

Disfunção Diastólica Precoce em Pacientes com Câncer de Mama Submetidas à Quimioterapia

Early Diastolic Dysfunction in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy

Geanne Maria Holanda de Menezes Barroso¹, Paulo Victor de Jesus Silva², Júlio César Oliveira Costa Teles², Vinícius Antônio Santos Aragão², Karin Yasmin Santos Fonsêca², Marília Marques Aquino², Ullany Maria Lima Amorim Coelho de Albuquerque², Enaldo Vieira de Melo², Antônio Carlos Sobral Sousa², Joselina Luzia Menezes Oliveira²

Divisão de Cardiologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe,¹ São Cristóvão, SE; Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe,² São Cristóvão, SE, Brasil.

Resumo

Fundamento: A quimioterapia para o câncer de mama está associada a complicações cardiovasculares graves, como a insuficiência cardíaca. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é o principal parâmetro para avaliar a função sistólica nessas pacientes. Todavia, a ocorrência de disfunção diastólica pode preceder à disfunção sistólica.

Objetivos: Avaliar as funções diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo de portadoras de câncer de mama em tratamento quimioterápico com antraciclinas.

Métodos: Trata-se de estudo observacional, longitudinal, analítico e prospectivo. Estudaram-se 62 mulheres com câncer de mama, com idades de 21 a 75 anos, que realizaram ecocardiogramas basais e após 3 meses de tratamento. Avaliaram-se parâmetros de função diastólica, e as pacientes foram classificadas em disfunção diastólica tipos: 1, 2 ou 3. Definiu-se a disfunção sistólica como fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 53\%$.

Resultados: Decorridos 3 meses de tratamento, 35 pacientes (56,4%) apresentavam disfunção diastólica tipo 1, e apenas uma (1,6%) do tipo 2. A disfunção diastólica ocorreu em 26 pacientes já na etapa basal e surgiu em dez indivíduos no decorso do tratamento. Os parâmetros de função diastólica velocidade de onda E e relação E/A diminuíram significativamente ($p < 0,05$) com a quimioterapia, todavia, os demais não tiveram variação significativa. Apenas três pacientes apresentaram disfunção sistólica, porém verificou-se maior redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no grupo que desenvolveu disfunção diastólica durante o tratamento comparativamente ao grupo que apresentava já disfunção diastólica no período basal ($p = 0,04$).

Conclusão: A disfunção diastólica ocorre precocemente em portadoras de câncer de mama submetidas à quimioterapia. O surgimento de disfunção diastólica no decorso do tratamento se associa à redução significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Descritores: Cardiotoxicidade; Disfunção ventricular; Neoplasias da mama; Ecocardiografia.

Abstract

Background: Chemotherapy for breast cancer is associated with serious cardiovascular complications such as heart failure. The left ventricular ejection fraction is the main parameter used to assess systolic function in these patients. However, the occurrence of diastolic dysfunction may precede that of systolic dysfunction.

Objectives: To evaluate left ventricle diastolic and systolic functions in women with breast cancer undergoing chemotherapy using anthracyclines.

Methods: This observational, longitudinal, analytical, and prospective study included 62 women with breast cancer aged 21–75 years old who underwent echocardiography at baseline and after three months of treatment. Diastolic function parameters were evaluated, and the patients were classified as diastolic dysfunction type 1, 2, or 3. Systolic dysfunction was defined as a left ventricular ejection fraction $\leq 53\%$.

Correspondência: Paulo Victor de Jesus Silva •

E-mail: paulo.victorjss@gmail.com

Artigo recebido em 10/5/2021; revisado em 2/8/2021; aceito em 10/9/2021

DOI: 10.47593/2675-312X/20213404eabc215



Results: After three months of treatment, 35 patients (56.4%) had type 1 diastolic dysfunction, while one (1.6%) had type 2. Diastolic dysfunction was identified in 26 patients at baseline and developed in 10 patients during treatment. Diastolic function parameters, E wave velocity, and E/A ratio decreased significantly ($p < 0.05$) with chemotherapy; however, the others showed no significant variations. Only three patients had systolic dysfunction, but there was a greater reduction in left ventricular ejection fraction in the group that developed diastolic dysfunction during treatment versus the group with diastolic dysfunction at baseline ($p = 0.04$).

Conclusion: Diastolic dysfunction occurs early in women with breast cancer undergoing chemotherapy. Its onset during the course of treatment is associated with a significantly reduced left ventricular ejection fraction.

Keywords: Breast neoplasms; Cardiotoxicity; Echocardiography; Ventricular dysfunction.

Introdução

O câncer é apontado como um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, sendo o câncer de mama, o mais prevalente em mulheres há 3 décadas.¹ A maioria dos agentes quimioterápicos são cardiotoxícos, sendo a Insuficiência Cardíaca (IC) a complicação mais comum.² A mortalidade chega a ser de até 60% em pacientes que desenvolveram IC durante o tratamento para o câncer.²

Apesar de cardiotoxícas, as antraciclina continuam com importante papel no tratamento dos tumores sólidos, como o de mama e o linfoma.³ Os mecanismos propostos para a cardiotoxicidade mediada por antraciclina incluem aumento do estresse oxidativo via *redox-cycling* da porção quinona das antraciclina e por meio da formação de complexos ferro-antraciclina; perturbação da homeostase mitocondrial e celular do cálcio; alteração da energética mitocondrial; radiação profunda de proteínas ultraestruturais, incluindo tinina e distrofina; dano direto ao DNA via inibição da topoisomerase 2-beta; inibição das vias de sobrevivência, como neuroglunina 1 e Erb B2, e efeitos citotóxicos diretos nas células cardíacas progenitoras, diminuindo o potencial reparador após injúria miocárdica. A forma pela qual esses mecanismos interagem entre si e levam à cardiotoxicidade ainda é desconhecida.⁴

A frequência de cardiotoxicidade na população varia de acordo com a definição e a ferramenta estabelecidas. A definição mais aceita pelas comunidades cardiológica e oncológica é a redução da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) em mais de 10 pontos percentuais em relação ao seu valor basal⁵ para um valor inferior a 53%.⁶ Tal definição é a utilizada como padrão no presente estudo. A avaliação da função diastólica de Ventrículo Esquerdo (VE) constitui parte importante da avaliação ecocardiográfica, já que, na população em geral, medidas ecocardiográficas de Disfunção Diastólica (DD) estão associadas a um risco aumentado de IC e mortalidade⁷ e são consideradas fundamentais para a fisiopatologia da IC.⁸ A própria DD isolada está associada a um risco aumentado de morbidade e mortalidade.⁹

A prevenção e a detecção precoce da cardiotoxicidade são primordiais na abordagem dos pacientes com câncer,¹⁰ uma vez que houve mudança de paradigma do câncer como uma doença final para uma condição de doença cardiovascular crônica nos pacientes sobreviventes após a terapia.

Desse modo, este estudo objetivou avaliar as funções diastólica e sistólica do VE de portadoras de câncer de mama em tratamento quimioterápico com antraciclina.

Métodos

População do estudo

Trata-se de estudo observacional, longitudinal e prospectivo, com amostra de 62 mulheres > 18 anos, portadoras de câncer de mama, selecionadas consecutivamente no período de novembro de 2016 até julho de 2018 para diminuir o viés amostral. As variáveis clínicas avaliadas foram: idade expressa em anos; medidas antropométricas (peso em quilogramas e altura em metro); superfície corporal em metro quadrado; sinais vitais (Frequência Cardíaca – FC – e pressões sistólica e diastólica); comorbidades (Hipertensão Arterial Sistêmica – HAS –, diabetes melito e dislipidemia); tabagismo; história familiar de Doença Arterial Coronariana (DAC) e medicações em uso na quimioterapia.

Todas as pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e pelos conselhos das instituições participantes.

A população do estudo foi submetida a dois exames ecocardiográficos. O primeiro era realizado antes da instituição da quimioterapia e o segundo após 3 meses decorridos do início do tratamento quimioterápico.

Todas as pacientes utilizaram antraciclina, de acordo com um dos dois regimes quimioterápicos definidos pelo oncologista responsável pelos pacientes: ACT, que incluiu doxorubicina (60 mg/m²) e ciclofosfamida (600 mg/m²) administrada em quatro ciclos a cada 21 dias, seguidas por paclitaxel (80 mg/m²) em 12 ciclos por semanas, todos para tratamento adjuvante e neoadjuvante; e FEC, que incluiu fluoracila (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²) e ciclofosfamida (600mg/m²), em quatro ciclos, a cada 21 dias, seguidas por docetaxel (75 mg/m²), também em quatro ciclos, a cada 21 dias.

Nenhum paciente excedeu a dose máxima recomendada de antraciclina de (240 mg/m²) para doxorubicina ou (360 mg/mg²) para epirubicina.¹¹ Além disso, nenhuma paciente fez radioterapia associada até os 3 meses de avaliação.

Foram incluídas as pacientes que compareceram às duas avaliações ecocardiográficas durante o tempo de estudo. Os critérios de exclusão utilizados foram doença cardíaca estrutural prévia, janela acústica inadequada e quimio ou radioterapia prévias.

Procedimentos

Todos os pacientes foram examinados utilizando um aparelho ultrassonográfico Philips Epiq 7 com transdutor X5-1 e o software instalado de Automated

Cardiac Motion Quantification (ACMQ). O mesmo aparelho ultrassonográfico foi utilizado para obter todos os ecocardiogramas de cada paciente. O setor e a profundidade foram ajustados para adquirir visualização ideal de todo o miocárdio do VE na alta taxa de *frame* possível. A aquisição foi obtida no final da expiração. Múltiplos ciclos cardíacos do AP3L, AP4L e AP2L câmaras foram adquiridos e gravados para análise subsequente.

O cálculo da FEVE foi realizado mediante o método biplanar de discos ou de Simpson, com o *software* ACMQ, a partir da aquisição do AP3L, AP4L e AP2L, com delineamento automático da borda, sendo, em seguida, corrigido manualmente. O ventrículo foi dividido em uma série de discos de igual altura. O volume de cada disco foi calculado pela área multiplicada pela altura, e a soma de todos os volumes dos discos determinou o volume ventricular. Foi considerado como valor normal FEVE > 53%.⁶

Para o cálculo da função diastólica do VE, foram utilizados os seguintes parâmetros: fluxo diastólico mitral com avaliação das velocidades das ondas E, A e relação E/A com Doppler pulsado; velocidades de e' com amostra do Doppler tecidual posicionada no anel septal, anel lateral e, em seguida, calculada a relação E/e' média (os valores normais foram e' septal > 7 cm/s; e' lateral > 10 cm/s e E/e' média < 14); índice do volume atrial esquerdo calculado com aquisição dos cortes apical quatro e duas câmaras, iniciando antes da abertura da valva mitral – esse cálculo foi feito por meio do método de discos, sendo, posteriormente, indexado pela superfície corpórea, e o valor normal estabelecido foi < 34 mL/m², e velocidade de regurgitação da valva tricúspide, cujo valor normal determinado como ponto de corte foi < 2,8 cm/s.

A função diastólica de VE foi classificada como normal se mais da metade das variáveis estivesse dentro dos limites normais, abaixo dos pontos de corte. Além disso, a DD estava presente se mais da metade dos parâmetros encontrasse seus pontos de corte. O estudo seria inconclusivo se metade dos parâmetros encontrasse seus pontos de corte, e a outra metade dos parâmetros estivesse normal. Em pacientes com FEVE preservada ou reduzida, quando a velocidade de onda E ≤ 50 cm/s, razão E/A ≤ 0,8 cm/s, a pressão de Átrio Esquerdo (AE) é normal ou baixa, e a DD é classificada como tipo 1. Quando a razão E/A > 2, a pressão de AE é alta, e a DD é definida como tipo 3. Quando a velocidade de onda E > 50 cm/s, a razão E/A ≤ 0,8 – ou se > 0,8, porém < 2 –, é necessário considerar outros parâmetros, como velocidade de pico da Regurgitação Tricúspide (RT) com Doppler contínuo, razão E/e' e volume de AE. Os pontos de corte de anormalidade são: velocidade de pico RT > 2,8 cm/s, razão E/e' > 14 e volume indexado de AE > 34 mL/m². Quando dois desses três parâmetros encontram seus pontos de corte, a média de pressão de AE é elevada, e a DD é classificada como tipo 2. Inversamente, se dois desses três parâmetros não encontram os pontos de corte, a DD é classificada como tipo 1.¹² Para efeito comparativo, a amostra foi dividida em três grupos: Grupo 1, formado pelas pacientes que já exibiam DD no período basal; Grupo 2, composto por aquelas que desenvolveram DD ao longo de 3 meses de tratamento, e Grupo 3, formado pelas demais, que não apresentaram DD até os 3 meses de observação.

Todos os exames foram realizados por um único examinador, os cálculos foram repetidos, e os valores considerados foram resultado da média das medidas.

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas por frequência (percentagem), e as quantitativas foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk para determinação do tipo de distribuição. Já as variáveis preencheram o pressuposto de normalidade foram apresentadas por média e desvio-padrão, enquanto aquelas que não apresentaram distribuição normal foram descritas com mediana e intervalos interquartis ou valores máximo e mínimo.

Para comparações entre as variáveis qualitativas, foi empregado o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. O teste *t* de Student foi aplicado para comparações entre os dois grupos principais, quando as variáveis contínuas ou discretas apresentaram distribuição normal. A Análise de Variância (Anova) foi utilizada para comparar os grupos que apresentaram DD basal (Grupo 1), DD desenvolvida ao longo de 3 meses de tratamento (Grupo 2) e quem não apresentou DD durante o estudo (Grupo 3).

Resultados

Dentre as 63 pacientes elegíveis para o estudo, apenas uma paciente não apresentou janela acústica satisfatória para a obtenção dos parâmetros ecocardiográficos. Dessa forma, foram avaliadas 62 pacientes. A média de idade foi de 48,98 ± 11,3 anos, com o mínimo de 46,11 e máximo de 51,85 anos. As características clínicas da população podem ser apreciadas na Tabela 1.

Durante avaliação após 3 meses de tratamento, foi observado que um número relevante de pacientes (36; 58,1%) apresentavam DD. Contudo, 26 pacientes (41,9%; intervalo de confiança de 95% – IC95% 29%-54,8%) já apresentavam DD desde a avaliação basal e permaneceram com DD aos 3 meses, dez (16,1%; IC95% 8,15-25,8%) não apresentavam DD e desenvolveram após 3 meses de quimioterapia, e as demais 26 pacientes (41,9%; IC 29%-54,8%) não apresentavam DD basal e a nem apresentaram após 3 meses de tratamento. Em relação ao tipo de DD, apenas uma paciente apresentou DD tipo 2; as demais foram classificadas como DD tipo 1.

Dentre os fatores de risco, foi possível observar que a população que apresentou alguma DD aos 3 meses era mais velha. Além disso, os fatores de risco mais prevalentes na população foram HAS, dislipidemia, história familiar de DAC e obesidade, presentes em 33,9%, 32,3%, 12,9% e 8,1%, respectivamente. Houve diferença significativa entre os pacientes hipertensos e não hipertensos que apresentaram

Tabela 1 – Características clínicas gerais da amostra.

Características clínicas	Total (n = 62)
Idade, anos	48,98 ± 11,30
Obesidade	5 (8,1)
HAS	21 (33,9)
Diabetes	3 (4,8)
Dislipidemia	20 (32,3)
História Familiar de DAC	8 (12,9)
Tabagismo	3 (4,8)
Reposição hormonal	5 (8,1)

Resultados expressos por média ± desvio-padrão ou n (%). HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária.

Artigo Original

DD no estudo, bem como em relação à dislipidemia. Já em relação à obesidade e aos antecedentes familiares de DAC, houve diferença, porém sem significância estatística. Os dados referentes aos fatores de risco e sua significância estatística nos três grupos são mostrados na Tabela 2. Em relação aos sintomas apresentados durante o tratamento, não foi observada diferença entre os grupos conforme pode ser conferido na Tabela 3.

Durante a análise dos parâmetros de função diastólica, houve diferença entre os Grupos 1, 2 e 3 em relação à

variação das médias da velocidade de onda E e da relação E/A, que diminuíram significativamente após 3 meses de tratamento. O parâmetro e' lateral exibiu também variação significativa entre os grupos durante o tempo de estudo e apresentou redução nos Grupos 2 e 3. Em relação aos demais parâmetros, não houve diferença significativa, e os valores médios dos parâmetros, sua variação após 3 meses e suas respectivas significâncias estatísticas podem ser conferidos na Tabela 4. Além disso, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à FC no momento da avaliação ecocardiográfica após 3 meses de tratamento. Entretanto, a Pressão Arterial Sistólica (PAS) e a Pressão Arterial Diastólica (PAD) apresentaram diferenças significativas, conforme pode ser observado na Tabela 5.

Sobre a função sistólica do VE, apenas três pacientes apresentaram disfunção sistólica pelo método biplanar aos 3 meses. Todavia, a FEVE apresentou maior diminuição média no grupo que apresentou DD ao longo de 3 meses de tratamento quando comparado com o grupo que já apresentava DD basal ($p = 0,041$), entretanto não houve diferença significativa entre quem apresentou DD ao longo de 3 meses de tratamento e quem não apresentava DD basal e não apresentou DD ao longo de 3 meses de tratamento ($p = 0,255$) (Tabelas 6 e 7).

Tabela 2 - Fatores de risco nos Grupos 1, 2 e 3.

Fatores de risco	Disfunção basal (n=26)	Disfunção diastólica aos 3 meses (n=10)	Sem disfunção diastólica aos 3 meses (n=26)	Significância estatística
Idade, anos	57,30 ± 8,28	50,90 ± 6,78	39,92 ± 8,23	0,858
Obesidade	3 (11,5)	1 (10)	1 (3,8)	0,576
HAS	12 (46,2)	5 (50)	4 (15,4)	0,03
Diabetes	3 (11,5)	0	0	0,203
Dislipidemia	14 (53,8)	2 (20,0)	4 (15,4)	0,01
História familiar de DAC	6 (23,1)	1 (10,0%)	1 (3,8)	0,107
Tabagismo	1 (3,8)	1 (10)	1 (3,8)	0,708

Resultados expressos por média ± desvio-padrão ou n (%). HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária.

Tabela 3 - Comparação entre os sinais e sintomas apresentados pelos Grupos 1, 2 e 3.

Sintomas	Disfunção basal (n=26)	Disfunção diastólica aos 3 meses (n=10)	Sem disfunção diastólica aos 3 meses (n=26)	Significância estatística
Dispneia	5 (19,2)	1 (10)	1 (3,8)	0,213
Edema	5 (19,2)	3 (30)	1 (3,8)	0,091
Palpitação	2 (7,7)	3 (30)	2 (7,7)	0,124
Precordialgia	1 (3,8)	1 (10,0)	1 (3,8)	0,708
Astenia	5 (19,2)	3 (30,0)	2 (7,7)	0,226
Assintomáticos	16 (61,5)	7 (70,0)	22 (84,6)	0,172

Resultados expressos por n (%).

Discussão

A avaliação da função diastólica e sistólica de VE é parte essencial da avaliação ecocardiográfica, sobretudo no paciente oncológico em tratamento para câncer de mama, pois a observação de alterações ecocardiográficas precoces é de importante valor para o acompanhamento e a instituição de medicações cardioprotetoras. O presente estudo apresenta achados importantes sobre alterações ecocardiográficas precoces. Primeiramente, houve um número significativo de DD desenvolvida durante o tratamento quimioterápico: dez pacientes (16,1%) desenvolveram DD após 3 meses de tratamento. Timóteo et al.¹⁶ apresentaram 20% de DD, número semelhante ao do presente estudo, entretanto após acompanhamento mais longo (12 meses de avaliação ecocardiográfica). Além disso, essa incidência precoce de DD está de acordo com a literatura, uma vez que é sabido que

Tabela 4 - Média dos parâmetros ecocardiográficos de função diastólica basais, seus respectivos desvios-padrão e a significância estatística da variação média entre os grupos após 3 meses.

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Significância estatística*
	Basal	3 meses	Basal	3 meses	Basal	3 meses	
Velocidade onda E	69,67 ± 19,56	65,45 ± 13,02	86,36 ± 12,76	61,17 ± 14,94	93,76 ± 14,83	88,17 ± 13,37	0,001†
Velocidade onda A	89,44 ± 22,50	89,77 ± 17,9	67,14 ± 17,62	79,48 ± 16,27	59,63 ± 14,1	62,71 ± 13,17	0,147
Relação E/A	0,81 ± 0,32	0,76 ± 0,28	1,34 ± 0,36	0,78 ± 0,08	1,55 ± 0,31	1,48 ± 0,27	0,0002†
Volume AE indexado	25,93 ± 6,71	26,55 ± 6,31	23,73 ± 4,83	23,19 ± 4,76	29,21 ± 29,89	23,14 ± 5,25	0,514
Relação E/e'	9,21 ± 2,65	8,63 ± 2,15	8,75 ± 1,91	7,38 ± 1,36	8,63 ± 1,41	8,62 ± 2,02	0,14
e' septal	6,35 ± 2,11	6,21 ± 2,03	7,75 ± 1,70	6,30 ± 1,45	8,86 ± 2,08	8,51 ± 1,92	0,224
e' lateral	9,08 ± 3,22	9,61 ± 3,24	12,35 ± 1,81	10,47 ± 2,87	13,69 ± 2,69	12,75 ± 2,76	0,035†

* Significância estatística da variação média após 3 meses (análise de variância). † o parâmetro velocidade de regurgitação tricúspide não se encontra na tabela, porque não era calculado em todos os pacientes já que ele só é necessário quando os outros parâmetros não são suficientes para a classificação.

Tabela 5 - Médias da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica entre os diferentes grupos na avaliação ecocardiográfica após 3 meses de tratamento, seus respectivos p e intervalos de confiança.

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Significância estatística
	Média	IC95%	Média	IC95%	Média	IC95%	
FC	86,04 ± 13,92	80,42-91,66	91,30 ± 14,21	81,13-101,47	81,69 ± 15,01	75,63 ± 87,75	0,191
PAS	142,01 ± 20,80	133,67-150,47	133,90 ± 14,69	123,39-144,41	123,16 ± 19,01	115,47-130,83	0,003
PAD	77,65 ± 8,89	74,06-81,24	77,30 ± 11,11	69,36-85,24	70,65 ± 10,05	66,60-74,71	0,028

IC95%: intervalo de confiança de 95%; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 6 - Redução média e desvio-padrão da fração de ejeção pelo método biplanar após 3 meses nos Grupos 1 e 2.

	Grupo 1	Grupo 2	Significância estatística
Redução média e desvio-padrão da FEBP após 3 meses	0,59 ± 10,1	8,21 ± 8,31	0,041

FEBP: fração de ejeção pelo método biplanar.

Tabela 7 - Redução média e desvio-padrão da fração de ejeção pelo método biplanar após 3 meses nos Grupos 2 e 3.

	Grupo 2	Grupo 3	Significância estatística
Redução média e desvio-padrão da FEBP após 3 meses	8,21 ± 8,31	4,62 ± 8,23	0,255

FEBP: fração de ejeção pelo método biplanar.

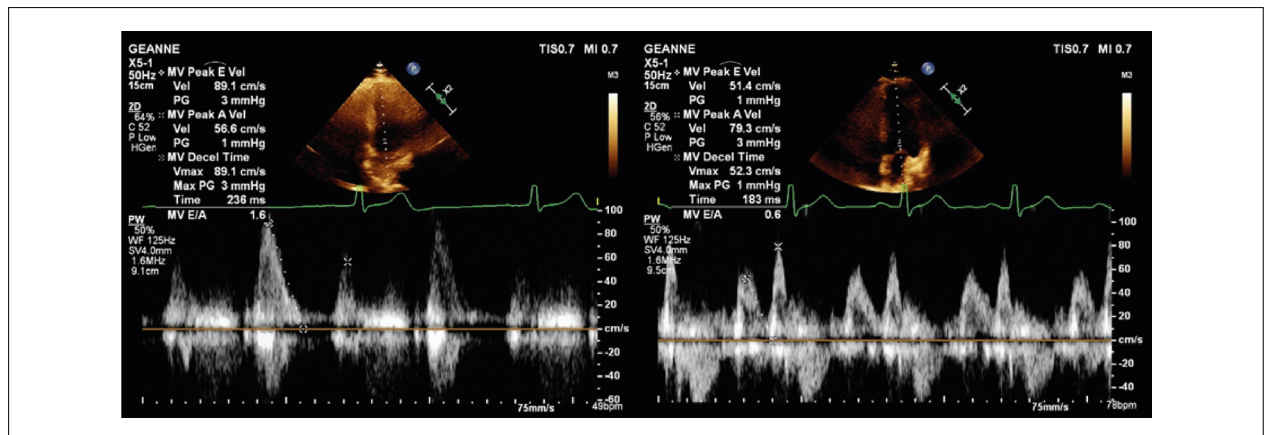


Figura 1 – Avaliação da onda E, onda A e razão E/A de uma paciente durante o estudo. (A) Parâmetros basais: velocidade da onda E de 89,1 cm/s, velocidade A de 56,6 cm/s, razão E/A de 1,6. (B) Parâmetros após 3 meses de quimioterapia: velocidade da onda E de 51,4 cm/s, velocidade da onda A de 79,3 cm/s e razão E/A de 0,6. Destaca-se a redução da onda E e da razão E/A após 3 meses de tratamento.



Figura 2 – Razão E/e' de uma paciente durante o estudo. (A) Valor basal de E/e' = 6,0. (B) Valor de E/e' = 8,2 na mesma paciente após 3 meses de tratamento. Ambos os valores dentro do limite da normalidade.

alterações no relaxamento do VE já podem ser notadas após 1 semana do uso de antraciclina.¹³ Acredita-se que um dos principais mecanismos fisiopatológicos de DD na população em geral está associado a estresse oxidativo cardíaco,¹⁴ sobretudo na população em tratamento para câncer de mama com antraciclina, que são relacionadas ao aumento de estresse oxidativo cardíaco, o qual resulta em disfunção mitocondrial, apoptose e necrose.¹⁵

Em relação à função sistólica de VE, após 3 meses de tratamento, apenas três pacientes (4,8%) apresentaram disfunção sistólica pelo método biplanar, enquanto dez pacientes apresentaram DD desenvolvida após o tratamento, o que sugere que a DD de VE manifesta-se precocemente à disfunção sistólica de VE. Um acompanhamento mais longo seria necessário para estabelecer o desfecho clínico desses pacientes, porém sabe-se que anormalidades ao longo do tempo na DD estão associadas à subsequente disfunção sistólica e à cardiotoxicidade.⁷ Foi possível observar também que os pacientes que apresentam DD basal estão menos associados a reduções na FEVE quando comparados aos pacientes que desenvolvem DD ao longo do tratamento, o que sugere que a DD basal não está associada à subsequente disfunção sistólica, similarmente ao que mostraram Timóteo et al.¹⁶ e Upshaw et al.,⁷ que acompanharam os pacientes por 12 meses e 6,5 anos, respectivamente.

Outros achados importantes foram relacionados aos parâmetros de função diastólica. Houve redução significativa da velocidade de onda E e da relação E/A precocemente, enquanto os parâmetros volume indexado de AE e E/e' não apresentaram variação significativa. Alterações similares de influxo mitral (redução relação E/A) foram relatados em outros estudos, como o de Serrano et al.¹⁷ e o de Ho et al.¹⁸ –, este também mostrou redução significativa da velocidade de onda E. O volume indexado de AE, apesar de ser uma importante ferramenta para avaliar o remodelamento e indiretamente, a função do AE, tem baixa sensibilidade em estágios precoces.¹⁹ Por sua vez, o parâmetro E/e' também tem sua variação atrelada a condições crônicas,^{13,20} o que justifica a ausência de alterações em ambos os parâmetros no presente estudo. Timóteo et al.¹⁶ mostraram alterações significativas no volume indexado de AE, mas de maneira mais tardia – após 12 meses de acompanhamento ecocardiográfico.

Sabe-se também que fatores como FC e pressão arterial sistêmica devem ser considerados no contexto da avaliação da função diastólica dos pacientes.¹² Na presente investigação, não foi constatada diferença significativa em relação à FC média entre os grupos, sugerindo que as alterações de influxo mitral observadas não sofreram impacto direto desse parâmetro. Por outro lado, a PAS e a PAD apresentaram comportamentos diferentes nos três grupos, com valores médios mais elevados nos Grupos 1 e 2, na avaliação ecocardiográfica após tratamento, que pode ser justificada pelo maior número de hipertensos crônicos nos referidos grupos.

Uma das limitações do estudo foi o tempo de avaliação,

que, apesar de ter demonstrado que ocorrem alterações ecocardiográficas precoces na população estudada, não é possível avaliar objetivamente o comportamento dos parâmetros de função sistólica e diastólica a longo prazo, correlacionando-os à ocorrência de desfechos cardiovasculares. Além disso, seria interessante avaliar o comportamento dos parâmetros diastólicos e sistólicos nas pacientes que foram submetidas ao tratamento adicional de quimioterapia que utiliza trastuzumabe após os ciclos de antraciclina, já que, devido ao tempo precoce de avaliação, as pacientes não chegaram a ser submetidas ao tratamento com trastuzumabe. Outra importante limitação decorre da dependência dos parâmetros de influxo mitral das condições hemodinâmicas, como a depleção de volume, efeito colateral relacionado à quimioterapia, o que não permite concluir, com precisão, que as alterações observadas na onda E e na relação E/A são decorrentes diretamente da cardiotoxicidade. Contudo, sabe-se que as situações citadas são inerentes à população e à metodologia do estudo.

Conclusão

Os dados demonstram que a disfunção diastólica ocorre precocemente em portadoras de câncer de mama submetidas à quimioterapia, e o desenvolvimento de disfunção diastólica no decurso do tratamento se associa à redução significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, quando comparadas àquelas que já apresentavam disfunção diastólica basal. Entre os parâmetros de função diastólica alterados precocemente de maneira significativa estão a redução da velocidade de onda E, e' lateral e razão E/A. Estudos posteriores, de acompanhamento a mais longo prazo, são necessários para avaliar a diferença entre os grupos do estudo em relação aos desfechos cardiovasculares e quais os parâmetros de função miocárdica seriam cronicamente alterados.

Agradecimentos

Os autores agradecem, em especial, aos pacientes e aos familiares que, durante a terapia, mostraram-se solícitos e apoiaram a pesquisa; e aos profissionais envolvidos, que incentivam e fortalecem a pesquisa no estado de Sergipe.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barroso GMHM; redação do manuscrito: Barroso GMHM; análise e interpretação dos dados: Silva PVJ; obtenção de dados: Aragão VAS, Fonsêca KYS, Aquino MM e Albuquerque UMLAC; análise estatística: Melo EV e Silva PVJ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sousa ACS e Oliveira JLM.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442
2. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. 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.* 2014;63(25 Pt A):2751-68. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.
3. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010;10:337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337
4. Kimmick G, Dent S, Klem I. Risk of Cardiomyopathy in Breast Cancer: How Can We Attenuate the Risk of Heart Failure from Anthracyclines and Anti-HER2 Therapies? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019 May 31;21(6):30. doi: 10.1007/s11936-019-0736-1
5. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
6. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93. doi: 10.1093/ehjci/jeu192
7. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 2):198-210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018
8. Faris R, Coats AJ, Henein MY. Echocardiography-derived variables predict outcome in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy with or without a restrictive filling pattern. *Am Heart J.* 2002;144(2):343-50. doi: 10.1067/mhj.2002.123844
9. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289(2):194-202. doi: 10.1001/jama.289.2.194
10. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
11. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400
12. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
13. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(3):228-34. doi: 10.1093/ehjci/jes139.
14. Jeong EM, Dudley SC Jr. Diastolic dysfunction. *Circ J.* 2015;79(3):470-7. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0064
15. Zuppinge C, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(2):61-6. doi: 10.1007/s12012-007-0016-2
16. Timóteo AT, Moura Branco L, Filipe F, Galrinho A, Rio P, Portugal G, et al. Cardiotoxicity in breast cancer treatment: What about left ventricular diastolic function and left atrial function? *Echocardiography.* 2019;36(10):1806-13. doi: 10.1111/echo.14487
17. Serrano JM, González I, Del Castillo S, Muñoz J, Morales LJ, Moreno F, et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *Oncologist.* 2015;20(8):864-72. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0500
18. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart.* 2010;96(9):701-7. doi: 10.1136/hrt.2009.173997
19. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):59-70.e8. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.007
20. Mesquita ET, Jorge AJ. Entendendo a disfunção diastólica assintomática na prática clínica. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1):94-101. doi: https://doi.org/10.1590/S0066-782X2013000100015.