANÁLISE DESCRITIVA DE SUBGRUPOS

Após a aplicação do escore de risco para cardiotoxicidade por antraciclinas, os pacientes foram classificados em baixo risco (24 pacientes) e risco intermediário (9 pacientes). Todos os homens foram categorizados no grupo de baixo risco para cardiotoxicidade por antraciclina.

Dentro de cada subgrupo de risco, foram feitas avaliações para verificar a associação entre a queda relativa do GLS > 15% e presença de fQRS, alargamento do QTc (corrigido pela fórmula de Bazett) e alargamento do QTc (corrigido por Fridericia).

5.3.1 Baixo risco de cardiotoxicidade por antraciclina

O grupo de baixo risco foi formado por 24 pacientes, sendo 20 mulheres e 4 homens.

5.3.1.1 Fragmentação do QRS x queda relativa do GLS > 15%

Dos 24 pacientes de baixo risco, 21 tinham registro de ECG e GLS na avaliação de 3 meses e 6 meses.

No período de 3 meses, 15 pacientes apresentavam fQRS. Destes apenas 3 apresentaram sinais de cardiotoxicidade subclínica enquanto 12 não apresentaram queda do GLS > 15%. Após a aplicação do teste exato de Fisher, constatou-se não haver relação entre essas duas variáveis ($p > 0,99$).

Tabela 14 – Associação entre fQRS e queda relativa do GLS >15% nos pacientes com baixo risco de cardiotoxicidade no período de 3 meses.

Redução do GLS >15% (basal x 3 meses)	Fragmentação QRS (3 meses)		
	Presente N (%)	Ausente N (%)	Total N (%)
Sim	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100,0)
Não	12 (70,6)	5 (29,4)	17 (100,0)
Total	15 (71,4)	6 (28,6)	21 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p > 0,99$.

Aos seis meses, os achados foram semelhantes à avaliação de 3 meses. Quinze pacientes apresentavam fQRS, porém apenas 3 apresentaram queda relativa do GLS > 15%. Os 12 restantes não apresentaram alteração no GLS. Assim, ao serem comparadas essas proporções, não se encontrou relação estatisticamente significativa entre apresentar fQRS aos 6 meses e ter queda relativa do GLS > 15% (teste exato de Fisher: $p > 0,99$).

Tabela 15 – Associação entre fQRS e queda relativa do GLS >15% nos pacientes com baixo risco de cardiotoxicidade no período de 6 meses.

Redução do GLS > 15% (basal x 6 meses)	Fragmentação do QRS (6 meses)		
	Presente N (%)	Ausente N (%)	Total N (%)
Sim	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100,0)
Não	12 (70,6)	5 (29,4)	17 (100,0)
Total	15 (71,4)	6 (28,6)	21 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p > 0,99$.

Seis pacientes do grupo de baixo risco apresentavam fQRS no ECG basal. Três desses pacientes apresentaram queda do GLS >15% em algum momento do seguimento. Analisando-se estatisticamente esses dados, constatou-se não haver diferença significativa em relação às proporções de pacientes com fQRS nos grupos com e sem redução relativa do GLS > 15% ao longo do tratamento (Teste exato de Fisher: $p = 0,655$).

Tabela 16 – Associação entre fragmentação do QRS basal e queda relativa do GLS > 15% (ao longo do tratamento) nos pacientes com baixo risco de cardiotoxicidade por antraciclina.

fQRS basal	Redução do GLS > 15% (ao longo do tratamento)		
	Sim	Não	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Sim	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (100,0)
Não	10 (62,5)	6 (37,5)	16 (100,0)
Total	13 (59,1)	9 (40,9)	22 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,655$.

5.3.1.2 Duração do QTc corrigido por Bazett x queda relativa do GLS >15%

Foi necessário separar os pacientes por sexo para se realizar a avaliação do QTc. O grupo de baixo risco foi formado por 4 homens e 20 mulheres. Devido à irrelevante expressividade da população masculina, não foi possível a aplicação de testes estatísticos nesse grupo.

Ao se analisar a população feminina, percebeu-se que, no período de 3 meses, apenas uma paciente possuía o QTc >460ms. Essa mesma paciente também apresentou sinais de cardiotoxicidade subclínica. Outras duas pacientes apresentaram queda relativa do GLS > 15% sem, no entanto, apresentarem QTc > 460ms. Analisando-se estatisticamente esses dados, não houve relevância estatística entre presença de QTc aumentado e queda do GLS > 15% no período de 3 meses nas mulheres de baixo risco (Teste exato de Fisher: $p = 0,167$).

Tabela 17 – Associação entre QTc > 460ms e queda relativa de GLS > 15% em mulheres de baixo risco para cardiotoxicidade em 3 meses de seguimento.

Redução relativa do GLS > 15% (basal vs 3 meses)	QTc > 460ms (aos 3 meses)		
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)
Não	0 (0,0)	15 (100,0)	15(100,0)
Total	1 (6,6)	17 (94,4)	18 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,167$

Analisando-se o período de 6 meses nas mulheres de baixo risco, constatou-se que apenas uma delas apresentou QTc > 460ms, sem apresentar queda relativa do GLS >15% nesse mesmo período. Assim, concluiu-se que não houve relação entre essas variáveis (teste exato de Fisher: $p > 0,99$).

Tabela 18 – Associação entre QTc > 460ms e queda relativa do GLS > 15% nas mulheres com baixo risco para cardiotoxicidade em 6 meses de seguimento.

Redução do GLS > 15% (basal vs 6 meses)	QTc > 460ms (aos 6 meses)		
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)
Sim	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Não	1 (7,1)	13 (92,9)	14(100,0)
Total	1 (5,9)	16 (94,1)	17 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p > 0,99$.

Nas mulheres de baixo risco, não foi registrado nenhum QTc basal > 460ms, inviabilizando a análise de associação entre QTc basal > 460ms e redução relativa de GLS > 15% ao longo do tratamento.

5.3.1.3 Duração do QTc corrigido por Fridericia x queda relativa do GLS >15%

Nas mulheres de baixo risco, não foi registrado nenhum QTc > 460ms ao longo dos 6 meses de seguimento, impossibilitando analisar a associação entre QTc e queda relativa do GLS > 15%. Na população masculina, além da baixa representatividade devido ao pequeno número de homens, também não houve registro de QTc > 440ms por essa fórmula.

5.3.2 Risco intermediário de cardiotoxicidade por antraciclina

O grupo de risco intermediário foi formado por 09 pacientes, sendo todas do sexo feminino.

5.3.2.1 Fragmentação do QRS x queda relativa do GLS > 15%

No período de 3 meses, a presença de fQRS foi encontrada em 4 mulheres. Destas, duas apresentaram cardiotoxicidade subclínica. As outras 2 pacientes não apresentaram redução do GLS. Assim, após serem comparadas as duas proporções, percebeu-se não haver relação entre esses achados (Teste exato de Fisher: $p = 0,524$).

Tabela 19 – Associação entre fragmentação do QRS e queda relativa do GLS > 15% nas pacientes de risco intermediário para cardiotoxicidade no período de 3 meses de seguimento.

Redução do GLS > 15% (basal x 3 meses)	fQRS (3 meses)		
	Presente N (%)	Ausente N (%)	Total N (%)
Sim	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)
Não	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100,0)
Total	4 (35,3)	5 (64,7)	9 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,524$.

Na avaliação de 6 meses, a fQRS foi encontrada em 5 pacientes. Destas, apenas uma apresentou queda relativa do GLS >15%. Quatro pacientes não apresentaram fQRS nem queda do GLS. Assim, após analisar estatisticamente essas proporções, não foi encontrada relevância estatística entre fQRS aos 6 meses e redução relativa do GLS >15% nesse período (teste exato de Fisher: $p > 0,99$).

Tabela 20 – Associação entre fragmentação do QRS e queda relativa do GLS >15% nas pacientes de risco intermediário para cardiotoxicidade no período de 6 meses de seguimento.

Redução do GLS > 15% (basal x 6 meses)	f QRS (6 meses)		
	Presente N (%)	Ausente N (%)	Total N (%)
Sim	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Não	4 (50,0)	4 (50,0)	8 (100,0)
Total	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p > 0,99$.

A presença de fQRS no ECG basal não foi associada com queda relativa do GLS > 15% em algum momento do tratamento. Três pacientes tinham esse achado no ECG basal, porém nenhuma evoluiu com queda relativa do GLS ao longo do tratamento (Teste exato de Fisher: $p = 0,464$).

Tabela 21 – Associação entre fragmentação basal do QRS e redução relativa do GLS > 15% (ao longo do tratamento) nos pacientes de risco intermediário.

Fragmentação basal do QRS	Redução do GLS > 15% (ao longo do tratamento)		
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)
Presente	0	3 (100,0)	3 (100,0)
Ausente	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (100,0)
Total	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,464$.

5.3.2.2 Duração do QTc na população de risco intermediário corrigida por Bazett x queda relativa do GLS >15%

No período de 3 meses, apenas uma paciente apresentou QTc > 460ms, tendo também apresentado redução do GLS. Duas pacientes apresentaram queda do GLS sem alteração eletrocardiográfica associada. Analisando-se esses achados, não houve associação estatisticamente relevante entre ter QTc alterado e alterar GLS aos três meses (Teste exato de Fisher: $p = 0,333$).

Tabela 22 – Associação entre QTc >460ms e queda relativa do GLS > 15% nas mulheres de risco intermediário para cardiotoxicidade no período de 3 meses de seguimento.

Redução do GLS > 15% (basal x 3 meses)	QTc > 460ms (aos 3 meses)		
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)
Não	0 (0,0)	6 (100,0)	6(100,0)
Total	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,333$.

Apenas duas pacientes tiveram QTc >460ms aos 6 meses, porém nenhuma delas apresentou queda relativa de GLS nesse período. Uma paciente apresentou queda relativa do GLS, sem, no entanto, alterar o QTc. Assim, não houve relação entre essas variáveis. (Teste exato de Fisher: $p = 0,333$).

Tabela 23 – Associação entre QTc >460ms e queda relativa do GLS > 15% em mulheres de risco intermediário para cardiotoxicidade no período de 6 meses de seguimento.

Redução do GLS > 15% (basal x 6 meses)	QTc > 460ms (aos 6 meses)		
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)
Sim	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Não	2 (25,0)	6 (75,0)	8(100,0)
Total	2 (22,2)	8 (77,8)	9 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,333$.

Apenas 1 mulher apresentava QTc basal > 460ms, tendo essa mesma paciente também apresentado queda do GLS em algum momento. Apesar disso, a relação entre QTc basal alterado e queda do GLS em algum momento não foi um achado estatisticamente significativo para essa população (teste exato de Fisher: $p = 0,333$).

Tabela 24 – Associação entre QTc basal > 460ms e redução relativa do GLS > 15% nas mulheres de risco intermediário para cardiotoxicidade ao longo do tratamento.

QTc basal > 460ms	Redução do GLS > 15% (ao longo do tratamento)		
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)
Sim	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Não	0 (0,0)	8 (100,0)	8 (100,0)
Total	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100,0)

Fonte: A autora, 2022.

Nota: Teste exato de Fisher: $p = 0,333$.

5.3.2.3 Duração do QTc na população de risco intermediário corrigida por Fridericia x queda relativa do GLS >15%

Não foi registrado em nenhum dos três períodos (basal, 3 meses e 6 meses) QTc > 460ms pela fórmula de Fridericia. Dessa forma, não foi possível calcular sua relação com a queda relativa do GLS > 15%.

As tabelas abaixo resumem todos os resultados encontrados em relação à fragmentação do QRS e à presença de QTc aumentado na população estudada ao longo dos 6 meses de seguimento:

Tabela 25 – Percentual de pacientes (homens + mulheres) com fragmentação do QRS nos grupos com e sem redução relativa do GLS > 15% nos períodos discriminados. Recife-PE, 2022.

Parâmetro analisado Fragmentação do QRS	Queda relativa GLS >15% (SIM)	Queda relativa GLS >15% (NÃO)	Valor de p
Todos os pacientes (n = 33)			
fQRS basal (n = 31)	66.7 % (6/9)	59.1% (13/22)	>0.99
fQRS aos 3 meses (n = 30)	57.1 % (4/7)	69.6% (16/23)	0.657
fQRS aos 6 meses (n = 30)	60.0 % (3/5)	64.0% (16/25)	>0.99
Baixo risco (n = 24)			
fQRS basal (n = 22)	50.0 % (3/6)	62.5% (10/16)	0.655
fQRS aos 3 meses (n = 21)	75.0 % (3/4)	70.6% (12/17)	>0.99
fQRS aos 6 meses (n = 21)	75.0 % (3/4)	70.6% (12/17)	>0.99
Risco intermediário (n = 9)			
fQRS basal (n = 9)	100.0 % (3/3)	50.0% (3/6)	0.464
fQRS aos 3 meses (n = 9)	33.3 % (1/3)	66.7% (4/6)	0.524
fQRS aos 6 meses (n = 9)	0.0 % (0/1)	50.0% (4/8)	>0.99

Fonte: A autora, 2022.

Tabela 26 – Percentual de mulheres com QTc > 460ms corrigido por Bazett nos grupos com e sem queda relativa do GLS > 15% nos períodos discriminados. Recife-PE, 2022.

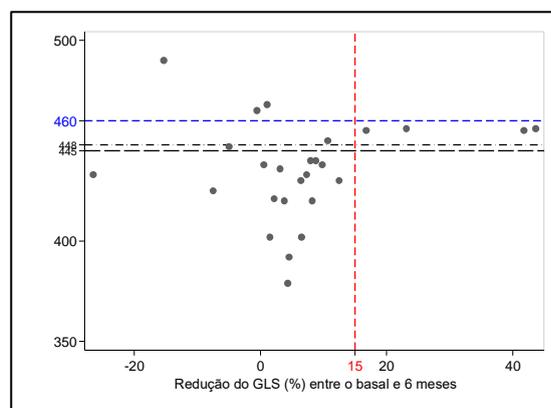
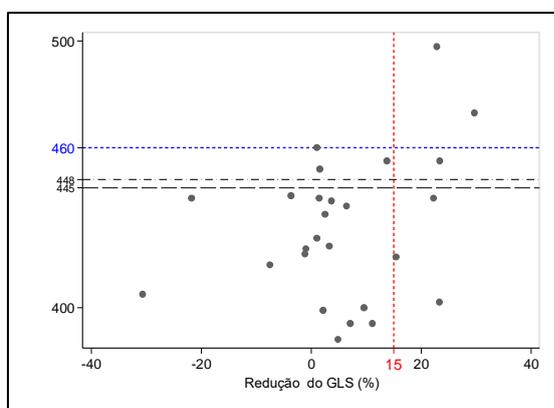
Parâmetro analisado (corrigido por Bazett)	Queda relativa GLS >15% (SIM)	Queda relativa GLS >15% (NÃO)	Valor de p
TODAS AS MULHERES (n = 29)			
QTc basal > 460ms (n = 27)	12.5 (1/8)	0.0(0/19)	0.296
QTc >460ms aos 3 meses (n=26)	33.3 (2/6)	0.0(0/20)	0.046
QTc > 460ms aos 6 meses (n= 26)	0.0 (0/4)	13.6(3/22)	>0.99
BAIXO RISCO (n = 20)			
QTc basal > 460ms (n = 0)	0	0	NA
QTc > 460ms aos 3 meses (n=17)	33.3 (1/3)	0.0(0/14)	0.176
QTc > 460ms aos 6 meses (n=17)	0.0 (0/3)	7.1(1/14)	>0.99
RISCO INTERMEDIÁRIO (n = 9)			
QTc basal > 460ms (n = 9)	33.3 (1/3)	0.0(0/6)	0.333
QTc > 460ms aos 3 meses (n=9)	33.3 (1/3)	0.0(0/6)	0.333
QTc > 460ms aos 6 meses (n=9)	0.0 (0/1)	25.0(2/8)	>0.99

Fonte: A autora, 2022.

5.4 REPRESENTAÇÃO DO QTC NO GRÁFICO DE DISPERSÃO

Nesta pesquisa utilizou-se o valor de referência que é descrito na literatura (anormal quando em mulheres > 460ms e em homens >440ms). Ao representarmos em gráfico de dispersão os valores de QTc (corrigidos por Bazett) das mulheres nos períodos de 3 e 6 meses, percebemos que a escolha do ponto de corte 460ms para QTc define um evento raro. Poucos pacientes ultrapassam esse limite. Os gráficos mostram que a grande maioria dos pacientes têm simultaneamente QTc abaixo de 445ms e queda de GLS < 15% (não caracterizando cardiotoxicidade subclínica).

Representação dos valores do QTc corrigidos por Bazett aos 3 e 6 meses em mulheres.



Fonte: A autora, 2022.

5.5 ARTIGO CIENTÍFICO

Associação entre risco de cardiotoxicidade e achados eletrocardiográficos nos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina.

Association between cardiotoxicity risk and electrocardiographic findings in patients submitted to anthracycline chemotherapy.

Título curto: Eletrocardiograma e cardiotoxicidade por antraciclina

Palavras-chave: Cardiotoxicidade, Antraciclina, Eletrocardiograma, ECG com Intervalo QT Prolongado.

Keywords: Cardiotoxicity, Anthracycline, Electrocardiogram, ECG with prolonged QT interval.

Número de palavras do manuscrito: 4995

Resumo

Fundamento: O tratamento quimioterápico com antraciclina está associado a cardiotoxicidade. O ecocardiograma é uma ferramenta útil na detecção de injúria miocárdica precoce. O eletrocardiograma ainda não tem papel estabelecido neste cenário. **Objetivo:** Analisar a associação entre alterações eletrocardiográficas e desenvolvimento de cardiotoxicidade subclínica nos pacientes oncológicos submetidos a tratamento com antraciclina. **Métodos:** Coorte prospectiva de pacientes oncológicos tratados com antraciclina. Foram realizados ecocardiogramas transtorácicos com *strain longitudinal global* e eletrocardiograma antes do início do tratamento, aos 3 e 6 meses de seguimento para avaliar a presença ou não de cardiotoxicidade subclínica, definida por queda relativa do *strain longitudinal global* superior a 15% em relação a medida inicial em pelo menos um ecocardiograma. Foi aplicado teste exato de Fisher para avaliar essa associação. **Resultados:** Dos 33 pacientes incluídos (idade média = $49 \pm 9,5$ anos), 23 tinham câncer de mama. Oito (24,24%) apresentaram cardiotoxicidade subclínica. O QTc nas mulheres foi maior que o inicial aos 6 meses tanto por Bazett quanto por Fridericia ($p = 0,011$ e $p = 0,038$, respectivamente). Houve associação, nas mulheres, entre QTc > 460ms (corrigido por Bazett) aos 3 meses e queda do strain longitudinal global >15% nesse período ($p=0,043$). **Conclusões:** A presença de QTc > 460ms aos 3 meses nas mulheres esteve associada a cardiotoxicidade subclínica.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Antraciclina; Eletrocardiograma; ECG com Intervalo QT Prolongado.

Abstract

Background: Anthracycline chemotherapy treatment is associated with cardiotoxicity. Echocardiography is a useful tool in the detection of early myocardial injury. The electrocardiogram still has no established role in this scenario. **Objective:** To analyze the association between electrocardiographic changes and the development of subclinical cardiotoxicity in cancer patients undergoing treatment with anthracycline. **Methods:** Prospective cohort of cancer patients treated with anthracycline. Transthoracic echocardiograms with global longitudinal strain and electrocardiogram were performed before the start of treatment, at 3 and 6 months of follow-up to assess the presence or absence of subclinical cardiotoxicity, defined by

a relative drop in global longitudinal strain greater than 15% in relation to the initial measurement. on at least one echocardiogram. Fisher's exact test was applied to assess this association. **Results:** Of the 33 patients included (mean age = 49 ± 9.5 years), 23 had breast cancer. Eight (24.24%) had subclinical cardiotoxicity. QTc in women was higher than baseline at 6 months by both Bazett and Fridericia ($p = 0.011$ and $p = 0.038$, respectively). There was an association, in women, between QTc > 460ms (corrected by Bazett) at 3 months and a drop in global longitudinal strain >15% in this period ($p=0.043$). **Conclusions:** The presence of QTc > 460ms at 3 months in women was associated with subclinical cardiotoxicity.

Keywords: Cardiotoxicity; Anthracycline; Electrocardiogram; ECG with Extended QT Interval.

Introdução

Nos últimos anos, progressos significativos foram feitos na terapia oncológica.¹

Apesar do surgimento de novas drogas, quimioterápicos antigos como as antraciclinas, permanecem com grande utilidade na oncologia, principalmente contra tumores sólidos, como mama e sarcoma, e neoplasias hematológicas. O principal limitante dessa classe é a toxicidade cardiovascular tardia que se manifesta principalmente com insuficiência cardíaca (IC).^{2,3,4}

A definição de cardiotoxicidade ainda gera muita controvérsia e é motivo de divergência nos ensaios clínicos e diretrizes. Em geral, o critério mais utilizado é a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) maior que 10 pontos percentuais para valores inferiores a 50%.⁵

O risco para desenvolver cardiotoxicidade não é uniforme para todos os pacientes. Existem fatores conhecidos que aumentam a probabilidade desta complicação, são eles: dose cumulativa de Doxorubicina > 250mg/m²SC, extremos de idade, sexo feminino, radioterapia torácica ou mediastinal concomitante ou prévia, associação com outros tratamentos cardiotoxícos (principalmente o Trastuzumab), além da presença de comorbidades cardiovasculares e susceptibilidade genética.^{2,5} Na tentativa de estimar esse risco de forma mais precisa, a Sociedade Europeia de Cardiologia criou um escore para classificação desses pacientes.⁶

A IC decorrente de cardiotoxicidade impacta na qualidade de vida dos sobreviventes de câncer e confere pior prognóstico a longo prazo. Diante disso, o desenvolvimento de estratégias para monitorizar a lesão cardíaca induzida por antraciclinas tem sido desafiador. A biópsia endomiocárdica, apesar de ser o padrão ouro para diagnóstico, não é realizada de forma rotineira por se tratar de exame invasivo.⁷ Isso impulsionou o surgimento de outras formas de monitorização de injúria cardíaca, entre elas os biomarcadores e os exames de imagem.⁸⁻⁹

O ECO, pela ampla disponibilidade, não invasividade e baixo custo tornou-se a ferramenta mais utilizada. Entretanto, a análise baseada na FEVE muitas vezes detecta tardiamente o dano ao miócito. Assim, o *strain longitudinal global* (GLS) do ventrículo esquerdo (VE) emerge como ferramenta de detecção precoce e passa a ser recomendado no acompanhamento desses pacientes ao longo do tratamento com drogas cardiotoxícas. Redução relativa > 15% no GLS durante o tratamento é considerada anormal e indica cardiotoxicidade subclínica. Esta medida prediz de

forma precoce e com alta sensibilidade a posterior redução da FEVE.^{5,8}

O eletrocardiograma, por sua vez, é um exame simples, não invasivo e de baixo custo, recomendado na avaliação seriada dos pacientes oncológicos tratados com drogas cardiotoxícas. Pode estar alterado em até 38,6% dos pacientes em uso de antraciclina.¹⁰

O objetivo deste estudo é verificar a associação entre ocorrência de alteração eletrocardiográfica e desenvolvimento de cardiotoxicidade subclínica em pacientes submetidos a quimioterapia com antraciclina.

Métodos

Este é um estudo de coorte prospectivo em pacientes submetidos a quimioterapia com antraciclina no Hospital das Clínicas de Pernambuco, incluídos de março a outubro de 2021. Os critérios de inclusão foram: idade > 18 anos, tratamento com Doxorrubicina e realização de acompanhamento cardiológico por pelo menos 3 meses durante o tratamento oncológico, sendo obrigatória a avaliação antes da antraciclina. Os critérios de exclusão foram: limitação na janela ecocardiográfica impossibilitando mensuração da FEVE ou medida do GLS no ECO inicial, necessidade de tratamento com drogas anti-HER2, FEVE basal <50% ou sintomas prévios de IC, cardiomiopatia prévia de qualquer etiologia (incluindo valvulopatias moderadas ou importantes), doença arterial coronariana conhecida (demonstrada por antecedente de revascularização miocárdica ou exame anatômico/funcional alterado), ECG com ritmo não sinusal. Os esquemas quimioterápicos utilizados variaram com o tipo de câncer: Linfoma Hodgkin (Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina e Decarbazina), linfoma não Hodgkin (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona), câncer de mama (Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Paclitaxel) e sarcoma (Doxorrubicina, Ifosfamida e Mesna).

Estimativa de risco basal, Ecocardiograma e Eletrocardiograma

Todos os pacientes tiveram seu risco basal para cardiotoxicidade por antraciclina estimado.¹¹ Foram realizados: ECO transtorácico bidimensional com avaliação do *strain longitudinal global* (GLS) e eletrocardiograma em pelo menos dois períodos sendo um basal e outro após 3 e/ou 6 meses de tratamento.

Os ecocardiogramas foram realizados por ecocardiografistas experientes. A

FEVE foi aferida por Simpson. A deformação longitudinal pelo *speckle-tracking* foi obtida a partir de cortes apicais de quatro câmaras. Foram registrados três ciclos cardíacos de cada visualização com uma taxa de frame rate > 50 frames/s para análise. A deformação longitudinal máxima negativa foi avaliada em 16 segmentos do VE, definidos como o valor máximo de pico durante todo o ciclo cardíaco, portanto incluindo o encurtamento pós-sistólico, sendo assim calculada a média do GLS.

A avaliação eletrocardiográfica constou da análise de dois parâmetros: intervalo QTc (calculado pelas fórmulas de Bazett e Fridericia) e fragmentação do QRS (fQRS). O QT é o intervalo que começa no início do QRS e se estende até o final da onda T. Foi medido manualmente em todos os pacientes nas derivações precordiais V2 ou V3. Foram considerados anormais, valores > 440ms em homens e > 460ms em mulheres. A fQRS foi caracterizada pela presença de uma onda R adicional (R'), entalhe na onda R ou S ou presença de mais de uma onda R' em duas derivações contíguas, com duração do QRS inferior a 120ms.^{5,12}

Cardiotoxicidade foi definida como uma diminuição na FEVE > 10 pontos percentuais, para valor inferior a 50% e a cardiotoxicidade subclínica foi caracterizada pela redução relativa do GLS maior que 15%, ambos em relação ao basal.⁸

Análise estatística

Foi realizada análise descritiva dos 33 pacientes em relação a características gerais e comportamento das médias da FEVE e do GLS ao longo seguimento. Também foi analisada a associação entre o risco de cardiotoxicidade e alterações eletrocardiográficas.

A tendência de variação das médias da FEVE e do GLS foi analisada mediante o emprego do método de Equações de Estimação Generalizadas e a significância estatística da tendência de variações dessas médias e de suas comparações entre momentos consecutivos foi avaliada mediante o teste Wald. Na análise descritiva, os dados quantitativos foram resumidos através de valores mínimo e máximo, da média e do desvio padrão. Para os dados categóricos ou categorizados foram construídas tabelas de frequências absolutas e relativas, estas últimas expressas em percentagens. O teste exato de Fisher foi empregado para avaliar associações entre o risco de cardiotoxicidade e achados eletrocardiográficos.

A análise estatística foi realizada com software Stata SE 12.1.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital, conforme parecer número 4.567.006 e seguiu todos os preceitos éticos necessários.

Resultados

Um total de 33 pacientes foi incluído. As características da população estudada estão resumidas na tabela 1. A maioria dos pacientes pertenceu ao sexo feminino (87,87%). A média de idade foi $49 \pm 9,5$ anos e o câncer predominante foi de mama (69,69%).

Tabela 1 – Dados das características sociodemográficas e clínicas dos pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina (n=33). Recife-PE, 2022.

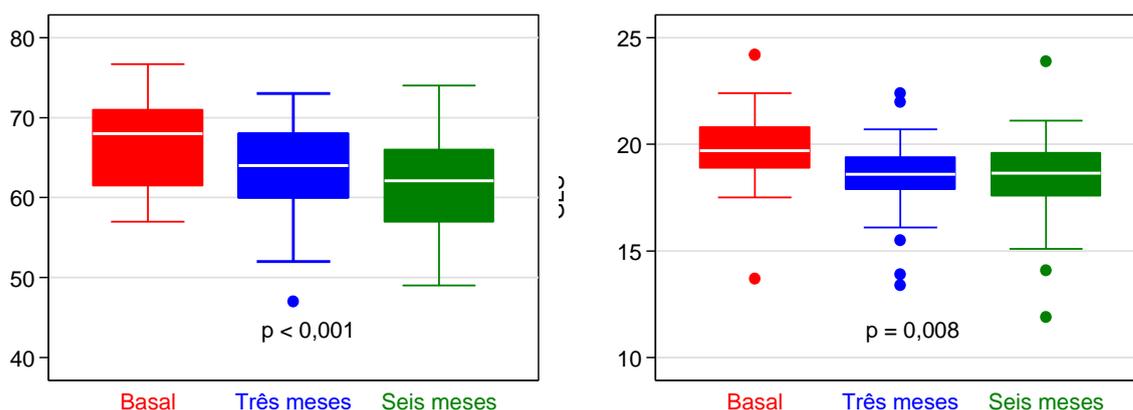
Características	N= 33 pacientes
Idade (anos)	$49 \pm 9,5$
Sexo	
Masculino	4/33 (12%)
Feminino	29/33 (88%)
Tipo de Câncer	
Mama	23/33 (69,69%)
Linfoma Hodgkin	1/33 (3,03%)
Linfoma não Hodgkin	8/33 (24,24%)
Sarcoma	1/33 (3,03%)
Dose de Doxorubicina (mg/m^2)	253 ± 43
Fatores de risco cardiovascular	
Hipertensão arterial	7/33 (21,2%)
Diabetes mellitus	6/33 (18,2%)
Tabagismo atual ou passado	2/33 (6,1%)
Obesidade	11/33 (33,3%)

Fonte: Os autores, 2022.

Em relação a estimativa basal de risco para cardiotoxicidade, encontramos 24 pacientes de baixo risco e 09 de intermediário. Nenhum dos pacientes do estudo foi classificado como alto risco. Todos os homens foram classificados como baixo risco para cardiotoxicidade por antraciclina.

Houve tendência estatisticamente significativa de redução da FEVE e do GLS ao longo do tratamento (Teste de Wald respectivamente: $p < 0,001$ e $p = 0,006$), conforme representado na figura 1.

Figura 1 – Representação gráfica dos valores médios de FEVE e GLS em pacientes tratados com antraciclina durante os 6 meses de seguimento. Recife-PE, 2022.



Fonte: Os autores, 2022.

Dos 33 pacientes acompanhados, apenas um (3,03%) apresentou cardiotoxicidade clínica e pertencia ao grupo de risco intermediário. Oito (24,24%) pacientes manifestaram cardiotoxicidade subclínica, entretanto as proporções não diferiram entre os grupos: 29,2% no de baixo risco x 28,6% no de risco intermediário (teste exato de Fisher: $p > 0,99$).

Ao longo do seguimento, 30 pacientes aos 3 meses e 29 pacientes aos 6 meses apresentavam registros de ECG e GLS. Treze pacientes já apresentavam fQRS no exame basal, não variando de forma significativa ao longo do tratamento e não estando relacionada a queda relativa do GLS $>15\%$ no período estudado, conforme demonstra a tabela 2.

Tabela 2 – Percentual de pacientes (homens + mulheres) com fragmentação do QRS nos grupos com e sem redução relativa do GLS $> 15\%$ nos períodos discriminados. Recife-PE, 2022.

Parâmetro analisado Fragmentação do QRS	Queda relativa GLS $>15\%$ (SIM)	Queda relativa GLS $>15\%$ (NÃO)	Valor de p
Todos os pacientes (n = 33)			
fQRS basal (n = 31)	66.7 % (6/9)	59.1% (13/22)	>0.99
fQRS aos 3 meses (n = 30)	57.1 % (4/7)	69.6% (16/23)	0.657
fQRS aos 6 meses (n = 30)	60.0 % (3/5)	64.0% (16/25)	>0.99

Baixo risco (n = 24)

fQRS basal (n = 22)	50.0 % (3/6)	62.5% (10/16)	0.655
fQRS aos 3 meses (n = 21)	75.0 % (3/4)	70.6% (12/17)	>0.99
fQRS aos 6 meses (n = 21)	75.0 % (3/4)	70.6% (12/17)	>0.99

Risco intermediário (n = 9)

fQRS basal (n = 9)	100.0 % (3/3)	50.0% (3/6)	0.464
fQRS aos 3 meses (n = 9)	33.3 % (1/3)	66.7% (4/6)	0.524
fQRS aos 6 meses (n = 9)	0.0 % (0/1)	50.0% (4/8)	>0.99

Fonte: Os autores, 2022.

Para análise do QTc houve separação dos grupos por sexo. Nos homens devido a pequena expressividade da amostra, não foi possível realizar avaliação estatística. Os valores do QTc em cada grupo estão demonstrados nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3 – Valores de tendência central do intervalo QTc em ms nas mulheres submetidas à quimioterapia com antraciclina. Recife-PE, 2022.

Tempo	QTc (Bazett)						QTc (Fridericia)					
	N	Média	DP [*]	Mínimo	Máximo	p [†]	N	Média	DP [*]	Mínimo	Máximo	p [†]
Basal	29	421,4	22,3	365,0	481,0	-	29	405,2	19,8	349,0	439,0	-
3 meses	27	430,4	26,4	388,0	498,0	0,108	27	410,3	21,5	371,0	455,0	0,308
6 meses	26	435,4	24,6	379,0	490,0	0,011	26	415,8	21,1	366,0	459,0	0,038

Fonte: Os autores, 2022.

Nota: Valor de p calculado pelo teste de Wald.

* desvio padrão; † valor de p

Tabela 4 – Estatísticas descritivas de QTc homens (Bazett e Fridericia).

Tempo	QTc (Bazett)					QTc (Fridericia)				
	N	Média	DP [*]	Mínimo	Máximo	N	Média	DP [*]	Mínimo	Máximo
Antes	4	413,3	30,9	383,0	454,0	4	386,8	17,2	375,0	412,0
3 meses	4	410,0	24,2	388,0	441,0	4	385,0	18,7	371,0	412,0
6 meses	4	428,5	23,5	399,0	456,0	4	406,0	10,8	392,0	415,0

Fonte: Os autores, 2022.

* desvio padrão.

Ao analisarem-se as variáveis QTc > 460ms (corrigido por Bazett) e queda relativa do GLS > 15%, observou-se, no sexo feminino, associação entre elas no período de 3 meses (p = 0,043). Não houve relação estatisticamente significativa na avaliação aos 6 meses (p > 0,99). O QTc basal >460ms também não se relacionou com desenvolvimento de cardiotoxicidade subclínica em algum momento do

seguimento ($p = 0,296$). Não houve registro de QTc calculado por Fridericia > 460 ms na população feminina. Não foram realizados testes estatísticos na população masculina devido ao pequeno tamanho amostral. Na análise de subgrupos, não houve relação entre QTc basal, 3 meses ou 6 meses $>$ que 460ms e queda relativa do GLS $> 15\%$ em algum período em nenhum dos subgrupos de risco. Esses achados encontram-se representados na tabela 5.

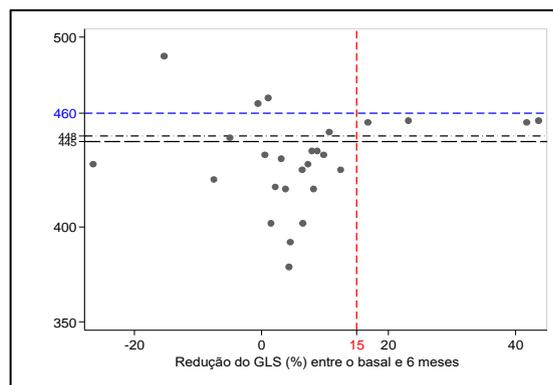
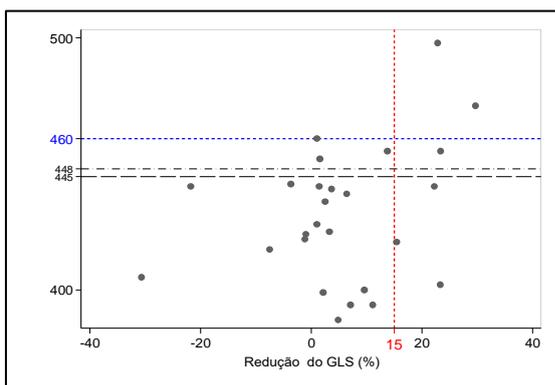
Tabela 5 – Percentual de mulheres com QTc > 460 ms corrigido por Bazett nos grupos com e sem queda relativa do GLS $> 15\%$ nos períodos discriminados. Recife-PE, 2022.

Parâmetro analisado (corrigido por Bazett)	Queda relativa GLS $>15\%$ (SIM)	Queda relativa GLS $>15\%$ (NÃO)	Valor de p
TODAS AS MULHERES (n = 29)			
QTc basal > 460 ms (n = 27)	12.5 (1/8)	0.0(0/19)	0.296
QTc >460 ms aos 3 meses (n=26)	33.3 (2/6)	0.0(0/20)	0.046
QTc > 460 ms aos 6 meses (n= 26)	0.0 (0/4)	13.6(3/22)	>0.99
BAIXO RISCO (n = 20)			
QTc basal > 460 ms (n = 0)	0	0	NA
QTc > 460 ms aos 3 meses (n=17)	33.3 (1/3)	0.0(0/14)	0.176
QTc > 460 ms aos 6 meses (n=17)	0.0 (0/3)	7.1(1/14)	>0.99
RISCO INTERMEDIÁRIO (n = 9)			
QTc basal > 460 ms (n = 9)	33.3 (1/3)	0.0(0/6)	0.333
QTc > 460 ms aos 3 meses (n=9)	33.3 (1/3)	0.0(0/6)	0.333
QTc > 460 ms aos 6 meses (n=9)	0.0 (0/1)	25.0(2/8)	>0.99

Fonte: Os autores, 2022.

Ao representarmos em gráfico de dispersão os valores de QTc em mulheres nos períodos de 3 e 6 meses, percebemos que a escolha do ponto de corte 460ms para QTc define um evento raro. Poucos pacientes ultrapassam esse limite. Os gráficos mostram que a grande maioria dos pacientes têm simultaneamente QTc abaixo de 445ms e queda de GLS $< 15\%$.

Figura 2 – Representação dos valores do QTc corrigidos por Bazett aos 3 e 6 meses em mulheres. Recife-PE, 2022.



Fonte: Os autores, 2022.

Discussão

Encontramos baixa prevalência de cardiotoxicidade na população estudada (3%). Apenas uma paciente fez queda da FEVE maior que 10 pontos percentuais para valores inferiores a 50%. Esta paciente tinha diagnóstico de câncer de mama, utilizou 240mg/m²SC de doxorrubicina e pertencia ao subgrupo de risco intermediário para cardiotoxicidade.

Em ensaio clínico que incluiu 273 pacientes, sendo 76% desses com câncer de mama, a taxa de cardiotoxicidade por antraciclina foi de 1,1%, semelhante ao que encontramos neste estudo.¹³ Já Gripp e colaboradores encontraram, em estudo realizado com 49 mulheres portadoras de câncer de mama, 10% de cardiotoxicidade.¹⁴

É provável que a baixa incidência de cardiotoxicidade na nossa população tenha ocorrido pela soma dos fatores: baixa dose média de doxorrubicina utilizada, ausência de pacientes com critérios de alto risco para cardiotoxicidade e, possivelmente, curto período de seguimento, visto que a toxicidade cardiovascular pode ocorrer mais tardiamente.

A taxa de cardiotoxicidade subclínica, no nosso estudo, foi de 24%. Resultado semelhante foi encontrado por Thavendiranathan e colaboradores, em estudo que randomizou mais de 300 pacientes que seriam tratados com antraciclina em dois grupos a depender da estratégia de monitorização para cardiotoxicidade adotada. Um grupo foi monitorizado pela FEVE e outro pelo GLS. A taxa de cardiotoxicidade subclínica encontrada foi de 28% (44 dos 154 pacientes do braço do GLS apresentaram queda relativa deste parâmetro > 12%).¹⁵ É válido salientar que o ponto de corte utilizado para definir cardiotoxicidade subclínica e clínica foram diferentes do nosso.

Existe um incessante esforço da comunidade médica em identificar os pacientes com maior chance para desenvolvimento de para individualizar o acompanhamento, evitando exames desnecessários. A Sociedade Européia de Cardiologia reuniu em um documento critérios para estimar esse risco.⁸ Apesar de não ter sido validado na população brasileira, este escore foi aplicado no presente estudo. Nenhum paciente foi categorizado como alto risco. Dos 8 pacientes que desenvolveram queda relativa do GLS > 15%, 6 foram classificados como baixo risco e 2, como risco intermediário por este escore. Apenas um homem apresentou cardiotoxicidade subclínica e pertencia ao grupo de baixo risco.

O percentual de queda relativa do GLS, diferentemente do esperado, não variou de forma significativa entre os grupos (29,2% no de baixo risco x 28,6% no de risco intermediário, $p > 0,99$). Esperava-se uma prevalência de cardiotoxicidade subclínica maior no grupo de risco intermediário. É possível que essa ausência de diferença seja explicada pelo pequeno número de pacientes e pelo curto período de seguimento.

No cenário da cardiooncologia o eletrocardiograma ainda é pouco avaliado. A maior parte dos estudos relaciona suas alterações com presença de disfunção ventricular manifesta (FEVE < 50%). Até o momento, não existem estudos comparando o comportamento desta ferramenta com a queda relativa do GLS > 15% ao longo do tratamento oncológico. Assim, este estudo pioneiro se propôs a analisar os parâmetros: fragmentação de QRS, QTc corrigido por Bazett e QTc corrigido por Fridericia durante os primeiros 6 meses do tratamento com antraciclina e comparar cada parâmetro com a presença ou não de queda relativa do GLS >15% neste mesmo período.

Alguns estudos sugerem relação entre presença de fQRS no eletrocardiograma à presença de fibrose miocárdica, estando associado a resultados cardiovasculares adversos. Chew e colaboradores avaliaram a relação entre fQRS e remodelamento ventricular esquerdo em 705 pacientes com infarto agudo do miocárdio. A presença deste achado foi independentemente associada com maior risco de não recuperação da FEVE no pós-infarto, sendo neste cenário, importante preditor de remodelamento desfavorável do VE.¹⁶ A fQRS também foi avaliada por Gurdogan e colaboradores em pacientes portadores de linfoma e submetidos à quimioterapia com antraciclina. O aparecimento desta alteração durante o tratamento precedeu a queda da FEVE e conseguiu prever cardiotoxicidade nesta

população.¹⁷

A presença de fQRS durante o tratamento com antraciclina também foi avaliada por Dural e colaboradores em mulheres com câncer de mama e se relacionou com maior dano ventricular. Houve fQRS em 26,6% das pacientes analisadas e este achado se associou de maneira estatisticamente significativa ($p = 0,001$) a maior taxa de cardiotoxicidade manifesta.¹²

No presente estudo, a existência de fQRS no ECG basal ou seu aparecimento ao longo do tratamento não esteve relacionada a maior taxa de cardiotoxicidade subclínica.

Em relação ao QTc, percebemos que a sua duração ao longo do estudo, em ambos os sexos, aumentou. As mulheres apresentaram QTc tanto por Bazett quanto por Fridericia aos 6 meses mais longo que no período pré-quimioterapia (respectivamente, $p = 0,011$ e $p = 0,038$). Este achado corrobora com o que encontramos na literatura, visto que é conhecido o potencial da antraciclina em aumentar o intervalo QTc.¹⁸⁻²¹

Quando se avaliou, nas mulheres, a relação entre presença de QTc por Bazett > 460 ms e queda relativa do GLS $> 15\%$, encontrou-se associação estatisticamente significativa entre essas variáveis no período de 3 meses (Teste exato de Fisher: $p = 0,043$). Este achado sugere que, na população feminina, a presença de QTc > 460 ms aos 3 meses pode estar relacionada a cardiotoxicidade.

Veronese e colaboradores também encontraram relação entre aumento do QTc e sinais cardiotoxicidade subclínica aferida pela alteração de troponina, ao avaliarem 23 mulheres com câncer de mama submetidas a quimioterapia com antraciclina. Mulheres que cursaram com aumento do QTc, apresentaram maior frequência de alteração na dosagem desse biomarcador.²⁰

Quando se avaliaram os demais parâmetros na população feminina: QTc por Bazett aos 6 meses e QTc por Fridericia aos 3 e 6 meses, não houve relação estatisticamente significativa entre apresentar aumento do QTc e ter cardiotoxicidade subclínica. É possível que a ausência de relação tenha ocorrido pelo pequeno número de mulheres incluídas no estudo além do curto período de seguimento. Não foi possível comparar estatisticamente essas variáveis na população masculina.

Analisando o comportamento do ECG nos subgrupos de baixo e intermediário riscos, não encontramos dentro de cada subgrupo, diferenças nas proporções de cardiotoxicidade subclínica entre pacientes que alteraram algum parâmetro

eletrocardiográfico (surgimento de fQRS ou alargamento do QTc) ao longo do seguimento. Assim, a presença de fQRS ou QTc > 460ms (em mulheres) em qualquer dos períodos analisados não se relacionou com queda relativa do GLS > 15%.

O GLS foi uma tecnologia incorporada na cardiooncologia a partir de benefícios demonstrados em pequenos estudos.²² A partir de então passou a ser utilizada de forma disseminada na avaliação de cardiotoxicidade subclínica guiando o início de terapia cardioprotetora. Entretanto no SUCCOUR trial, estudo que comparou início de cardioproteção guiada pelo GLS (queda relativa >12%) versus guiada pela queda da FEVE em mais de 300 pacientes submetidos a antraciclina, não houve diferença entre os grupos em relação a progressão para IC em 2 anos. Isto levantou questionamentos sobre o real benefício desta ferramenta na cardiooncologia. É possível que o GLS ainda não seja o melhor marcador de cardiotoxicidade subclínica.¹⁵ Novos estudos precisam ser feitos para elucidar melhor o papel do GLS nesse cenário.

Grande parte dos estudos que avaliam QTc na cardiooncologia utilizam como parâmetro de anormalidade aumento superior a 460ms no sexo feminino. No nosso estudo, vários pacientes que tiveram queda relativa do GLS > 15% não apresentaram valores tão elevados de QTc. Os gráficos de dispersão do padrão do QTc nas mulheres, nos períodos de 3 e 6 meses, mostram que a partir de 445ms encontramos maior associação com queda do GLS > 15%, principalmente no período de 6 meses. É possível que um QTc menor que 460ms nas mulheres possa estar relacionado a cardiotoxicidade subclínica. É necessário realização de novos estudos com mais pacientes e maior tempo de seguimento para verificar se esta tendência pode ser verdadeira.

Limitações

O estudo foi unicêntrico, incluiu número pequeno de pacientes e teve curto período de seguimento. É possível que um tempo de seguimento maior e com mais participantes permitissem encontrar resultados diferentes. Acompanhamento a longo prazo é necessário para determinar a significância desses achados iniciais.

Conclusões

Neste coorte de 33 pacientes, houve queda dos valores de FEVE e GLS ao longo do tratamento de forma estatisticamente significativa. Apesar da redução

dessas medidas durante o tratamento, a prevalência de cardiotoxicidade clínica na população estudada foi baixa. A taxa de cardiotoxicidade subclínica foi de 24%. Não houve diferença na prevalência de cardiotoxicidade subclínica entre os grupos de baixo e intermediário riscos.

A presença de fQRS no ECG basal ou seu aparecimento ao longo do tratamento não esteve relacionada a maior taxa de cardiotoxicidade subclínica.

Houve aumento da duração do QTc em ambos os sexos ao longo do tratamento oncológico, sendo o QTc aos 6 meses, em ambos os sexos, significativamente maior que o QTc basal nesses grupos.

A medida do intervalo QTc calculada por Bazett em mulheres submetidas a quimioterapia com antraciclina no período de 3 meses esteve relacionada com queda relativa do GLS >15% no mesmo período de forma estatisticamente significativa. Entretanto, nesta mesma população, não houve relação significativa entre ter QTc > 460ms aos 6 meses (Bazett) ou QTc aos 3 e 6 meses (Fridericia) e apresentar cardiotoxicidade subclínica. O QTc da população masculina não foi avaliado estatisticamente.

São necessários estudos maiores e com um tempo de seguimento mais longo para confirmar se estes achados podem ser extrapolados para outros cenários.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: os autores

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este estudo fez parte do programa de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Pernambuco sob número de protocolo CAAE 36083820.8.0000.8807. Todos os procedimentos envolvidos estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos.

Referências

1. Bikiewicz, A, Banach M, von Haehling S, Maciejewski M, Bielecka-Dabrowa A. Adjuvant breast cancer treatments cardiotoxicity and modern methods of detection and prevention of cardiac complications. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2397-418. doi: 10.1002/ehf2.13365.
2. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:1-14. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026.
3. Vuong JT, Stein-Merlob AF, Cheng RK, Yang EH. Novel Therapeutics for Anthracycline Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:863314. doi: 10.3389/fcvm.2022.863314
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
5. Hajjar LA, Costa IB, Lopes MA, Hoff PM, Diz MP, Fonseca SM, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
6. Liu, J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendiranathan P, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1122-31. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.025.
7. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol.* 2006;33(1):2-14. doi: 10.1053/j.seminoncol.2005.11.001.
8. 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(9):1504-24. doi: 10.1002/ejhf.1957.
9. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1966-83. doi: 10.1002/ejhf.2017.
10. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MP, Galas FR. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 supl.1):1-52. doi: 10.1590/S0066-782X2011000700001.
11. 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. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-60. doi: 10.1002/ejhf.1920.

12. Dural M, Demir L, Babayiğit E, Junushova B, Mert KU, Ulus T, et al. Fragmented QRS formation and its predictors in patients with breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Electrocardiol*. 2019;54:5-9. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.02.003.
13. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-37.
14. Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, 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(2):140-50. doi: 10.5935/abc.20180021.
15. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Reply: Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.
16. Chew DS, Wilton SB, Kavanagh K, Vaid HM, Southern DA, Ellis L, et al. Fragmented QRS complexes after acute myocardial infarction are independently associated with unfavorable left ventricular remodeling. *J Electrocardiol*. 2018;51(4):607-12. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.04.004.
17. Gurdogan M, Ozkan U. A Novel Predictor of Chemotherapeutic Cardiotoxicity in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *Oncol Res Treat*. 2019;42(7-8):375-81. doi: 10.1159/000500439.
18. Spînu S, Cismaru G, Boarescu PH, Istratoaie S, Negru AG, Lazea C, et al. ECG Markers of Cardiovascular Toxicity in Adult and Pediatric Cancer Treatment. *Dis Markers*. 2021;1. doi: 10.1155/2021/6653971.
19. Puppe J, van Ooyen D, Neise J, Thangarajah F, Eichler C, Krämer S, et al. Evaluation of QTc Interval Prolongation in Breast Cancer Patients after Treatment with Epirubicin, Cyclophosphamide, and Docetaxel and the Influence of Interobserver Variation. *Breast Care*, 2017;12(1):40-4. doi: 10.1159/000455065.
20. Veronese P, Hachul DT, Scanavacca MI, Hajjar LA, Wu TC, Sacilotto L, et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196763. doi: 10.1371/journal.pone.0196763.
21. Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR, Funck-Brentano C, Roden DM, Salem JE. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2018;189:89-103. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.009.
22. Clasen SC, Scherrer-Crosbie M. Applications of left ventricular strain measurements to patients undergoing chemotherapy. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):493-7. doi: 10.1097/HCO.0000000000000541.

6 DISCUSSÃO

No cenário da cardiooncologia, o papel do eletrocardiograma ainda é pouco avaliado. A maior parte dos estudos relaciona alterações nesse exame com presença de disfunção ventricular manifesta (FEVE < 50%). Até o momento, não existem estudos comparando o comportamento dessa ferramenta com a queda relativa do GLS > 15% ao longo do tratamento oncológico. Assim, este estudo pioneiro se propôs a analisar os parâmetros eletrocardiográficos (fragmentação de QRS, QTc corrigido por Bazett, QTc corrigido por Fridericia) durante os primeiros 6 meses do tratamento oncológico com antraciclina e comparar cada parâmetro individualmente com a presença ou não de queda relativa do GLS >15% nesse mesmo período.

A elaboração deste estudo baseou-se na premissa de que a antraciclina, apesar do elevado potencial de cardiotoxicidade, continua sendo uma medicação de grande utilidade na oncologia. Sabe-se que é necessária a monitorização desses pacientes, pois o diagnóstico e intervenção precoces podem evitar progressão para IC.

Com o avanço tecnológico alcançado nas últimas décadas, o GLS e os biomarcadores ganharam espaço no seguimento dos pacientes oncológicos como métodos para detecção precoce de injúria ao cardiomiócito, porém nem todos os serviços de oncologia dispõem dessas novas ferramentas. Por outro lado, o ECG, apesar de continuar fazendo parte da consulta cardiológica, ainda tem sido pouco avaliado nesse cenário e pode fornecer informações que auxiliem na identificação de cardiotoxicidade subclínica.

Encontramos baixa prevalência de cardiotoxicidade na população estudada (3%). Apenas 1 paciente fez queda da FEVE maior que 10 pontos percentuais para valores inferiores a 50%. Essa paciente tinha diagnóstico de câncer de mama, utilizou 240mg/m²SC de doxorrubicina e foi classificada como risco intermediário pelo escore de risco de cardiotoxicidade.

É provável que a baixa incidência de cardiotoxicidade na população estudada tenha ocorrido pela soma dos fatores: baixa dose de doxorrubicina utilizada (<250mg/m² SC), ausência de pacientes com critérios de alto risco para cardiotoxicidade e possivelmente curto período de seguimento (6 meses), visto que a toxicidade cardiovascular pode ocorrer mais tardiamente.

Em ensaio clínico que incluiu 273 pacientes, sendo 76% desses com câncer de mama, a taxa de cardiotoxicidade por antraciclina foi de 1,1%, semelhante ao que encontramos neste estudo (CARDINALE et al., 2018). Já Gripp e colaboradores encontraram, em estudo realizado com 49 mulheres portadoras de câncer de mama, 10% de cardiotoxicidade (GRIPP et al., 2018).

Houve uma tendência estatisticamente significativa de queda progressiva da FEVE ao longo do seguimento. A FEVE em 6 meses foi menor que a basal, apesar de apenas uma paciente ter tido critério para cardiotoxicidade clínica com queda da FEVE para valores inferiores a 50%. Houve, também, tendência estatisticamente significativa de queda do GLS ao longo do tratamento. Oito pacientes apresentaram queda relativa do GLS >15% durante o seguimento, apresentando critérios para cardiotoxicidade subclínica. Destes, apenas um progrediu para cardiotoxicidade clínica (FEVE<50%). No estudo de Gripp e colaboradores, a queda relativa do GLS foi uma variável independente na predição de cardiotoxicidade clínica, isto é, pacientes que alteraram o GLS tiveram maior probabilidade de evoluir com queda da FEVE para valores inferiores ao da normalidade (GRIPP et al., 2018). Assim, é possível que se nosso estudo tivesse um tempo de seguimento mais longo, mais pacientes teriam evoluído com cardiotoxicidade clínica (queda da FEVE maior que 10 pontos percentuais para valores inferiores a 50%).

A taxa de cardiotoxicidade subclínica, no nosso estudo, foi de 24%. Resultado semelhante foi encontrado por Thavendiranathan e colaboradores no SUCCOUR trial. Esse estudo incluiu pacientes que receberiam antraciclina no seu tratamento e comparou a estratégia de monitorização de cardiotoxicidade guiada pela queda da FEVE versus guiada pela queda relativa do GLS. A taxa de cardiotoxicidade subclínica nesse estudo foi de 28% (44 dos 154 pacientes do braço do GLS apresentaram queda relativa deste parâmetro > 12%). É válido salientar que o ponto de corte utilizado para definir cardiotoxicidade subclínica e clínica foram diferentes do nosso estudo (THAVENDIRANATHAN et al., 2021).

Existe um incessante esforço da comunidade médica em identificar os pacientes com maior chance de desenvolver cardiotoxicidade por antraciclina para que um seguimento individualizado seja feito. Isso minimiza os efeitos da toxicidade “financeira” e “clínica” nos pacientes oncológicos, evitando excesso de exames desnecessários que oneram o sistema e desgastam o paciente. Assim, baseada nas informações existentes na literatura médica, a Sociedade Europeia de Cardiologia

reuniu em um documento critérios para estimar o risco de cardiotoxicidade durante o tratamento com antraciclina. A sugestão desse escore era individualizar o seguimento do paciente que iria receber quimioterapia com essa droga. Em pacientes de baixo risco, por exemplo, foi sugerida avaliação basal e posteriormente com 12 meses, sendo opcional a avaliação após término da antraciclina. Nos pacientes de risco intermediário, recomenda-se avaliação basal, ao finalizar a antraciclina e depois de 12 meses. Nos pacientes de alto risco, as avaliações são mais frequentes, conforme representado na figura 3 (ČELUTKIENĚ et al., 2020).

Apesar de não ter sido validado na população brasileira, esse escore foi aplicado no presente estudo. Nenhum paciente foi categorizado como alto risco. Dos 8 pacientes que desenvolveram queda relativa do GLS > 15%, 6 foram classificados como baixo risco e 2, como risco intermediário por esse escore. Havia apenas um homem e estava categorizado no grupo de baixo risco. O percentual de queda relativa do GLS, diferentemente do esperado, não variou de forma significativa entre os grupos (29,2% no de baixo risco x 28,6% no de risco intermediário, $p > 0,99$). Esperava-se uma prevalência de cardiotoxicidade subclínica maior no grupo de risco intermediário. É possível que essa ausência de diferença seja explicada pelo pequeno número de pacientes incluídos em cada um dos grupos e pelo curto período de seguimento (6 meses). Há possibilidade de, em um estudo com maior número de participantes e com um seguimento mais prolongado, se encontrar uma taxa maior de cardiotoxicidade subclínica nos grupos de maior risco.

O ECG é uma ferramenta importante para diagnóstico cardiológico em vários cenários: avaliação de arritmias, quadros de isquemia aguda e quadros de insuficiência cardíaca grave por exemplo. Existe relação entre injúria significativa ao cardiomiócito e alteração eletrocardiográfica. Em patologias, como doença de Chagas, o papel desse exame já está bem definido. Strauss e colaboradores avaliaram 44 pacientes soropositivos para chagas e encontraram relação entre alteração eletrocardiográfica e pior função ventricular quantificada pela RM cardíaca. Assim, portadores de cardiopatia chagásica que apresentaram alterações no ECG possuíram mais fibrose e pior função ventricular pela RM cardíaca (STRAUSS et al., 2011).

Alguns estudos sugerem relação entre presença de fQRS no eletrocardiograma à presença de fibrose miocárdica, estando associado a resultados cardiovasculares adversos. Chew e colaboradores avaliaram a relação entre fQRS e

remodelamento ventricular esquerdo em 705 pacientes com infarto agudo do miocárdio. A presença desse achado foi independentemente associada com maior risco de não recuperação da FEVE no pós-infarto, sendo, nesse cenário, importante preditor de remodelamento desfavorável do VE (CHEW et al., 2018).

A fQRS também foi avaliada por Gurdogan e Ozkan em pacientes portadores de linfoma e submetidos à quimioterapia com antraciclina. O aparecimento dessa alteração durante o tratamento quimioterápico precedeu a queda da FEVE e conseguiu prever cardiotoxicidade nessa população (GURDOGAN; OZKAN, 2019).

Já a presença de fQRS durante o tratamento com antraciclina em mulheres com câncer de mama foi avaliada por Dural e colaboradores e também se relacionou com maior dano ventricular. Houve fQRS em 26,6% das pacientes analisadas, e esse achado se associou de maneira estatisticamente significativa ($p = 0,001$) à maior taxa de cardiotoxicidade manifesta (queda maior que 10 pontos percentuais para valores inferiores a 50% de FEVE) (DURAL et al., 2019).

Em nosso estudo, a presença de fQRS no ECG basal ou seu aparecimento ao longo do tratamento não esteve relacionada(o) à maior taxa de cardiotoxicidade subclínica aferida por queda relativa do GLS $> 15\%$ em relação ao basal. É possível que, se um maior número de pacientes tivesse sido incluído, fosse encontrada relação entre presença de fQRS e cardiotoxicidade incipiente.

Em relação ao QTc, percebeu-se que a sua duração ao longo do estudo, em ambos os sexos, aumentou. As mulheres apresentaram QTc corrigido tanto por Bazett quanto por Fridericia aos 6 meses, mais longo que no período pré-quimioterapia. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,011$ para correção do QTc por Bazett e $p = 0,038$ para correção do QTc por Fridericia). Esse achado corrobora com o que encontramos na literatura, visto que é conhecido o potencial da antraciclina em aumentar o intervalo QTc (ALEXANDRE et al., 2018; PUPPE et al., 2017; SPÎNU et al., 2021; VERONESE et al., 2018)

Como o valor de referência do QTc difere entre homens e mulheres, os pacientes precisaram ser separados por sexo para análise desse parâmetro. Nas mulheres, encontrou-se relação estatisticamente significativa entre a duração do QTc $> 460\text{ms}$ (corrigido pela fórmula de Bazett) e queda relativa do GLS $> 15\%$ no período de 3 meses após o início da quimioterapia com antraciclina (Teste exato de Fisher: $p = 0,043$). Esse achado sugere, para essa população feminina, submetida à

quimioterapia com antraciclina, que mulheres que apresentaram QTc > 460ms aos 3 meses tiveram mais chance de apresentar alteração do GLS sugestiva de cardiotoxicidade subclínica.

Veronese e col. também encontraram relação entre aumento do QTc e sinais de cardiotoxicidade subclínica aferida pela alteração de troponina, ao avaliarem 23 mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia com antraciclina. Na avaliação de Veronese e col., mulheres que, ao longo do tratamento, cursaram com aumento do QTc, apresentaram maior frequência de alteração na dosagem do biomarcador (VERONESE et al., 2018).

Quando se avaliaram os demais parâmetros na população feminina: QTc aos 6 meses (corrigido por Bazett) e QTc (corrigido por Fridericia) aos 3 e 6 meses, não houve relação estatisticamente significativa entre apresentar aumento do QTc e ter cardiotoxicidade subclínica, caracterizada por queda relativa do GLS > 15% em relação ao basal. É possível que a ausência de relação entre QTc >460ms e cardiotoxicidade subclínica no período de 6 meses tenha ocorrido por efeito do betabloqueador. Todas as pacientes que preencheram critérios para cardiotoxicidade subclínica, receberam prescrição de carvedilol. É possível a ação desta medicação no encurtamento do QTc desses pacientes.

Não foi possível comparar estatisticamente os achados de QTc > 440ms e queda do GLS > 15% na população masculina devido à pequena expressividade da amostra (apenas 4 pacientes).

Analisando-se o comportamento do ECG: fragmentação do QRS (basal, 3 meses e 6 meses) e aumento do QTc (basal, 3 meses ou 6 meses) nos subgrupos de baixo e intermediário riscos, não se encontraram, dentro de cada subgrupo, diferenças nas proporções de pacientes que alteraram algum parâmetro eletrocardiográfico entre os pacientes que apresentaram ou não queda relativa do GLS >15%. Assim, neste estudo, a presença de fQRS ou QTc >460ms (em mulheres) em qualquer dos períodos analisados não se relacionou com queda relativa do GLS > 15%. Como o n da população masculina foi muito pequeno, a análise estatística do QTc nessa população ficou inviabilizada.

Grande parte dos estudos que avaliam o QTc na cardiooncologia utilizam como parâmetro de anormalidade um aumento superior a 460ms no sexo feminino. No nosso estudo, vários pacientes que alteraram o GLS (queda relativa > 15%) não apresentaram valores tão elevados de QTc. Os gráficos de dispersão do padrão do

QTc (corrigido por Bazett) nas mulheres nos períodos de 3 e 6 meses mostram que, a partir de 445ms, foi encontrada uma maior associação com queda do GLS > 15%, principalmente no período de 6 meses. É possível que um QTc menor que 460ms nas mulheres, principalmente durante o uso de carvedilol, possa estar relacionado à cardiotoxicidade subclínica. É necessário surgimento de novos estudos com mais pacientes e maior tempo de seguimento para verificar se essa tendência pode ser verdadeira.

Este estudo teve algumas limitações que serão discutidas a seguir:

- a) pequeno número de participantes (apenas 33 pacientes), além de pouca representatividade do sexo masculino, inviabilizando a aplicação de testes estatísticos para analisar os resultados nesse grupo de pacientes;
- b) tempo de seguimento dos pacientes curto. Apesar de a maioria dos estudos com antraciclina e eletrocardiograma acompanharem pacientes por 6 meses, sabe-se que o dano decorrente da antraciclina pode acontecer anos após a utilização dessa medicação. Assim, é possível que um seguimento mais longo, por pelo menos 12 meses, conseguisse avaliar melhor essa população. Existe recomendação da ESC em reavaliar o paciente após 12 meses do início do uso da antraciclina;
- c) houve dificuldade na inclusão de pacientes. Todos os pacientes receberam explicações tanto por parte dos oncologistas quanto por parte da cardiologia em relação à necessidade de acompanhamento cardiológico, visto que a quimioterapia com essa medicação poderia causar danos ao aparelho cardiovascular. Mesmo assim, muitos não aceitaram fazer seguimento com cardiooncologia, uma vez que isso implicava mais idas ao hospital ou maior tempo dispendido na unidade saúde;
- d) foram muitas as dificuldades existentes, geradas pela pandemia do COVID-19. Muitos pacientes não aceitavam fazer seguimento com cardiologia para minimizar o tempo no hospital e, com isso, diminuir a chance de contágio pelo vírus, mantendo apenas o acompanhamento oncológico. Além disso, por vários meses, o Hospital fechou o serviço ambulatorial de várias especialidades, incluindo a cardiologia,

dificultando a inclusão de pacientes. Todos os protocolos de segurança preconizados para reduzir o risco de contaminação por COVID-19 foram realizados.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, houve queda dos valores de FEVE e GLS ao longo do tratamento, de forma estatisticamente significativa. Apesar da redução dessas medidas durante o tratamento, a prevalência de cardiotoxicidade clínica na população estudada foi baixa (apenas uma paciente evoluiu com queda da FEVE para valores abaixo da normalidade). Encontrou-se cardiotoxicidade subclínica em 24% dos pacientes. Não houve diferença de prevalência de cardiotoxicidade subclínica entre os grupos de baixo e intermediário riscos.

A presença de fQRS no ECG basal ou seu aparecimento ao longo do tratamento não esteve relacionada à maior taxa de cardiotoxicidade subclínica.

Houve aumento da duração do QTc em ambos os sexos ao longo do tratamento oncológico, sendo o QTc aos 6 meses em ambos os sexos significativamente maior que o QTc basal nesses grupos.

A medida do intervalo QTc calculada por Bazett em mulheres submetidas à quimioterapia com antraciclina no período de 3 meses após o início do tratamento esteve relacionada com queda relativa do GLS >15% no mesmo período, de forma estatisticamente significativa. Entretanto, nessa mesma população, não houve relação significativa entre ter QTc (por Bazett) aos 6 meses > 460ms e desenvolver cardiotoxicidade subclínica. É possível que o uso de betabloqueador nessas pacientes tenha interferido na duração deste intervalo. Não foram registrados QTc >460ms em mulheres pela fórmula de Fridericia. O QTc da população masculina não foi avaliado adequadamente pelo pequeno número de homens incluídos.

Não foi encontrada relação entre as variáveis fQRS ou aumento do QTc com queda relativa do GLS > 15% ao longo do tratamento nos subgrupos de baixo e intermediário riscos.

São necessários estudos que incluam maior número de participantes e com um tempo de seguimento mais longo para confirmar se estes achados podem ser extrapolados para outros cenários.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, Joachim *et al.* Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. **Pharmacol Ther**, Oxford, v. 189, p. 89-103, 2018.

BIKIEWICZ, Agata *et al.* Adjuvant breast cancer treatments cardiotoxicity and modern methods of detection and prevention of cardiac complications. **ESC Heart Fail**, Oxford, v. 8, n. 4, p. 2397-2418, 2021.

BLOOM, Michelle W. *et al.* Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. **Circ Heart Fail**, Hagerstown, v. 9, n. 1, e002661, 2016.

CARDINALE, Daniela *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. **Eur J Cancer**, Oxford, v. 94, p. 126-137, 2018.

CARDINALE, Daniela; COLOMBO, Alessandro; CIPOLLA, Carlo Maria. Prevention and treatment of cardiomyopathy and heart failure in patients receiving Cancer Chemotherapy. **Curr Treat Options Cardiovasc Med**, Philadelphia, v. 10, n. 6, p. 486-495, 2008.

CARDINALE, Daniela; IACOPO, Fabiani; CIPOLLA, Carlo Maria. Cardiotoxicity of Anthracyclines. **Front Cardiovasc Med**, Lausanne, v. 7, p. 1-14, 2020.

ČELUTKIENĖ, Jelena *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**, Amsterdam, v. 22, n. 9, p. 1504-1524, 2020.

CHEW, Derek S. *et al.* Fragmented QRS complexes after acute myocardial infarction are independently associated with unfavorable left ventricular remodeling. **J Electrocardiol**, South Burlington, v. 51, n. 4, p. 607-612, 2018.

CLASEN, Suparna C.; SCHERRER-CROSBIE, Marielle. Applications of left ventricular strain measurements to patients undergoing chemotherapy. **Curr Opin Cardiol**, Londres, v. 33, n. 5, p. 493-497, 2018.

DURAL, Muhammet *et al.* Fragmented QRS formation and its predictors in patients with breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy. **J Electrocardiol**, South Burlington, v. 54, p. 5-9, 2019.

FELKER, G. Michael *et al.* Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. **N Engl J Med**, Boston, v. 342, n. 15, p. 1077-1084, 2000.

GRIPP, Eliza de Almeida *et al.* Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 100, n. 2, p. 140-150, 2018

GURDOGAN, Muhammet; OZKAN, Ugur. A Novel Predictor of Chemotherapeutic Cardiotoxicity in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. **Oncol Res Treat**, Basel, v. 42, n. 7-8, p. 375-381, 2019.

HAJJAR Ludhmila Abrahão *et al.* Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia – 2020. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 115, n. 5, p. 1006-1043, 2020.

KALIL FILHO, Roberto *et al.* I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 2, p. 1-52, 2011. Supl. 1.

LANG, Roberto M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, Saint Louis, v. 28, n. 1, p. 1-39, 2015.

LISPECTOR, Clarice. **Há momentos.** [SI], [19--].

LIU, Jennifer *et al.* Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. **JACC Cardiovasc Imaging**, Nova York, v. 11, n. 8, p. 1122-1131, 2018.

LLOYD-JONES, Donald *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2009 update. A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. **Circulation**, Dallas, v. 119, n. 3, p. e21-181, 2009.

LYON, Alexander R. *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. **Eur J Heart Fail**, Amsterdam, v. 22, n. 11, p. 1945-1960, 2020.

NG, Raymond; BETTER, Nathan; GREEN, Michael D. Anticancer agents and cardiotoxicity. **Semin Oncol**, Nova York, v. 33, n. 1, p. 2-14, 2006.

PASTORE, Carlos Alberto *et al.* III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 106, n. 4, p. 1-23, 2016. Supl. 1.

PUDIL, Radek *et al.* Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. **Eur J Heart Fail**, Amsterdam, v. 22, n. 11, p. 1966-1983, 2020.

PUPPE, Julian *et al.* Evaluation of QTc Interval Prolongation in Breast Cancer Patients after Treatment with Epirubicin, Cyclophosphamide, and Docetaxel and the Influence of Interobserver Variation. **Breast Care**, Basel, v. 12, n. 1, p. 40-44, 2017.

REFAEY, Karim *et al.* Cancer Mortality Rates Increasing vs Cardiovascular Disease Mortality Decreasing in the World: Future Implications. **Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes**, Amsterdam, v. 5, n. 3, p. 645-653, 2021.

SPÎNU, Stefan *et al.* ECG Markers of Cardiovascular Toxicity in Adult and Pediatric Cancer Treatment. **Disease Markers**, Londres, v. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6653971>.

STRAUSS, David G. *et al.* ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. **Heart**, Londres, v. 97, n. 5, p. 357-361, 2011.

SUNG, Hyuna *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**, Atlanta, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

THAVENDIRANATHAN, Paaladinesh *et al.* Reply: Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. **J Am Coll Cardiol**, Nova York, v. 77, n. 4, p. 392-401, 2021.

THAVENDIRANATHAN, Paaladinesh *et al.* Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: A systematic review. **J Am Coll Cardiol**, Nova York, v. 63, n. 25a, p. 2751-2768, 2014.

TRIVEDI, Siddharth J. *et al.* Echocardiographic Strain in Clinical Practice. **Heart Lung Circ**, Carlton, v. 28, n. 9, p. 1320-1330, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.03.012>.

VEJPONGSA, Pimprapa; YEH, Edward T.H. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: Challenges and opportunities. **J Am Coll Cardiol**, Nova York, v. 64, n. 9, p. 938-945, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1167>.

VERONESE, Pedro *et al.* Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. **PLoS One**, San Francisco, v. 13, n. 5, e0196763, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0196763>.

VUONG, Jacqueline T. *et al.* Novel Therapeutics for Anthracycline Induced Cardiotoxicity. **Front Cardiovasc Med**, Lausanne, v. 9, 863314, 2022. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.863314>.

ZAMORANO, Jose Luis *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. **Eur Heart J**, Londres, v. 37, n. 36, p. 2768-2801, 2016.

ANEXO A – ESCORE DE RISCO DE CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACICLINA PROPOSTO PELA SOCIEDADE EUROPÉIA DE CARDIOLOGIA

BASELINE CARDIO-ONCOLOGY RISK ASSESSMENT

ANTHRACYCLINE CHEMOTHERAPY

Risk Factor	Risk Factor Present	Score	Level of Evidence
Previous cardiovascular disease			
Heart failure or cardiomyopathy		VERY HIGH	B
Severe valvular heart disease		HIGH	C
Myocardial infarction or previous coronary revascularisation (PCI or CABG)		HIGH	C
Stable angina		HIGH	C
Baseline LVEF <50%		HIGH	B
Borderline LVEF 50-54%		MEDIUM²	C
Cardiac Biomarkers (where available)			
Elevated baseline troponin*		MEDIUM¹	C
Elevated baseline BNP or NT-proBNP*		MEDIUM¹	C
Demographic and cardiovascular risk factors			
Age ≥80 years		HIGH	B
Age 65-79 years		MEDIUM²	B
Hypertension ⚡		MEDIUM¹	B
Diabetes mellitus †		MEDIUM¹	C
Chronic kidney disease ‡		MEDIUM¹	C
Previous cardiotoxic cancer treatment			
Previous anthracycline exposure		HIGH	B
Prior radiotherapy to left chest or mediastinum		HIGH	C
Previous non-anthracycline-based chemotherapy		MEDIUM¹	C
Lifestyle risk factors			
Current smoker or significant smoking history		MEDIUM¹	C
Obesity (BMI>30)		MEDIUM¹	C
RISK LEVEL			

LEGEND

BMI = Body mass index

BNP = Brain natriuretic peptide

CABG = Coronary artery bypass graft

LVEF = Left ventricular ejection fraction

NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide

* Elevated above the upper limit of normal for local laboratory reference range

⚡ Systolic blood pressure (BP) >140mmHg or diastolic BP >90mmHg,

or on treatment

† HbA1c >7.0% or >53mmol/mol or on treatment

‡ Estimated glomerular filtration rate <60ml/min/1.73m²

LOW RISK = no risk factor **OR** one MEDIUM¹ RF

MEDIUM RISK = MEDIUM RFs with a total of 2-4 points

HIGH RISK = MEDIUM RFs with a total of ≥5 points **OR**

any HIGH RF

VERY HIGH RISK = any VERY HIGH RF

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ELETROCARDIOGRAMA COMO FERRAMENTA PARA DETECÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE NOS PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA COM ANTRACICLINAS

Pesquisador: PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 36083820.8.0000.8807

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas de Pernambuco

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.567.006

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa refere-se a um estudo proposto por PAULA ARARUNA BERTÃO DE ANDRADE LIMA aluna do Mestrado em Saúde Translacional da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE sob a orientação do Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho. O estudo proposto refere-se a um projeto de dissertação que será executado no Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) em que a população será composta pelos pacientes acompanhados nos serviços de Oncologia e Hematologia deste hospital que necessitarem de quimioterapia com antraciclina e que serão encaminhados para avaliação cardiológica no mesmo hospital. Trata-se de um estudo descrito prospectivo, observacional, analítico, de corte longitudinal. Os pacientes serão avaliados em três momentos, conforme discriminado nos critérios inclusão. Em todos eles serão realizadas avaliação clínica, ECG e ECO.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL.

Avaliar a correlação de critérios eletrocardiográficos com o GLS avaliado pelo ECO em pacientes oncológicos tratados com antracíclicos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.567.006

- Avaliar a correlação de critérios eletrocardiográficos com a FEVE avaliada pelo ECO em pacientes oncológicos tratados com antracíclicos.
- Avaliar o surgimento de alterações eletrocardiográficas ao longo do tratamento com doses cumulativas de antracíclicos;
- Propor novos critérios eletrocardiográficos para identificação de cardiotoxicidade por antracíclicos.
- Correlacionar valores de troponina séricos com alteração do strain ventricular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Encontram-se descritos no projeto e no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa se mostra relevante e inédito para a cardiologia e oncologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou toda documentação necessário.

Recomendações:

Recomendo que o item da Plataforma Brasil: Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco? Colocar a resposta NÃO, pois o sangue que será utilizado e armazenado pelo laboratório já faz parte da rotina hospitalar e não será armazenado por motivo da pesquisa. Mantenha a Plataforma Brasil atualizado pois é a apresentação pública da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

-Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1509251.pdf	20/01/2021 20:14:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEPjan21final.pdf	20/01/2021 20:14:14	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoCEPjan21final.docx	20/01/2021	PAULA ARARUNA	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cephufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.567.006

Brochura Pesquisa	ProjetoCEPjan21final.docx	20:11:06	BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
Outros	RESPOSTAaoCEPjan21.docx	20/01/2021 20:06:31	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEcepJAN21.doc	20/01/2021 20:02:44	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
Outros	DECLARACAOvinculoMESTRADO0820.pdf	15/09/2020 18:58:57	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoMestrado.pdf	27/07/2020 22:14:59	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
Outros	curriculolattes.pdf	10/02/2020 15:16:26	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
Outros	FORMULARIOEBSERHSOBREPROJETO.docx	10/02/2020 15:15:36	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
Outros	TermoConfidencialidadeMestradoAssinado.pdf	10/02/2020 15:14:06	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
Outros	termocompromissoPesquisadorMestradoAssinado.pdf	10/02/2020 15:12:43	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
Outros	CartaAnuenciaCardioMestrado.pdf	10/02/2020 15:11:59	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito
Outros	cartaAnuenciaOncoMestrado.pdf	10/02/2020 15:11:20	PAULA ARARUNA BERTAO DE ANDRADE LIMA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cephcupe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.567.006

RECIFE, 01 de Março de 2021

Assinado por:
Givaneide Oliveira de Andrade Luz
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com