

Juliana Góes Martins Fagundes

**Monitorização subclínica de cardiotoxicidade  
relacionada ao uso de bloqueadores de correceptores  
imunes em pacientes oncológicos**

São Paulo

2024

Juliana Góes Martins Fagundes

**Monitorização subclínica de cardiotoxicidade  
relacionada ao uso de bloqueadores de correceptores  
imunes em pacientes oncológicos**

**Versão original**

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

Área de concentração: Cardiologia  
Orientadora: Profa. Dra Silvia Moreira Ayub Ferreira  
Co-orientador: Dr Marcelo Dantas Tavares de Melo

São Paulo, 2024

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Martins, Juliana Góes

Monitorização subclínica de cardiotoxicidade relacionada ao uso de bloqueadores de correceptores imunes em pacientes oncológicos / Juliana Góes Martins; Sílvia Moreira Ayub Ferreira, orientadora; Marcelo Dantas Tavares de Melo, coorientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) – Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Projeto de Doutorado Interinstitucional – DINTER. Universidade Federal da Paraíba, 2024.

1. Neoplasias 2. Cardiotoxicidade 3. Imunoterapia 4. Inibidores de checkpoint imunológico I. Ferreira, Sílvia Moreira Ayub, orient. II. Melo, Marcelo Dantas Tavares de, coorient. III. Título.

USP/FM/DBD-444/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

## **Dedicatória**

Dedico esta tese aos meus maiores apoiadores na carreira, meu esposo Thiago e meus pais Zelita e Antônio. O apoio e estímulo à perseverar em meus sonhos e objetivos e a enfrentar os desafios foram sempre imprescindíveis para todas as conquistas de minha vida. Meu sincero obrigada.

Aos meus meninos, João e Tomás, bênçãos que Deus me concedeu durante o período de doutorado. Que o exemplo de seus pais possa trazer o amor pelo estudo e o exemplo de dedicação e força de vontade. Vocês são a minha vida.

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, da ciência e sabedoria e por tantas bênçãos alcançadas em minha vida. Tu és a base do meu caminho.

À minha família: meus pais Zelita e Antônio, tudo o que conquistei foi porque nunca mediram esforços para me apoiar. Meus irmãos Pedro e Luciana, seja no exemplo de dedicação e caminho a ser seguido, seja na parceria e apoio e todos os momentos de minha vida. Vocês são minha história e meu apoio.

Ao meu esposo Thiago, presente de Deus na minha vida e meu sim mais confiante, obrigada por me apoiar em todos os âmbitos de minha vida e me estimular a encarar os mais surpreendentes desafios. Meu amor, meu melhor amigo, o pai que eu jamais poderia ter escolhido melhor para meus filhos, meu colega de DINTER. Minha admiração e amor por você só aumentam a cada dia.

Aos meus meninos João e Tomás, meu sorriso diário, meu aconchego, me fizeram conhecer um papel desafiador e lindo: ser mãe.

Aos meus sogros, Alfredo e Sônia, meus cunhados Alfredo, Herika, Ariano e Sandra. Obrigada por todo o apoio no dia a dia.

A toda equipe do Centro Paraibano de Oncologia, em especial Eudanúsia, por terem apoiado a pesquisa durante todo o processo, sem vocês não seria possível.

Ao laboratório Maurílio de Almeida, CLINC e Nova diagnóstico pelo apoio na realização e análise dos exames realizados.

Aos pacientes que enfrentaram talvez o maior desafio de suas vidas, que Deus os abençoe imensamente.

Ao meu aluno de iniciação científica, Matheus, pela dedicação ao projeto.

À minha querida Carolina Alves pela sua disponibilidade. Sua experiência foi meu guia.

A todos os colaboradores do projeto e estatísticos.

Ao meu coorientador, Prof Dr Marcelo Dantas Tavares de Melo, desde idealizador, apoiador, realizador e avaliador, sem você e seu apoio nada teria acontecido. Meus sinceros agradecimentos.

À minha orientadora, Profa Dra Silvia Moreira Ayub Ferreira, por ter acreditado em mim, apoiado não só a realização da pesquisa e do doutorado, mas a minha maternidade. És um exemplo de mulher e profissional.

## Resumo

Fagundes, J.G.M. Monitorização subclínica de cardiotoxicidade relacionada ao uso de bloqueadores de correceptores imunes em pacientes oncológicos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2024.

**Introdução:** Os bloqueadores de correceptores imunes (BCIs) mudaram o cenário do tratamento do câncer. A cardiotoxicidade ou disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer (CT) são relatadas com BCIs, mas não dispomos de dados para melhorar as diretrizes de manejo e prevenção. O uso do trabalho miocárdico (MW) visa mitigar as influências das alterações de pré e pós-carga, frequentemente encontradas ao longo do curso do câncer e do tratamento do câncer. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional prospectivo, de centro único, que incluiu pacientes tratados com BCIs, independentemente da indicação, com ou sem combinação com quimioterapia. Os pacientes foram submetidos a ecocardiografia com strain longitudinal global (SLG) e MW, e coleta de biomarcadores antes e após 2 meses do início dos BCIs, e a cada 3 meses até a conclusão de um ano de tratamento ou descontinuação devido à toxicidade ou progressão da doença/morte. A CT foi definida como uma redução  $\geq 10\%$  na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para um valor final abaixo de 50%, elevação de troponina  $\geq 0,30$  ng/ml ou redução no SLG relativo  $\geq 15\%$ . **Resultados:** Dos 63 pacientes, 39 (62%) passaram por pelo menos 2 avaliações. A incidência de CT foi de 26% (metade dos pacientes diagnosticados pelos critérios de FEVE). Esses pacientes eram majoritariamente homens (56%), fumantes (61%) e com câncer de pulmão (54%). Eles apresentaram FEVE mais baixa (67% vs 62%,  $p = 0,014$ ) em exames de base pré BCIs. Quimioterapia concomitante ou escores de cálcio coronário mais altos em avaliações de base não estavam associados a um aumento do risco de CT. Pacientes que usavam betabloqueadores anteriormente não desenvolveram CT. Houve uma redução nos parâmetros de MW nos pacientes que desenvolveram CT no 2º mês após uso dos BCIs em comparação com exames de base: índice global (GWI; 1833 vs 2334 mmHg,  $p = 0,006$ ), trabalho construtivo (GCW; 2299 vs 2683 mmHg,  $p = 0,040$ ) e eficiência de trabalho (GWE; 83 vs 95%,  $p = 0,025$ ) e tendência em direção ao MW desperdiçado (GWW; 286 vs 116 mmHg,  $p = 0,064$ ), respectivamente. **Conclusão:** Usando ferramentas mais sensíveis, identificamos uma incidência inesperadamente alta de eventos clínicos e subclínicos não relacionados à miocardite. Esse fenômeno foi recentemente descrito como disfunção ventricular esquerda não inflamatória (NILVD). Valorizamos estudos adicionais para validar o uso da ferramenta MW para vigilância cardiológica para diagnóstico precoce e manejo da CT.

**Palavras-chave:** Neoplasias, Cardiotoxicidade, Imunoterapia, Inibidores de checkpoint imunológico

## **Abstract**

Fagundes, J.G.M. Cardiotoxicity surveillance via myocardial work among cancer patients treated with immunotherapy [tesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2024.

**Introduction:** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized cancer treatment. However, cardiotoxicity, also termed cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD), remains a concern due to insufficient data for enhancing management and prevention strategies.

**Methods:** This single-center, prospective observational study included ICI-treated patients, regardless of indication, managed with or without chemotherapy. Patients underwent biomarker collection and echocardiography to measure global longitudinal strain (GLS) and myocardial work (MW) before ICI treatment, after 2 months, and every 3 months for one year or until treatment discontinuation. CTRCD was defined as a  $\geq 10\%$  reduction in the left ventricular ejection fraction (LVEF) to  $< 50\%$ , troponin elevation of  $\geq 0.30$  ng/ml, or  $\geq 15\%$  relative reduction in GLS.

**Results:** Among 63 patients, 39 (62%) underwent at least two evaluations (56% male, 61% smokers, 54% lung-cancer patients). The overall CTRCD incidence was 26%, with half of those patients exhibiting a  $\geq 10\%$  reduction in LVEF. The CTRCD group had a lower baseline LVEF than the non-CTRCD group (67% vs. 62%,  $p = 0.014$ ). Concurrent chemotherapy and higher baseline coronary calcium scores did not correlate with increased CTRCD risk. Notably, patients on beta-blockers did not develop CTRCD. The CTRCD group also showed a reduction in several MW parameters at the 2-month mark compared with baseline: the global index (GWI; 1833 vs. 2334 mmHg,  $p = 0.006$ ), constructive work (GCW; 2299 vs. 2683 mmHg,  $p = 0.040$ ), and work efficiency (GWE; 83 vs. 95%,  $p = 0.025$ ), with a trend toward increased wasted MW (GWW; 286 vs. 116 mmHg,  $p = 0.064$ ).

**Conclusion:** Using more sensitive tools, we identified an unexpectedly high incidence of clinical and subclinical events, described as noninflammatory left ventricular dysfunction (NILVD). Further studies are warranted to validate the use of the MW tool to conduct cardiological surveillance for early CTRCD diagnosis and management in patients receiving ICIs.

**Keywords:** Neoplasms, Cardiotoxicity, Immunotherapy, Immune checkpoint inhibitors

## Lista de Figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Mecanismos de ação dos BCI e seus ligantes.....                             | 16 |
| Figura 2. Trabalho miocárdico.....  | 28 |
| Figura 3. Potenciais fatores de risco para CT .....                                   | 30 |
| Figura 4. Desenho do Estudo. ....   | 36 |
| Figura 5. Fluxograma de inclusão de pacientes. ....                                   | 43 |
| Figura 6. Incidência de cardiotoxicidade .....  | 44 |
| Figura 7. Relato de caso de paciente com CT e redução da FEVE com IC sintomática..... | 45 |
| Figura 8. Relato de caso de paciente com CT subclínica.....                           | 46 |
| Figura 9. Variação dos parâmetros de mecânica cardíaca durante tratamento.....        | 52 |
| Figura 10. Incidência de cardiotoxicidade em pacientes com neoplasia de pulmão .....  | 53 |
| Figura 11. Variação de sinais vitais durante tratamento. ....                         | 57 |
| Figura 12. Variação SUV cardíaco e sua relação com resposta ao tratamento. ....       | 59 |
| Figura 13. Sobrevidas comparando grupo .....  | 61 |

## Lista de Tabelas

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. BCI aprovados em bula no Brasil - referência setembro/2024.....                        | 16 |
| Tabela 2. Toxicidade cardíaca associada a BCI.....   | 31 |
| Tabela 3. Parâmetros obtidos do ecocardiograma.....  | 39 |
| Tabela 4. Características de base dos pacientes .....  | 47 |
| Tabela 5. Características ecocardiográficas de base .....  | 49 |
| Tabela 6. Avaliação da função cardíaca no 2o mês .....   | 50 |
| Tabela 7. Adesão a coleta de biomarcadores .....   | 50 |
| Tabela 8. Dimensões cardíacas e parâmetros de doppler - ECO 2o mês .....                         | 51 |
| Tabela 9. Características de bases - pacientes com câncer de pulmão.....                         | 53 |
| Tabela 10. Características ecocardiográficas de base na dos pacientes com câncer de pulmão ..... | 55 |
| Tabela 11. Dimensões cardíacas e parâmetros de doppler - ECO 2o mês - coorte Pulmão.....         | 56 |
| Tabela 12. Análises exploratórias – grupo geral.....   | 58 |
| Tabela 13. Análises exploratórias – pacientes com câncer de pulmão .....                         | 58 |
| Tabela 14. descrição de casos de cardiotoxicidade.....   | 66 |

## Lista de Abreviaturas

AE – átrio esquerdo  
BCI – bloqueadores de correceptores imunes  
BNP – peptídeo natriurético atrial  
BRA – bloqueadores dos receptores de angiotensiva  
CHC – carcinoma hepatocelular  
CPNPC – carcinoma de pulmão não pequenas células  
CPPC – carcinoma de pulmão de pequenas células  
CT – cardiotoxicidade  
CTLA-4 - *Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*  
CTRCD - disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer  
DAOP – doença arterial obstrutiva periférica  
DDVE – diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo  
DM2 – diabetes mellitus tipo 2  
DT – tempo de desaceleração  
EAim – eventos adversos imunomediados  
ECA – enzima conversora da angiotensiva  
ECG – Eletrocardiograma  
ECO ou ECOTT – ecocardiograma transtorácico  
ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*  
FE – fração de ejeção  
FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo  
GCW – trabalho miocárdico construtivo  
GI – gastrointestinal  
GU – genitourinário  
GWE – eficiência do trabalho miocárdico  
GWI – índice global do trabalho miocárdico  
GWW – trabalho miocárdico desperdiçado  
HAS – hipertensão arterial sistêmica  
IAM – infarto agudo do miocárdio  
IC – insuficiência cardíaca

IHQ – imuno-histoquímica  
IMC – índice de massa corpórea  
JEG – junção esofagogástrica  
LAG-3 - *Lymphocyte-activation gene 3*  
MW – trabalho miocárdico  
NILVD – disfunção ventricular esquerda não inflamatória  
PD-1 - *programmed cell death 1*  
PD-L1 – ligante do *programmed cell death 1*  
PET-CT – Tomografia por emissão de pósitrons  
PSAP – pressão sistólica de artéria pulmonar  
RMC – ressonância cardíaca  
RT – radioterapia  
SCA – síndrome coronariana aguda  
SLG – strain longitudinal global  
SUV - *Standard Uptake Value*  
TAPSE – excursão sistólica do plano anular tricúspide  
TBG – tabagismo  
TC – tomografia  
TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido  
VD – ventrículo direito  
VE – ventrículo esquerdo  
VEGF - fator de crescimento endotelial vascular

## Sumário

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Resumo</b> .....                                    | <b>6</b>  |
| <b>Abstract</b> .....                                  | <b>8</b>  |
| <b>Lista de figuras</b> .....                          | <b>9</b>  |
| <b>Lista de tabelas</b> .....                          | <b>10</b> |
| <b>Lista de Abreviação</b> .....                       | <b>11</b> |
| <b>1.Introdução</b> .....                              | <b>14</b> |
| 1.1 Imunoterapia .....                                 | 14        |
| 1.2 Eventos adversos imunomediados .....               | 24        |
| 1.3 Cardiotoxicidade .....                             | 24        |
| 1.3.1 Definição de cardiotoxicidade .....              | 25        |
| 1.3.2 Métodos de detecção .....                        | 25        |
| 1.3.2.1 Ecocardiograma .....                           | 25        |
| 1.3.2.2 Deformidade miocárdica ( <i>strain</i> ) ..... | 26        |
| 1.3.2.3 Trabalho miocárdico .....                      | 27        |
| 1.3.2.4 Biomarcadores .....                            | 28        |
| 1.3.3 Fatores de risco .....                           | 29        |
| 1.3.4 Cardiotoxicidade e imunoterapia .....            | 31        |
| <b>2. Racional do estudo</b> .....                     | <b>34</b> |
| <b>3. Objetivos</b> .....                              | <b>34</b> |
| 3.1 Objetivos primários .....                          | 34        |
| 3.2 Objetivos secundários .....                        | 34        |
| <b>4. Materiais e métodos</b> .....                    | <b>35</b> |
| 4.1 Desenho do estudo .....                            | 35        |
| 4.2 População do estudo .....                          | 37        |
| 4.2.1 Critérios de inclusão .....                      | 37        |
| 4.2.2 Critérios de exclusão .....                      | 37        |
| 4.3 Aspectos técnicos .....                            | 37        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 4.3.1     | Uso do ecocardiograma .....  | 37        |
| 4.3.2     | Uso do eletrocardiograma .....   | 41        |
| 4.3.3     | Coleta de biomarcadores .....  | 41        |
| 4.3.4     | Análise de placas coronarianas .....   | 41        |
| 4.4       | Considerações estatísticas.....  | 42        |
| <b>5.</b> | <b>Resultados .....</b>  | <b>42</b> |
| 5.1       | Alta incidência de disfunção cardíaca relacionada ao tratamento oncológico ..... | 42        |
| 5.2       | Achados do ecocardiograma .....  | 48        |
| 5.3       | Achados do ecocardiograma em pacientes com câncer de pulmão .....                | 52        |
| 5.4       | Achados exploratórios.....   | 56        |
| <b>6.</b> | <b>Discussão .....</b>   | <b>62</b> |
| <b>7.</b> | <b>Conclusão .....</b>   | <b>65</b> |
| <b>8.</b> | <b>Bibliografia .....</b>  | <b>68</b> |

## 1. Introdução

Doença cardiovascular e câncer são as principais causas de morte em todo o mundo e parecem estar interligadas tanto por fatores de risco em comum quanto a evidências crescentes que sugerem que sobreviventes de câncer tem maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares e pacientes com doenças cardiovasculares são mais propensos a desenvolver câncer. A segunda causa de morte em pacientes com câncer é cardiovascular.(1,2) Além disso, os avanços em detecção precoce e tratamento antineoplásico tiveram como consequência o aumento importante no número de sobreviventes de câncer, o que os torna mais sujeitos a complicações cardiovasculares tardias e ao desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares associadas ao envelhecimento.

Um dos tratamentos em evidência nos dias de hoje, e que a cada dia ganha maior importância é a imunoterapia, com maior importância ao uso dos inibidores de correceptores imunes, cujos impactos cardiovasculares ainda são pouco estudados e cuja melhor forma de prevenção e seguimento dos pacientes ainda é desconhecida, o que motiva a realização do presente estudo.

### 1.1 Imunoterapia

No último século, a base do tratamento oncológico considerava a eliminação direta das células neoplásicas, seja através de cirurgia, radioterapia ou terapia citotóxica. Apesar de o desenvolvimento de agentes antineoplásicos começar no início do século 20, seu uso direto no tratamento do câncer só teve papel após os anos 60. A alta capacidade de divisão celular das células neoplásicas comparadas às células normais faz com que elas sejam mais sensíveis a agentes que fisicamente ou quimicamente atacam o DNA e levam à morte celular, mas os tumores, com sua heterogeneidade estrutural e genética, com frequência perduram apesar do tratamento, levando o paciente a óbito. (3)

As neoplasias costumavam ser reconhecidas apenas como um agrupamento de células que passaram por processos oncogênicos. Atualmente, reconhece-se como uma estrutura complexa e dinâmica que envolve células tumorais e tecidos de inflamação, nutridos por vasos sanguíneos e envolto no que chamamos de estroma tumoral, que contém proteínas de matriz extracelular. Logo, todo o processo de carcinogênese é dinâmico e envolve não só as células tumorais, mas sua relação com seu microambiente. (3,4)

O conceito de imunovigilância foi introduzido por McFarlane e Lewis Thomas nos anos 50 e é descrito como um mecanismo fisiológico que protege o organismo contra surgimento de neoplasias. O sistema imunológico é capaz de reconhecer e eliminar células tumorais, utilizando os mesmos mecanismos de defesa que usa contra vírus e bactérias, por exemplo, através da imunidade inata e adaptativa, envolvendo linfócitos T CD4, CD8 e linfócitos B. Foi proposto que as neoplasias crescem até chegar a um equilíbrio com o sistema imunológico e que apenas tumores com potencial de se sobrepor à capacidade de defesa do sistema imunológico podem evoluir com crescimento local ou potencial de metástases à distância. (4)

Com o conhecimento sobre estas e outras alterações celulares e capacidades adquiridas no desenvolvimento de células tumorais, os chamados “Hallmarks of cancer”, novas classes de medicamentos foram desenvolvidas no sentido de combater essas vias que estão associadas ao sucesso no crescimento e disseminação do câncer no corpo humano. (5)

Uma das capacidades descritas é a evasão do sistema imunológico, mecanismos desenvolvidos por células tumorais que incluem a regulação negativa da exposição de antígenos tumorais ou exposição de moléculas que suprimem funções imunes contra o tumor. O microambiente tumoral pode promover ou inibir a invasão tumoral e a metástase. Ela muda durante o curso da doença, e a compreensão dessa interação dinâmica possibilita identificar novos fatores prognósticos terapêuticos e novos alvos terapêuticos em todas as fases da doença. (4)

Esta evasão do sistema imunológico envolve a ativação tumoral de mecanismos supressores imunológicos que naturalmente existe para garantir a homeostase imunológica. A Imunoterapia é um tipo de tratamento que envolve o sistema imunológico como ferramenta de combate ao câncer. Pode atuar estimulando as defesas naturais do organismo para combater de forma mais eficaz as células neoplásicas ou pode envolver a modificação em laboratório de moléculas envolvidas na resposta imunológica. (4)

Os tipos de imunoterapia existentes e aprovadas para uso são as citocinas (ex: Interleucinas em altas doses, Interferon), os imunomoduladores (ex: lenalidomida), as vacinas (ex: Bacilo de Calmette e Guérin), o uso de vírus oncolíticos, os Bloqueadores de Corredores Imunes (BCI), CAR-T cels e os anticorpos monoclonais. (4)

Os BCI atuam com o uso de anticorpos monoclonais cujo ligante está relacionado a mecanismos supressores do sistema imunológico, ou seja, sua atuação ocorre inibindo a ativação desses mecanismos e evitando a regulação negativa do sistema imunológico desenvolvida pelo tumor. São exemplos de ligantes mais conhecidos o receptor linfocitário *Cytotoxic T-lymphocyte*

associated protein 4 (CTLA-4), *Programmed Death 1* (PD-1) e *Lymphocyte-activation gene 3* (LAG-3) e seus ligantes, respectivamente, CD80 e CD86, PDL1 e PDL2, e moléculas do complexo principal de histocompatibilidade Classe II.(4)

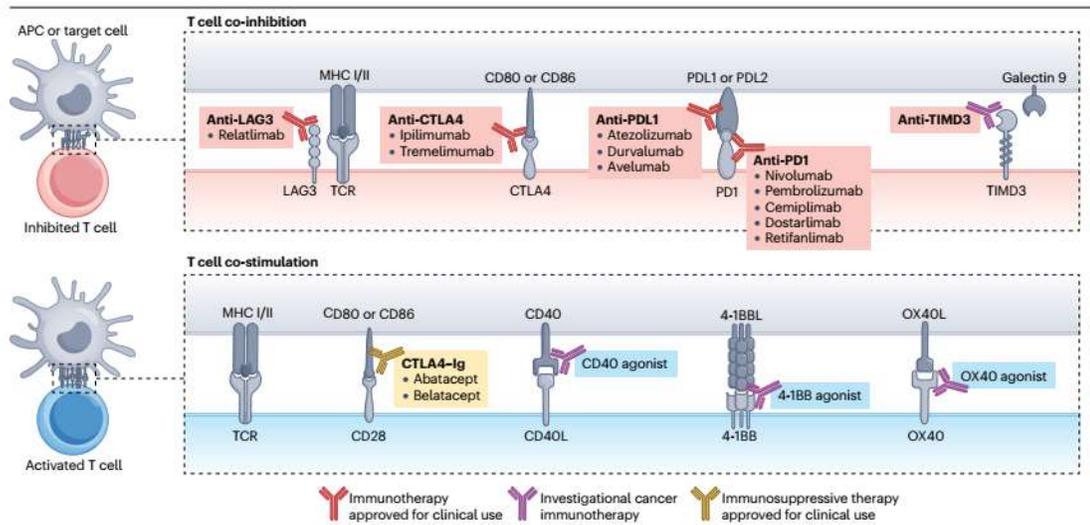


Figura 1. Mecanismos de ação dos BCI e seus ligantes (Gergely TG et al. Immune checkpoints in cardiac physiology and pathology: therapeutic targets for heart failure. Nat Rev Cardiol. 2024 Jan 26)

PD-1 é um receptor inibitório que se liga a PD-L1 e PD-L2, seus ligantes específicos expressos em várias células tumorais ou infectadas, mas também por células apresentadoras de antígeno presentes em focos inflamatórios. Estudos in vitro demonstraram que a atuação de PD-L1 expresso por células tumorais pode inibir sua lise por células *natural killer*, enquanto anticorpos anti PD-1, ao inativar sua ação, restauram a função das células *natural killer* e favorecem sua migração para o local do tumor. (4)

A importância do desenvolvimento desses tratamentos foi tamanha que rendeu a dois pesquisadores envolvidos no desenvolvimento de drogas anti CTLA-4 e anti PD-1, James P. Allison e Tasuku Honjo, o prêmio Nobel em medicina do ano de 2018. (6)

Durante os últimos anos, vários anticorpos bloqueando essas interações foram desenvolvidos e são atualmente empregados para o tratamento de tumores sólidos. Em 2020, o número de indicações subiu para mais de 50, com mais de 43,6% dos pacientes com câncer considerados elegíveis ao seu uso, expandindo seu uso para indicações como adjuvância e para pacientes com maior sobrevida prevista.(4)

Tabela 1. BCI aprovados em bula no Brasil - referência setembro/2024

| BCI  | Droga      | Indicações   | Linha de Tratamento                                    | Biomarcador                    | Combinação   | Ensaio Clínico  |
|------|------------|--|--|--------------------------------|--|---|
| PD-1 | Nivolumabe | Carcinoma de células escamosas de esôfago avançado ou metastático  | 1ª linha   | PD-L1 $\geq$ 1%                | <b>Ipilimumabe (anti-CTLA-4)</b>   | CheckMate-648 (Doki et al., 2022)   |
|      |            | CHC irresecável  | Após progressão em sorafenib                           | Nenhum                         | <b>Ipilimumabe (anti-CTLA-4)</b>   | CheckMate-040 (Yau et al., 2020)  |
|      |            | Mesotelioma pleural maligno  | 1ª linha   | Nenhum                         | <b>Ipilimumabe (anti-CTLA-4)</b>   | CheckMate-743 (Peters et al., 2022)   |
|      |            | Melanoma   | 1ª linha   | Nenhum                         | <b>Ipilimumabe (anti-CTLA-4)</b>   | NCT00094653, NCT00094653, CheckMate 067 (Larkin et al., 2019; Robert et al., 2011; Hodi et al., 2010) |
|      |            | CPNPC metastático ou recorrente  | 1ª linha   | sem EGFR ou ALK genômicos      | <b>Ipilimumabe (anti-CTLA-4)</b> + 2 ciclos de dupla terapia com platina | CheckMate 9LA (Paz-Ares et al., 2021)   |
|      |            | Carcinoma de células renais avançado   | 1ª linha   | intermediário ou de alto risco | <b>Ipilimumabe (anti-CTLA-4)</b>   | CheckMate 214 (Motzer et al., 2018)   |
|      |            | Câncer esofágico ou JEG Após cirurgia com doença patológica residual, que receberam terapia neoadjuvante | Adjuvante  | Nenhum                         | Monoterapia  | CHECKMATE-577 (Kelly et al., 2021)  |
|      |            | Câncer esofágico ou JEG  | 1ª linha   | Nenhum                         | Fluoropirimidina e terapia com platina (adenocarcinoma e escamoso)       | CheckMate-649 (Janjigian, Shitara, et al., 2021); CheckMate-648 (Doki et al., 2022)                   |
|      |            | Câncer gástrico ou JEG   | 2ª linha (após fluoropirimidina e terapia com platina) | Nenhum                         | Monoterapia  | ATTRACTION-3 (Kato et al., 2019)  |

|             |                   |   |   |                               |  |  |                                   |
|-------------|-------------------|---|---|-------------------------------|--|--|-----------------------------------|
|             |                   | Câncer gástrico ou JEG  | 1ª linha  | Nenhum                        | Fluoropirimidina e terapia com platina | CheckMate-649 (Janjigian, Shitara, et al., 2021)                         |                                   |
|             |                   | Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço                                    | 2ª linha  | Nenhum                        | Monoterapia                            | CheckMate-040 (Yau et al., 2020)   |                                   |
|             |                   | Mesotelioma pleural malign  | 1ª linha  | Nenhum                        | Ipilimumab                             | CheckMate-743 (Peters et al., 2022)                                      |                                   |
| <b>PD-1</b> | <b>Nivolumabe</b> | Melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática após ressecção completa | Adjuvante   | Nenhum                        | Monoterapia                            | CheckMate-238 (Weber, et al., 2017)                                      |                                   |
|             |                   | Melanoma  | 1ª linha  | Nenhum                        | Monoterapia                            | Checkmate 037 (Larkin et al., 2017)                                      |                                   |
|             |                   | CNPC ≥ 4cm ou N+  | Neoadjuvante  | Nenhum                        | Terapia com platina                    | CheckMate 816 (Forde et al., 2022)                                       |                                   |
|             |                   | CPNPC   | 2ª linha  | Nenhum                        | Monoterapia                            | CheckMate 057 (Borghaei et al., 2015)                                    |                                   |
|             |                   | Carcinoma de células renais   | 1ª linha  | Nenhum                        | Cabozantinibe                          | CheckMate 9ER (Choueiri, Powles, et al., 2021)                           |                                   |
|             |                   | Carcinoma de células renais   | 2ª linha após terapia antiangiogênica                               | Nenhum                        | Monoterapia                            | CheckMate 025 (Motzer et al., 2015)                                      |                                   |
|             |                   | Carcinoma de células transicionais - urotelial  | 1ª linha  | Nenhum                        | Cisplatina e Gemcitabina               | Heijden MS et al., 2023  |                                   |
|             |                   | Carcinoma de células transicionais – urotelial  | 2ª linha após progressão a platina                                  | Nenhum                        | Monoterapia                            | CheckMate 275 (Sharma et al., 2017)                                      |                                   |
|             |                   | <b>Pembrolizumabe</b>   | Câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco     | Neoadjuvante, então adjuvante | PD-L1 PPC ≥10 (IHQ pharmDx)            | Terapia com platina na fase neoadjuvante e monoterapia em fase adjuvante | KEYNOTE-522 (Schmid et al., 2020) |
|             |                   |   | Câncer de mama triplo negativo localmente recorrente ou metastático | 1ª linha                      | PD-L1 PPC ≥10 (IHQ pharmDx)            | Quimioterapia  | KEYNOTE-355 (Cortes et al., 2022) |

|             |                       |   |   |  |  |   |
|-------------|-----------------------|---|---|--|--|---|
|             |                       | Câncer cervical persistente, recorrente ou metastático                                | 1ª linha  | PD-L1 PPC $\geq 1$ (IHQ 22C3)  | Terapia com platina $\pm$ bevacizumab    | KEYNOTE-826 (Colombo et al., 2021)  |
|             |                       | Câncer cervical localmente avançado   | Definitivo  | Nenhum   | Quimiorradioterapia                      | KEYNOTE-A18 (Lorusso et al., 2024)  |
|             |                       | Carcinoma de células escamosas de pele recorrente, metastático ou localmente avançado | 1ª linha  | Nenhum   | Monoterapia                              | KEYNOTE-629 (Hughes et al., 2021)   |
|             |                       | Carcinoma endometrial avançado  | Após terapia sistêmica (em qualquer configuração), não sendo candidatas a cirurgia curativa ou radioterapia | Nenhum   | Lenvatinib                               | Ensaio Clínico 309/KEYNOTE-775 (Makker et al., 2022)  |
| <b>PD-1</b> | <b>Pembrolizumabe</b> | Carcinoma endometrial avançado  | Após terapia sistêmica (em qualquer configuração), não sendo candidatas a cirurgia curativa ou radioterapia | Enzimas de reparo de DNA deficientes ou instabilidade de microssatélites | Monoterapia                              | KEYNOTE-028, KEYNOTE-158, KGOG1041 (Choi et al., 2020; Frenel et al., 2017; Marabelle et al., 2020) |
|             |                       | Câncer esofágico JEG localmente avançado ou metastático                               | 1ª linha, não sendo candidata à ressecção cirúrgica ou CRT  | PD-L1 PPC $\geq 10$ (IHQ 22C3)   | Terapia com platina e fluoropirimidina   | KEYNOTE-590 (Sun et al., 2021)  |
|             |                       | Câncer esofágico ou JEG localmente avançado ou metastático                            | 2ª ou mais linhas   | PD-L1 PPC $\geq 10$ (IHQ 22C3)   | Monoterapia                              | KEYNOTE 181 (Kojima et al., 2020)   |
|             |                       | Câncer gástrico ou JEG localmente   | 1ª linha  | Histologia escamosa com PD-L1  | Trastuzumab e fluoropirimidina e platina | KEYNOTE-811 (Janjigian et al., 2023)  |

|             |                       |  |   |  |                                       |  |
|-------------|-----------------------|--|---|--|---------------------------------------|--|
|             |                       | avançado ou metastático  |   | PPC ≥1 (IHQ 22C3)  |                                       |  |
|             |                       | Câncer gástrico ou JEG localmente avançado ou metastático                                      | 3ª ou mais linhas   | PD-L1 PPC ≥1 (IHQ 22C3)  | Monoterapia                           | KEYNOTE-059 (Fuchs et al., 2018)   |
|             |                       | Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático                   | 1ª linha  | Nenhum se terapia combinada ou PD-L1 PPC ≥1 (IHQ 22C3) se monoterapia    | Platina e fluorouracil ou monoterapia | KEYNOTE-048 (Burtneß et al., 2019)   |
|             |                       | Melanoma em estágio IIB, IIC ou III após ressecção completa                                    |   | Nenhum   | Monoterapia                           | KEYNOTE-716 e KEYNOTE-054 (Eggermont et al., 2021; Luke et al., 2022)                          |
|             |                       | Melanoma irresssecável ou metastático  | Qualquer linha  | Nenhum   | Monoterapia                           | KEYNOTE-001 e KEYNOTE-006 (Hamid et al., 2019; Robert, Schachter, et al., 2015)                |
|             |                       | Tumores sólidos  | Após tratamento prévio, sem tratamento alternativo satisfatório | MSI-H ou dMMR (PCR ou IHQ) ou TMB-H ≥10 mut/Mb (Foundation One CDx)      | Monoterapia                           | KEYNOTE-158 (Marabelle et al., 2020), KEYNOTE-164 (Le et al., 2020), KEYNOTE-051 (NCT02332668) |
| <b>PD-1</b> | <b>Pembrolizumabe</b> | Câncer colorretal irresssecável ou metastático   | 1ª linha ou subsequentes  | Enzimas de reparo de DNA deficientes ou instabilidade de microssatélites | Monoterapia                           | KEYNOTE-177 (Thierry André et al., 2020)   |
|             |                       | CPNPC em estágio III (que não são candidatos a cirurgia ou quimiorradioterapia) ou metastático | 1ª linha  | PD-L1 PPC ≥1% (IHQ 22C3), sem EGFR ou ALK                                | Monoterapia                           | KEYNOTE-042 (T. S. K. Mok et al., 2019)  |

|             |                       |   |  |   |   |  |
|-------------|-----------------------|---|--|---|---|--|
|             |                       | CPNPC metastático (adenocarcinoma sem EGFR ou ALK genômicos ou CEC)               | Pemetrexed e terapia com platina   | Nenhum  | Pemetrexed ou Paclitaxel e terapia com platina                                    | KEYNOTE-189 (Gandhi et al., 2018)<br>KEYNOTE-407 (Paz-Ares et al., 2018) |
|             |                       | CPNPC metastático   | 2ª ou mais linhas  | PD-L1 PPC ≥1% (IHQ 22C3)                                | Monoterapia   | KEYNOTE-010 (Herbst et al., 2016)  |
|             |                       | CPNPC em estágio II ou IIIA (8º AJCC)   | Adjuvante, após ressecção e terapia com platina  | Nenhum  | Monoterapia   | PEARLS/KEYNOTE-091 (O'Brien et al., 2022)                                |
|             |                       | CPNPC II – IIIB (8º AJCC)   | Neoadjuvante   | Nenhum  | Em combinação com quimioterapia pre-operatória e em monoterapia em pós-operatório | KEYNOTE-671 (Wakelee et al., 2023)                                       |
|             |                       | Carcinoma de células renais avançado  | Nenhum   | Axitinib ou lenvatinib                                  | Monoterapia   | KEYNOTE-426 e CLEAR (Rini et al., 2019; Makker et al., 2022)             |
|             |                       | Carcinoma de células renais avançado  | Adjuvante  | Nenhum  | Monoterapia   | KEYNOTE-564 (Choueiri, Tomczak, et al., 2021)                            |
|             |                       | Carcinoma de células transicionais – urotelial não músculo invasivo               | Resistente a terapia com BCG, com CIS, com ou sem tumores papilares, inelegíveis a cisplatina. | Nenhum  | Monoterapia   | KEYNOTE-057 (Balar et al., 2021)   |
| <b>PD-1</b> | <b>Pembrolizumabe</b> | Carcinoma de células transicionais – urotelial localmente avançado ou metastático | 1ª linha; Não sendo elegível para terapia com platina; ou 2ª linha após terapia com platina    | PD-L1 com PD-L1 PPC ≥10 (IHQ 22C3) em caso de 1ª linha. | Monoterapia   | KEYNOTE-045 e KEYNOTE-052 (Balar et al., 2017; Bellmunt et al., 2017)    |

|              |   |  |   |  |   |  |
|--------------|---|--|---|--|---|--|
|              |   | Carcinoma de células transicionais – urotelial localmente avançado ou metastático  | 1ª linha; Não sendo elegível para terapia com platina | Nenhum                                 | Enfortumab vedotin                      | EV-103/KEYNOTE-869   |
|              | <b>Cemiplimabe</b>  | Carcinoma de células escamosas de pele recorrente, metastático ou localmente avançado  | 1ª linha  | Nenhum                                 | Monoterapia                             | Migden et al., 2020  |
| <b>PD-L1</b> | <b>Durvalumabe</b>  | CHC irresecável  | 1ª linha  | Nenhum                                 | Tremelimumabe                           | HIMALAYA (Abou-Alfa et al., 2022)  |
|              |   | CPNPC metastático  | 1ª linha  | Sem EGFR ou ALK genômicos              | Tremelimumabe e terapia com platina     | POSEIDON (Johnson et al., 2023)  |
|              |   | CPNPC irresecável sem progressão a quimiorradioterapia   | Adjuvante   | Nenhum                                 | Monoterapia                             | PACIFIC (Scott J. Antonia et al., 2017)  |
|              |   | CPPC em estágio extenso  | Nenhum  | Etoposide e carboplatina ou cisplatina | Monoterapia                             | CASPIAN (Paz-Ares et al., 2019)  |
|              |   | Câncer de vias biliares localmente avançado ou metastático   | 1ª linha  | Nenhum                                 | Gemcitabina e cisplatina                | TOPAZ-1 (Oh et al., 2022)  |
|              |   | Carcinoma endometrial avançado   | 1ª linha  | Nenhum                                 | Carboplatina e Paclitaxel               | DUO-E (Shannon N Westin et al., 2023)  |
|              |   | <b>Avelumabe</b>   | Carcinoma de células de Merkel metastático            | Qualquer linha                         | Nenhum                                  | Monoterapia  |
|              | Carcinoma de células renais avançado  | 1ª linha   | Nenhum  | Axitinibe                              | JAVELIN Renal 101 (Motzer et al., 2019) |  |
|              | Carcinoma de células transicionais – urotelial localmente avançado ou metastático | Manutenção após 1ª linha de quimioterapia contendo platina; após progressão da quimioterapia com platina (dentro de 12 meses, se |   | Nenhum                                 | Monoterapia                             | JAVELIN Bladder 100 e JAVELIN Tumor Sólido (Powles et al., 2020; Patel et al., 2018) |

|   |                      |                                      |   |   |  |                                    |
|---|----------------------|--------------------------------------|---|---|--|------------------------------------|
|   |                      |                                      | for neoadjuvant e ou adjuvante)                 |   |  |                                    |
| <b>PD-L1</b>  | <b>Atezolizumabe</b> | Carcinoma hepatocelular irresecável  | Sem terapia sistêmica previa                    | Nenhum  | Bevacizumab                            | IMbrave150 (Finn et al., 2020)     |
|   |                      | CPNPC em estágio II-III A            | Adjuvante, após ressecção e terapia com platina | PD-L1 $\geq 1\%$ nas células tumorais (VENTAN A SP263)  | Monoterapia                            | IMpower010 (Felip et al., 2021)    |
|   |                      | CPNPC metastático                    | 1ª linha  | PD-L1 tumorais $\geq 50\%$ , células imunes $\geq 10\%$ (VENTAN A SP142), sem EGFR ou ALK genômicos | Monoterapia                            | IMpower110 (Herbst et al., 2020)   |
|   |                      | CPNPC metastático                    | 1ª linha  | Admitia EGFR mutado ou ALK positivos  | Bevacizumab, paclitaxel e carboplatina | IMpower150 (Socinski et al., 2018) |
|   |                      | CPNPC metastático                    | 1ª linha  | sem EGFR ou ALK genômicos   | Monoterapia                            | IMpower130 (West et al., 2019)     |
|   |                      | CPNPC metastático                    | 2ª linha  | Nenhum  | Monoterapia                            | OAK (Rittmeyer et al., 2017)       |
|   |                      | CPPC em estágio extenso              | 1ª linha  | Nenhum  | Carboplatina e etoposide               | IMpower133 (Horn et al., 2018)     |
|   |                      | Neoplasia de mama                    | 1ª linha  | Receptor hormonal negativo, HER2 negativo e PD-L1 $\geq 1\%$  | Nab-paclitaxel                         | Peter Schmid et al., 2018          |
| <b>LA G-3</b>   | <b>Relatlimabe</b>   | Melanoma irressecável ou metastático | 1ª linha  | Nenhum  | <b>Nivolumabe</b>                      | Tawbi et al., 2022                 |
| <p>CHC – carcinoma hepatocelular; CPNPC – carcinoma pulmonar de não-pequenas células; CPPC – carcinoma pulmonar de pequenas células; IHQ – Imunohistoquímica; JEG – Junção gastroesofágica; PPC - pontuação positiva combinada;</p> |                      |                                      |   |   |  |                                    |

## 1.2 Eventos Adversos Imunomediados (EAim)

O uso de drogas imunomoduladoras está associado a um espectro de doenças relacionadas ao sistema imunológico. Eventos adversos imunomediados estão associados à hiperativação do sistema imunológico e à redução da inibição da resposta imune promovido por essas medicações.

Entre os pacientes que receberam terapia anti-CTLA4, os eventos mais comuns foram diarreia, colite, fadiga, prurido, erupção cutânea e endocrinopatias. Para pacientes tratados com anti PD-1, os eventos mais comuns incluem fadiga, erupção cutânea, diarreia, prurido, artralgia e constipação. A incidência de qualquer grau EAim pode variar de 15 a 90% e eventos graves que requerem imunossupressão ou retirada da medicação pode variar de 0,5-13% de acordo com estudos em monoterapia, chegando a 54% de eventos graus 3 e 4 em estudos com combinação de anti CTLA-4 e anti-PD1. Os eventos graves da combinação mais comuns foram colite (17%), diarreia (11%) e níveis elevados de alanina aminotransferase (11%). (7)

Já existem diretrizes para acompanhamento de tratamento da maior parte das toxicidades mais comuns, promovido pela Sociedade americana de oncologia e Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, com atualizações periódicas. (7-9)

## 1.3 Cardiotoxicidade

A primeira descrição de cardiotoxicidade (CT) relacionada a tratamento antineoplásico se deu em 1967, em decorrência do uso de antraciclínas. (10) Após este período, foi identificada a toxicidade dose-dependente desta classe de medicamentos e seu potencial dano irreversível. Desde então, existe o reconhecimento do potencial dano de classes de drogas antineoplásicas e recomendações acerca do seguimento e tratamento dos pacientes em tratamento, como o caso das antraciclínas e anti-HER2. (8)

Com o desenvolvimento de novas classes de tratamento e a descrição de incidência de diferentes eventos adversos cardiovasculares associados ao seu uso, além do desafio de realizar tratamentos em pacientes com fatores de risco e doenças cardiovasculares preexistentes, faz-se necessário o conhecimento da fisiopatologia do dano cardiovascular, dos fatores de risco para desenvolvimento desses eventos, do acompanhamento ideal, das formas possíveis de prevenção e tratamento dos eventos. O reconhecimento precoce de CT possibilita reduzir o dano cardíaco

e desenvolvimento de eventos cardiovasculares e, ao mesmo tempo, minimizar a interferência nos regimes antineoplásicos ideais.

### 1.3.1 Definição de Cardiotoxicidade

É a presença de alteração cardiovascular nova durante e após o tratamento, de natureza clínica e/ou alterações em biomarcadores e/ou exame de imagem cardiovascular, tendo sido excluídas outras etiologias. (8)

A ecocardiografia é o método de escolha para detectar disfunção miocárdica relacionada ao tratamento do câncer. A ecocardiografia 3D é o melhor método ecocardiográfico para medir a FEVE no paciente com câncer. Quando indisponível ou na presença de limitação, o método bidimensional (2D) de Simpson é recomendado (I, A). Utilizaremos as definições recomendadas pelas Diretrizes Brasileiras em Cardio-oncologia, de 2020 e Sociedade Europeia de Cardiologia, de 2022, a seguir: (8,11)

- Disfunção ventricular relacionada à terapia do câncer é definida como uma redução  $\geq 10\%$  na FEVE para um valor abaixo do limite inferior da normalidade (FEVE  $< 50\%$ ).
- CT subclínica é definida pela elevação de troponina para valores acima de 0,30 ng/ml ou redução no SLG relativa  $\geq 15\%$ , sendo este considerado um marcador precoce de disfunção ventricular.

### 1.3.2 Métodos de Detecção

#### 1.3.2.1 Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico (ECO) é uma modalidade de imagem amplamente disponível, reprodutível e não invasiva para avaliação quantitativa e qualitativa da anatomia e função cardíaca. Ele é recomendado como estratégia de acompanhamento para todos os pacientes assintomáticos com risco cardiovascular elevado. Comparado a outros métodos de imagem, ele é mais acessível, menos custoso e com raras limitações e sem impactos à saúde (ex: radiação ionizante). Em estudos clínicos com terapias anti-HER2 para câncer de mama, a periodicidade realizada era a cada 3 meses. Porém, evidências são escassas sobre a periodicidade ideal desses exames e se é possível reduzir esta frequência em pacientes de menor risco, considerando risco x benefício da interrupção de tratamento quando detectado reduções assintomáticas na FEVE durante tratamento com essa classe. (12)

Até o momento, o ecocardiograma faz parte da rotina dos pacientes oncológicos submetidos a altas doses de antraciclina ou a terapias anti-HER2. Para as demais classes de drogas, a decisão será norteada pela fisiopatologia da toxicidade da droga, pelo perfil de risco do paciente e pela presença de suspeita clínica. Apesar de grandes estudos terem reportado o valor da FEVE pós antraciclina em prever eventos adversos cardiovasculares, não há consenso em como se deve acompanhar os pacientes sobreviventes a longo prazo.

A FEVE tem sido o parâmetro mais utilizado para avaliar função cardíaca em pacientes durante e após terapia cardiotóxica, com a maior parte das definições de eventos adversos baseada em medida de declínio deste parâmetro em comparação às medidas de base pré-tratamento. Há estudo demonstrando que alterações precoces em na mecânica do VE e acoplamento ventrículo-arterial foram associados a alterações de FEVE e sintomas de insuficiência cardíaca (IC) tardiamente ao uso de antraciclina ou trastuzumabe. (13) Anormalidades na função diastólica podem, assim como alterações nos índices diastólicos, como velocidade mitral E, relação E/A, fluxo de veia pulmonar, tempo de relaxamento isovolumétrico e velocidade tecidual ao doppler, tendo sido descritas algumas horas após administração dos quimioterápicos. (14)

### 1.3.2.2 Deformidade Miocárdica (*Strain*)

Apesar da FEVE ser fortemente conhecido como um preditor de eventos cardiovasculares na população em geral, ela possui baixa sensibilidade em detectar eventos subclínicos, causado pelo dano precoce aos miócitos. A avaliação da deformação miocárdica tem se mostrado um marcador mais sensível de detecção precoce das alterações na função miocárdica. Entre os índices de deformidade, o *Strain* Longitudinal Global (SLG) tem emergido como uma medida acurada e reprodutível. O *Strain* Circunferencial Global também pode ser preditor de CT, porém em desuso. Além de ter se mostrado superior que a FEVE em prever mortalidade na população geral, SLG se mostrou preditor de redução de FEVE em um estudo realizado com pacientes em uso de trastuzumabe.(15)

O limiar proposto para identificação de CT subclínica é uma queda maior que 15% no *strain* global longitudinal. (16) Outros limiares também têm sido considerados, como a queda de 12% como ponto de corte para início de terapia cardioprotetora no estudo SUCCOUR (17) Porém, seu papel em novas terapias antineoplásicas ainda é incerto.

### 1.3.2.3 Trabalho Miocárdico (MW)

O MW é uma ferramenta alternativa para o estudo da função sistólica miocárdica do VE. É considerado como um avanço do *strain* miocárdico, permitindo investigar o desempenho do VE também em casos de alterações na pós-carga que poderiam alterar o resultado. Ao contrário do SLG, embora apresente menor dependência da carga em comparação a FEVE, mas ainda vulnerável, o MW é menos influenciado pelas condições de sobrecarga pois incorpora tanto a deformação quanto a carga em sua análise. (18)

A avaliação de MW foi calculada, inicialmente, usando medidas de pressão invasivas, o que limitou seu uso na prática clínica. Recentemente, através de um novo software, foi demonstrado que as alças de deformação de pressão podem estimar o desempenho do VE de maneira não invasiva, derivando curvas de pressão do VE de dados de PA braquial adquiridos de forma não invasiva. (19)

Ao considerar a condição de carga do ventrículo esquerdo, a análise proporciona uma forma mais eficaz de avaliar o desempenho do miocárdio. Essa abordagem facilita a medição da capacidade contrátil do miocárdio, tanto de forma global quanto regional, oferecendo informações sobre sua energética e consumo de oxigênio. Essa avaliação detalhada possibilita a identificação de disfunção miocárdica subclínica. (20) Seu papel tem sido amplamente avaliado em diversas cardiopatias, conforme demonstrado na figura 2.

MW parece ter um papel promissor no acompanhamento de pacientes em risco de CT e seus índices podem ser úteis para avaliar o impacto do tratamento antineoplásico na função de VE. Estudos são necessários para avaliar seu papel em conjunto com SLG e marcadores bioquímicos. (18)

Recentemente foram publicados dados sobre um estudo caso-controle que avaliou a variação do trabalho miocárdico em pacientes portadores de neoplasia assintomáticas mas de risco para disfunção cardíaca associada a tratamento antineoplásico (uso de doxorubicina associado a um ou mais fatores de risco, como o uso sequencial de trastuzumabe ou inibidores de tirosina quinase, ou uso de antraciclina  $> 450\text{g/m}^2$ , ou risco pessoal para disfunção cardíaca), onde foi demonstrado a habilidade do uso do trabalho miocárdico e da deformidade miocárdica em identificar o declínio da função sistólica induzida pela elevação da pressão sanguínea na ausência de preenchimento de critérios clássicos de CT, podendo ter futura importância na identificação e manejo de pacientes. (21)

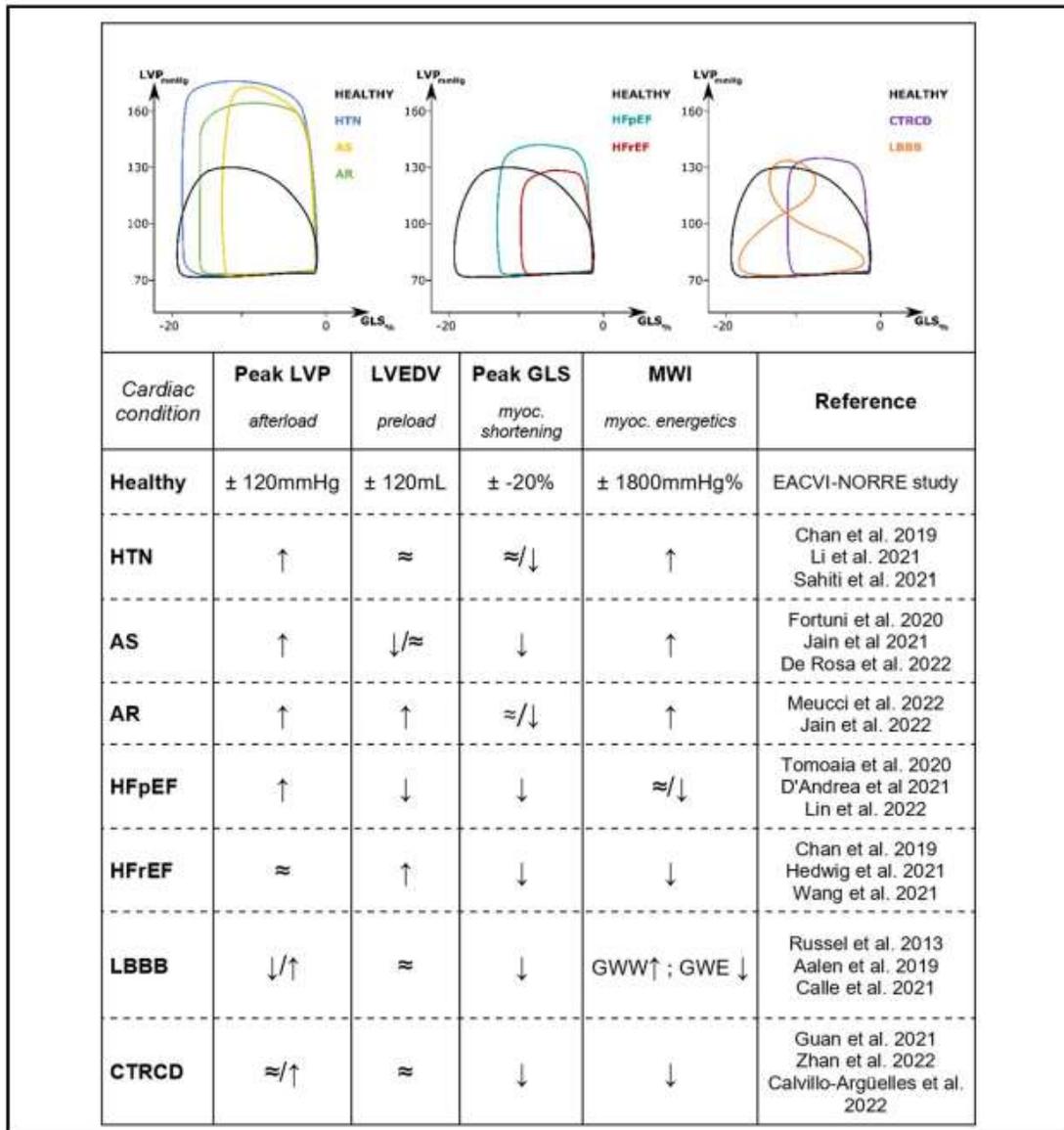


Figura 2. Trabalho miocárdico - normalidade e doenças (20)

### 1.3.2.4 Biomarcadores

A troponina cardíaca I e T são biomarcadores específicos e sensíveis de lesão miocárdica, pois formam um complexo que regula a interação actina-miosina durante a contração do músculo cardíaco. Sua liberação na corrente sanguínea está associada ao dano da musculatura miocárdica. Estudos demonstraram que elevação de troponinas pôde predizer de forma acurada a queda de FEVE em pacientes submetidos a quimioterapia de altas doses. (22)

A alta sensibilidade do método não é acompanhado de boa especificidade, com múltiplas causas não relacionadas com o aumento deste biomarcador. Não há também estudos que avaliem o custo-benefício da dosagem deste marcador para rastrear CT. Não é considerado suficiente para interromper o tratamento, mas norteia a atenção acerca de vigilância maior com uso de outros métodos e avaliação sobre início de terapias cardioprotetoras. (18)

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um hormônio natriurético inicialmente identificado no cérebro, mas liberado principalmente pelo coração, particularmente pelos ventrículos. A clivagem do pro-hormônio proBNP produz BNP de 32 aminoácidos biologicamente ativo, bem como pro-BNP N-terminal de 76 aminoácidos biologicamente inerte (NT-proBNP). Tanto BNP como NT-proBNP podem ser medidos na circulação e estão relacionados com a insuficiência cardíaca já que podem estimar as pressões de enchimento intracardíaco e o estresse diastólico final da parede cardíaca. (18) A elevação desses marcadores foi associada a queda de FEVE durante tratamento com antraciclina (23) e níveis elevados pré-tratamento podem auxiliar na identificação de pacientes de risco, mas seu uso na detecção precoce de CT ainda é questionável.

O uso de outras modalidades como ECO com estresse e Ressonância Magnética Cardíaca demonstraram papel, mas sua aplicabilidade da prática clínica é menor do que as acima descritas. (18)

### 1.3.3 Fatores de risco

Exposição a altas doses de antracíclicos (ex:  $\geq 250\text{mg/m}^2$  de doxorubicina), Radioterapia em alta dose ( $\geq 30\text{Gy}$ ) ou a combinação de antracíclicos em doses menores e radioterapia em doses menores, assim como a presença de mais de 2 fatores de risco cardiovasculares, idade  $\geq 60$  anos e função cardíaca comprometida ou “normal-baixa” ao início do tratamento (FEVE 50-54%, infarto agudo do miocárdio – IAM - prévio ou doença valvar cardíaca em grau moderado) são reconhecimentos como marcadores de elevado risco para CT). (24) A lesão induzida pela radioterapia pode afetar o músculo cardíaco, as válvulas, o pericárdio, as coronárias e o sistema de condução, podendo ser diagnosticada 10 a 15 anos após a radioterapia. (8)

Aterosclerose coronariana é uma das doenças cardiovasculares mais comuns. Inflamação crônica é fator de risco para desenvolvimento tanto de aterosclerose como de câncer. Um estudo japonês publicado em março deste ano avaliou a incidência de CT em qualquer grau em um grupo de pacientes com câncer de pulmão em uso de imunoterapia. Foi demonstrado como

fatores de risco para o desenvolvimento de CT a presença de doença coronariana de base, histórico de internação por insuficiência cardíaca e o alcance de controle de doença com a terapia instituída. (25)

Quando avaliamos especificamente os fatores de risco associados a CT induzidos pelo uso de BCI, não há grandes estudos epidemiológicos, mas considerando dados de reporte de casos, pequenos estudos epidemiológicos e metanálises, alguns fatores foram considerados prováveis e outros controversos (FIG2). (26)

Como fatores mais prováveis temos a dupla imunoterapia, que agrega em gravidade e mortalidade, pacientes de alto risco cardiovascular de base, se combinado com outra terapia sabidamente cardiotoxica (ex: inibidores VEGF), se presença de doença auto-imune de base ou diabetes. Entre os controversos estariam idosos acima de 80 anos, sexo masculino, tabagismo, potenciais tratamentos cardiotoxicos prévios, se o tumor exibe antígenos também presentes no coração e alguns polimorfismos dos alvos imunes. (26–30)

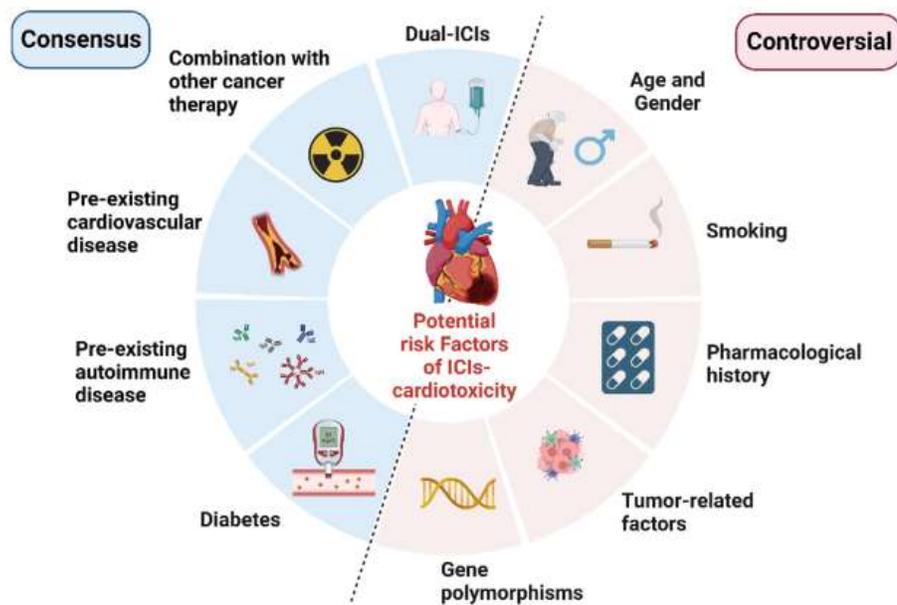


Figura 3. Potenciais fatores de risco para CT - He Y, Yu H, Dai S, He M, Ma L, Xu Z, et al. Immune checkpoint inhibitors break whose heart? Perspectives from cardio-immuno-oncology. Genes and Diseases. KeAi Communications Co.; 2023. (26)

### 1.3.4 Cardiotoxicidade e Imunoterapia

A CT relacionada ao tratamento com BCI pode ser dividida em duas categorias: Os efeitos adversos inflamatórios (miocardite, pericardite e vasculite) e a toxicidade cardiovascular não inflamatória (síndrome Takotsubo-like, disfunção ventricular assintomática não inflamatória e arritmias). (8) Quando inflamatória, apesar de rara, a maior parte dos casos relatados é grave, com alta mortalidade. Os EAim ocorrem normalmente após a primeira ou segunda dose dos BCIs, mas há relatos esporádicos de eventos cardiovasculares até 32 semanas após o tratamento.

Uma metanálise demonstrou aumento de risco tanto para eventos adversos cardiovasculares quanto cerebrovasculares, incluindo miocardite, doenças pericárdicas, insuficiência cardíaca, dislipidemia, infarto do miocárdico e isquemia cerebral. Nesta metanálise, a incidência de disfunção cardíaca foi maior que a miocardite (8,7x3,2 casos/1000 pacientes).(31) Há impressão de que disfunção cardíaca

**Tabela 2. Toxicidade cardíaca associada a BCI**

| <b>Condição</b>                 | <b>Classificação / Critérios</b>  |
|---------------------------------|---|
| <b>CT Sintomática (IC)</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Muito grave:</b> IC grave exigindo suporte inotrópico, suporte circulatório mecânico ou consideração de transplante.</li> <li>- <b>Grave:</b> Hospitalização por IC.</li> <li>- <b>Moderada:</b> Necessidade de intensificação ambulatorial da terapia diurética e da terapia para IC.</li> <li>- <b>Leve:</b> Sintomas leves de IC, sem necessidade de intensificação da terapia.</li> </ul>   |
| <b>CT Assintomática</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Grave:</b> Nova redução da FEVE para &lt;40%.</li> <li>- <b>Moderada:</b> Nova redução da FEVE de <math>\geq 10</math> pontos percentuais para uma FEVE de 40-49% OU nova redução da FEVE de &lt;10 pontos percentuais para uma FEVE de 40-49% E: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nova queda relativa no SLG de &gt;15% em relação ao valor basal; OU</li> <li>• Novo aumento nos biomarcadores cardíacos.</li> </ul> </li> <li>- <b>Leve:</b> FEVE <math>\geq 50\%</math> E nova queda relativa no SLG de &gt;15% em relação ao valor basal E/OU novo aumento nos biomarcadores cardíacos.</li> </ul>   |
| <b>Miocardite (diagnóstico)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Diagnóstico histopatológico:</b> Infiltrados celulares inflamatórios multifocais com perda evidente de cardiomiócitos à microscopia óptica.</li> <li>- <b>Diagnóstico clínico:</b> Elevação da cTn (nova ou mudança significativa em relação ao valor basal) com 1 critério maior ou 2 critérios menores, após exclusão de síndrome coronariana aguda (SCA) e miocardite infecciosa aguda com base em suspeita clínica. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critério maior: Ressonância diagnóstica para miocardite aguda (critérios de Lake Louise modificados).</li> <li>• Critérios menores: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome clínica (fadiga, mialgias, dor no peito, diplopia, ptose, falta de ar, ortopneia, edema de membros inferiores, palpitações, tontura/desmaio, fraqueza muscular, choque cardiogênico).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>Arritmia ventricular (incluindo parada cardíaca) e/ou nova doença do sistema de condução.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Queda da função sistólica do ventrículo esquerdo, com ou sem anormalidades de movimento regional da parede em padrão não-Takotsubo.</li> <li>- Outros eventos adversos relacionados à imunidade, particularmente miosite, miopatia, miastenia grave.</li> <li>- Ressonância sugestiva.</li> </ul>  |
| <b>Gravidade da miocardite</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Fulminante:</b> Instabilidade hemodinâmica, IC exigindo ventilação não invasiva ou invasiva, bloqueio cardíaco completo ou de alto grau e/ou arritmia ventricular significativa.</li> <li>- <b>Não-fulminante:</b> Pacientes sintomáticos, mas hemodinamicamente e eletricamente estáveis. Os pacientes podem ter redução da FEVE, mas sem características de doença grave.</li> <li>- <b>Refratária aos esteroides:</b> Miocardite não resolutiva ou piorando (piora clínica ou elevação persistente da troponina após exclusão de outras etiologias) apesar do uso de metilprednisolona em alta dose.</li> </ul> |
| <b>Recuperação da miocardite</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Recuperação completa:</b> Resolução total dos sintomas agudos, normalização dos biomarcadores e recuperação da FEVE após descontinuação da imunossupressão. Ressonância pode ainda mostrar LGE ou T1 elevado devido à fibrose, mas sugestão de edema agudo deve estar ausente.</li> <li>- <b>Em recuperação:</b> Melhora dos sintomas clínicos, sinais, biomarcadores e parâmetros de imagem, mas ainda não normalizados, enquanto em doses decrescentes de imunossupressão.</li> </ul>  |
| <b>Toxicidade vascular</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Assintomática:</b> Doença Arterial Coronariana, vasoreatividade coronariana, doença arterial carotídea, Doença Arterial Periférica (DAOP), trombose venosa, trombose arterial.</li> <li>- <b>Sintomática:</b> Acidente Vascular Cerebral, DAOP, Ataque isquêmico transitório, Infarto do miocárdio, Trombose venosa, SCA, Trombose arterial, angina vasoespástica, angina microvascular, fenômeno de raynaud</li> </ul>  |
| <b>Hipertensão arterial</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Limite de Tratamento para Hipertensão:</b><br/>Em pacientes com alto risco cardiovascular: <math>\geq 130</math> mmHg sistólica e/ou <math>\geq 80</math> mmHg diastólica<br/>Caso contrário: <math>\geq 140</math> mmHg sistólica e/ou <math>\geq 90</math> mmHg diastólica</li> <li>- <b>Limite de Suspensão da Terapia Oncológica:</b> <math>\geq 180</math> mmHg sistólica e/ou <math>\geq 110</math> mmHg diastólica</li> </ul>   |
| <b>Emergência hipertensiva</b>   | <p>Elevação muito alta da pressão arterial associada a dano agudo aos órgãos mediado por hipertensão (coração, retina, cérebro, rins e grandes artérias), exigindo redução imediata da pressão arterial para limitar a extensão ou promover a regressão do dano aos órgãos-alvo.</p>   |
| <b>Arritmia</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolongamento do QT: QTcF prolongado <math>&gt; 500</math> ms</li> <li>- Bradicardia</li> <li>- Taquicardia Supraventricular</li> <li>- Arritmias Ventriculares</li> <li>- FA</li> </ul>  |
| <p>Adaptado de 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)(11)</p> |  |

## Miocardite

Uma forma de CT relacionada a imunoterapia é a miocardite. Trata-se de uma doença inflamatória do músculo cardíaco, geralmente grave e associado a altas taxas de mortalidade, chegando a 40% dos casos. Apesar de um evento raro, com incidência de 0,06% em análise de

segurança com o uso do nivolumabe e 0,27% com o uso de imunoterapia combinada, sua incidência vem se elevando. (32)

Sua variabilidade em taxa de incidência de acordo com os diversos trabalhos se dá provavelmente pela ausência de protocolos de avaliação padronizados e pela própria dificuldade diagnóstica. Criar protocolos diagnósticos é desafiador pela falta de métodos diagnósticos de alta sensibilidade e especificidade. Há associação de miocardite com elevação de troponina e BNP, com grande variabilidade na intensidade desta elevação e existe a recomendação de sua dosagem em casos suspeitos de CT, mas o método de escolha para diagnóstico é a ressonância magnética cardíaca. (32)

#### Eventos Ateroscleróticos

Estudos animais e celulares consistentes demonstraram que BCIs são reguladores negativos na aterosclerose. Um estudo caso-controle publicado em dezembro de 2020 demonstrou aumento de eventos cardiovasculares ateroscleróticos no grupo que recebeu tratamento com imunoterapia, com aumento de 3 vezes no risco de desenvolver eventos neste grupo, e um aumento maior que 3x na taxa de progressão da placa aterosclerótica após o início da terapia. Esta progressão foi atenuada com o uso de estatinas e corticosteroides.(24) Apesar de alguns estudos não demonstrarem o aumento de eventos cardiovasculares em pacientes em uso de BCI e câncer de pulmão, tanto a análise conjunta de 59 estudos clínicos usados para aprovação de medicamentos no FDA quanto uma metanálise com mais de 20000 pacientes submetidos a imunoterapia demonstraram aumento de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, com aumento de 35% em isquemia coronariana no primeiro estudo e 9,8% das mortes relacionadas ao tratamento devido a eventos cardiovasculares ateroscleróticos no segundo estudo, o que sugere um aumento do risco para desenvolvimento de eventos cardiovasculares naqueles tratados com BCI. (33,34)

Modelos animais sem PD-1 e PD-L1 apresentam aumento 3x maior na placa aterosclerótica associado a aumento na presença de células T e macrófagos, fortalecendo o papel dos ligantes PD-1 e PD-L1 na regulação negativa da resposta pró-aterosclerótica mediada por célula T.((35) Além disso, progenitores mieloides deficientes em PD-1 regulam positivamente genes envolvidos na síntese e captação de colesterol e negativamente genes que promovem o metabolismo do colesterol, levando a níveis de colesterol celular acidentalmente elevados. (36) Outros possíveis mecanismos são a vasculite ou miocardite focal erroneamente diagnosticadas como infarto agudo do miocárdio. (37)

## 2. Racional do Estudo

Até o momento, o conhecimento adquirido sobre CT relacionada a imunoterapia tem como base dados retrospectivos e metanálises baseadas em avaliações de segurança dos estudos clínicos realizados com essas medicações. Porém, sua real incidência é ainda desconhecida. Existe grande variabilidade em diretrizes propostas acerca do rastreo desses eventos.

Pela ascensão deste tipo de terapia e, conseqüentemente, dos relatos de toxicidade associada, propomos uma avaliação prospectiva cardiológica a fim de verificar a ocorrência de alterações clínicas e subclínicas, com o uso de deformidade miocárdica e trabalho miocárdico – ferramentas ainda não avaliadas em pacientes em uso de BCI. Essas informações poderão fornecer dados sobre a fisiopatologia da CT relacionada a Imunoterapia, auxiliando na detecção de alterações subclínicas que possam auxiliar na realização de estudos futuros sobre definição de estratégias cardioprotetoras e de rastreo.

## 3. Objetivos

### 3.1 Objetivo primário

- Descrever as alterações do trabalho cardíaco (redução de índice global (GWI), redução do trabalho construtivo (GWC), aumento de trabalho desperdiçado (GWW), redução da eficiência do trabalho miocárdico (GWE) consecutivas ao uso de terapias antineoplásicas anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PDL-1 em pacientes portadores de neoplasia utilizando trabalho cardíaco aferido por deformidade miocárdica.
- Avaliar se ocorrem alterações da mecânica cardíaca (*strain* longitudinal Global - SLG) durante a imunoterapia.

### 3.2 Objetivos Secundários

- Avaliar se existe elevação do BNP e Troponina e a relação com alterações subclínicas presentes no ecocardiograma demonstradas por alterações do *strain* de VE em exames realizados consecutivamente ao tratamento antineoplásico.
- Avaliar a ocorrência de alteração do intervalo QT e incidência de arritmias cardíacas com uso do eletrocardiograma durante a imunoterapia.

## 4 Materiais e Métodos

### 4.1 Desenho do estudo

Propusemos a realizar um estudo populacional, observacional, de pacientes que já estão em programação de início de tratamento oncológico com imunoterapia (inibidores anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PDL1) no Centro Paraibano de Oncologia. Isto posto, houve apenas um grupo de pacientes, não havendo grupo controle, que foi submetido a avaliação consecutiva cardiológica na clínica Cardiovida durante o tratamento antineoplásico. Considerando o total de pacientes em início de imunoterapia por ano no Centro Paraibano de Oncologia, o número amostral esperado era de 60 pacientes.

O estudo foi previamente aprovado em Comitê de Ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba sob o número CAAE 16621419.6.0000.5183 e Universidade de São Paulo - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – sob o número CAAE 16621419.6.3001.0065.

Os pacientes foram inicialmente questionados acerca de comorbidades cardiovasculares e uso de medicamentos precedentes ao início da terapia antineoplásica atual e procederão a realização do ecocardiograma com análise de *strain*, eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações e medidas de troponina I e BNP antes da primeira aplicação do tratamento.

A cada ciclo, os pacientes foram submetidos a aferição de pressão arterial não invasiva, medida de pulso periférico e foram questionados sobre sintomas novos associados a toxicidades cardiovasculares como fadiga, dispneia, tosse, palpitações, pré-síncope e síncope até 12º mês enquanto mantiver o uso da terapia.

Os pacientes repetiram o ECG de 12 derivações e o ECO com *strain* nos segundo mês e, posteriormente, a cada 3 meses até 12º mês enquanto mantiver o uso da terapia.

Troponina I e BNP foram coletados antes das primeira aplicação de imunoterapia e mensalmente nos dois primeiros meses de tratamento. Os marcadores foram coletados a cada 3 meses até 12º mês enquanto mantiver o uso da terapia. Foram considerados valores positivos aqueles de troponina  $\geq 0.30\text{ng/ml}$  e BNP  $\geq 100\text{pg/ml}$ .

Se alteração em marcadores, ECG ou ECO, o paciente era encaminhado para uma avaliação com cardioncologista, assim como se surgimento de novos sintomas sugestivos de alteração cardiovascular. A condução dos casos de CT não pôde ser padronizada por era recomendado ao paciente avaliação com cardioncologista central, porém era permitido que a avaliação fosse feita por cardiologista assistente, caso a paciente já tivesse acompanhamento prévio.

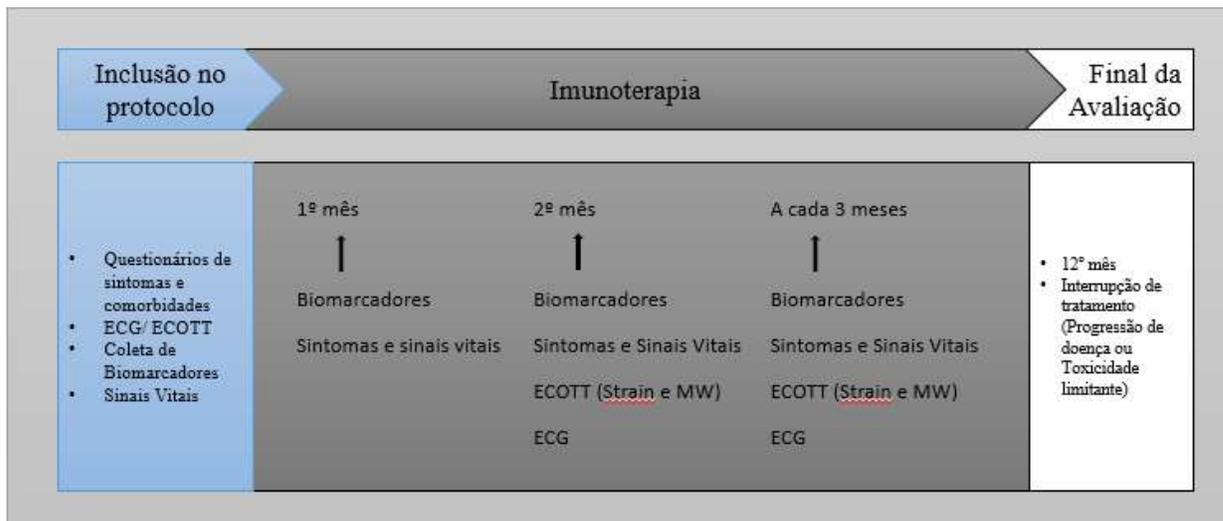


Figura 4. Desenho do Estudo. ECG – eletrocardiograma. ECOTT – Ecocardiograma transtorácico. MW – Trabalho Miocárdico.

Considerando que todos os pacientes foram submetidos à imunoterapia, a saber: com apenas um agente (monoterapia) ou de forma combinada (associação de imunoterápicos), ou ainda imunoterapia associada a algum quimioterápico, foram verificados como análise exploratória após os resultados, a presença ou não de associação de algumas variáveis que possivelmente podem interferir com o desfecho a ser avaliado (CT). Além disso, naqueles cuja tomografia e/ou PET-CT estava disponível para análise, foram analisados o escore de cálcio pela placa coronariana em TC e a captação de *standard uptake value* (SUV) cardíaco na tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT).

## 4.2 População do estudo

### 4.2.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes com idade superior a 18 anos;
- Portadores de neoplasia em programação de início de tratamento com imunoterapia no CPO.
- Pacientes que concordam e assinam termo de consentimento

### 4.2.2 Critérios de Exclusão

- Gestação;
- Pacientes cuja janela ecográfica inadequada;
- Cardiopatia grave e/ou descompensada;

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido no momento de inclusão do estudo clínico. O estudo foi realizado no Centro Paraibano de Oncologia após aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley.

## 4.3 Aspectos técnicos

### 4.3.1 Uso do Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico bidimensional foi realizado à beira leito no aparelho Vivid IQ da GE (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) com o transdutor 3Sc 1,3 – 4,0 MHz por um único examinador ecocardiografista. O exame foi realizado com o paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo e todas as imagens e medidas foram adquiridas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (16) Foram adquiridas imagens de vídeo correspondentes a 3 ciclos cardíacos associados aos complexos QRS. Os volumes sistólico e diastólico finais foram calculados pelo método de Simpson modificado, com subsequente cálculo da fração de ejeção. A massa ventricular esquerda foi obtida usando uma abordagem bidimensional linear e indexada para a superfície corporal.

A avaliação da deformação miocárdica foi realizada pelo próprio aparelho S60. Imagens dinâmicas bidimensionais (3 ciclos) em duas, três e quatro câmaras, com frequência variando entre 50 e 80 frames/ segundo, foram adquiridas para o cálculo do *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo. A abertura e o fechamento da valva aórtica foram identificados a partir do Doppler contínuo da valva aórtica adquirido na janela apical de três câmaras. Os traçados endocárdico e epicárdico foram rastreados de modo automático e a aquisição foi realizada após a verificação e ajuste pelo examinador, caso necessário. Usando um modelo de 17 segmentos, o software calculará o *strain* global longitudinal a partir da média ponderada do pico sistólico do *strain* longitudinal de cada um dos segmentos. Pacientes foram excluídos do estudo na presença de mais de um segmento com aquisição inadequada.

O trabalho miocárdico e suas variáveis foram calculados de forma não invasiva pelo ecocardiograma bidimensional, com imagens adquiridas pelo mesmo aparelho da GE Vivid IQ a partir da combinação de dados da deformação miocárdica e estimativa da curva da pressão do ventrículo esquerdo. A pressão arterial sistólica das pacientes foi mensurada por um esfigmomanômetro imediatamente antes do exame, em decúbito dorsal, sendo considerada forma não invasiva da pressão sistólica do ventrículo esquerdo. O software então fará uma reconstrução não invasiva da curva de pressão do ventrículo esquerdo ajustada de acordo com a duração das fases de ejeção e de contração e relaxamento isovolumétricos, definidas a partir dos tempos de abertura e fechamento das valvas mitral e aórtica. Dados do *strain* e da pressão do ventrículo esquerdo foram então sincronizados com os tempos dos eventos valvares e a pressão arterial sistólica. Foram gerados e analisados os seguintes dados:

1. **Índice global do trabalho miocárdico (GWI):** Trabalho total que corresponde à área da curva pressão x *strain*, do fechamento da valva mitral à abertura da valva mitral. Considera tanto a pressão que o ventrículo deve gerar quanto o volume de sangue que ele ejetou. Esse parâmetro é importante na avaliação da função cardíaca global.

2. **Trabalho miocárdico construtivo (GWC):** Trabalho total que contribui para a ejeção ventricular – *Strain* negativo em sístole + *Strain* positivo em tempo de relaxamento isovolumétrico.

3. **Trabalho miocárdico desperdiçado (GWW):** Trabalho que não contribui para a ejeção do ventrículo esquerdo – *Strain* positivo em sístole + *Strain* negativo em tempo de relaxamento isovolumétrico

**4. Eficiência do trabalho miocárdico (GWE):** Fração do constructive work do trabalho total:

$$GWE = \frac{GWC}{GWC + GWW}$$

Representa a proporção do trabalho miocárdico total que contribui efetivamente para os resultados hemodinâmicos, em comparação com a quantidade total de energia consumida pelo coração. Um coração eficiente realiza mais trabalho útil com menos consumo de energia.

Os parâmetros morfométricos obtidos pelo ecocardiograma estão descritos abaixo com suas definições:

**Tabela 3. Parâmetros obtidos do ecocardiograma**

| <b>Morfométricos</b>        |                                    |  |
|-----------------------------|------------------------------------|--|
| Massa (g)                   | Massa Indexada (g/m <sup>2</sup> ) | Diâmetro Diastólico VE (mm)                            |
| TAPSE(mm)                   | Septo Interventricular (mm)        | Diâmetro Diastólico VD (mm)                            |
| Parede Posterior VE (mm)    | Volume do Átrio Esquerdo (ml)      | Volume do Átrio Esquerdo Indexado (ml/m <sup>2</sup> ) |
| Volume sistólico de VE (ml) | Volume Diastólico de VE (ml)       | Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (mmHg)           |
| <b>Doppler</b>              |                                    |  |
| S'VD (cm/s)                 | Onda E                             | Onda A   |
| E/A                         | DT (mseg)                          | e'   |
| E/e'                        | Velocidade tricúspide              |  |
| <b>Função VE</b>            |                                    |  |
| Fração de Ejeção (%)        | GLS VE (%)                         | GWI (mmHg)   |
| GCW (mmHg)                  | GWW (mmHg)                         | GWE (%)  |

- **AE indexado:** Refere-se à área do átrio esquerdo (AE) ajustada pelo índice de superfície corporal (BSA). Este parâmetro é utilizado para avaliar se o tamanho do átrio esquerdo é apropriado em relação ao tamanho do corpo do paciente e pode indicar dilatação atrial, que está associada a várias condições cardíacas.
- **DDVE (Dimensão Diastólica Final do Ventrículo Esquerdo):** É a medida do diâmetro do ventrículo esquerdo no final da diástole, quando o ventrículo está mais cheio de

sangue. Esse parâmetro ajuda a avaliar a função diastólica e a quantidade de volumetria do ventrículo.

- **Massa indexada:** Refere-se à massa do ventrículo esquerdo ajustada para a área de superfície corporal. O índice da massa ventricular esquerda é uma medida que considera a massa do ventrículo esquerdo, levando em conta o tamanho do corpo do paciente, e é utilizado para identificar hipertrofia do ventrículo esquerdo, que pode estar associada à hipertensão e outras doenças cardíacas.
- **Base VD (Dimensão Basal do Ventrículo Direito):** Esta medida é a largura do ventrículo direito na sua região basal, durante a sístole, e pode ajudar na avaliação da função do ventrículo direito.
- **FE (Fração de Ejeção):** A fração de ejeção é a porcentagem do volume do ventrículo esquerdo que é expelido durante a sístole. É um indicador crucial da função sistólica do coração. Valores normais geralmente estão acima de 55-60%.
- **Onda A:** É a onda que representa a contração do átrio esquerdo, refletindo a atividade diastólica e o enchimento do ventrículo esquerdo. A amplitude da onda A ajuda a avaliar a função diastólica do ventrículo.
- **Onda E:** Representa o enchimento diastólico precoce do ventrículo esquerdo. Esta onda é crucial para a avaliação da função diastólica e reflete como o sangue flui do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo logo após a abertura da válvula mitral.
- **e':** Esta é a velocidade de Doppler tecidual diastólica precoce medida no anel mitral. O parâmetro e' é importante para avaliar o relaxamento do ventrículo esquerdo; velocidades mais baixas indicam um relaxamento menos eficiente.
- **DT (Tempo de Desaceleração):** É o intervalo de tempo desde o pico da onda E (o enchimento diastólico precoce) até o ponto em que a velocidade da onda E diminui para zero. Medido em milissegundos, o DT reflete a rapidez com que o ventrículo esquerdo se enche de sangue durante a diástole.
- **S':** A velocidade de Doppler tecidual sistólica, que representa a contração do músculo cardíaco durante a sístole, utilizada para avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo. Valores reduzidos podem indicar disfunção sistólica.
- **Relação E/A:** Esta relação é a razão entre as velocidades máximas da onda E e da onda A. É utilizada para avaliar a função diastólica; uma relação alterada pode indicar disfunção diastólica, com diferentes padrões que refletem relaxamento comprometido ou preservado do ventrículo.

- **TAPSE (Excursão Sístólica do Plano Anular Tricúspide):** Este parâmetro mede o movimento do anel da válvula tricúspide durante a sístole, funcionando como um marcador simples da função do ventrículo direito. É útil na avaliação da função cardíaca e na detecção de insuficiência ventricular direita.
- **E/e':** Esta razão é um parâmetro importante que representa a pressão de enchimento diastólico precoce do ventrículo esquerdo, calculada a partir das medições da onda E e do parâmetro e'. Ela é utilizada para avaliar a pressão no átrio esquerdo e pode indicar a presença de disfunção diastólica.

#### 4.3.2 Uso de Eletrocardiograma

Os pacientes foram submetidos a realização de eletrocardiograma de superfície de 12 derivações com o uso do Eletrocardiógrafo USB da marca Micromed associado ao software Wincardio versão 11.1.0.0 1998-2020 e realizado de acordo com as normas das III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. (38)

#### 4.3.3 Coleta de Biomarcadores

Pacientes foram submetidos a coleta 2ml de sangue e armazenados em tubos EDTA para análise de marcadores em mesmo momento de coleta de exames habitualmente realizados pré infusão de imunoterapia. BNP e troponina I foram analisados por ensaio imunométrico usando o sistema Lumina Teck Micropoint.

#### 4.3.4 Análise de placas coronarianas

Naqueles pacientes cujos exames de estadiamento (Tomografia ou PET-CT) estavam disponíveis, foi utilizado a escala ordinal de Escore de Cálcio, medida através de tomografia de tórax de alta resolução, com a divisão do território coronariano em 4 vasos (tronco da coronária esquerda, artéria descendente anterior, artéria circunflexa e coronária direita). Cada segmento coronariano recebe uma pontuação de 0 a 3 de acordo com a extensão da calcificação no comprimento do vaso no plano axial: ausente, < 1/3, 1/3 - 2/3, > 2/3. O escore final é a soma dos 4 vasos (0 a 12) e pode ser dividido em 3 categorias de severidade: 0, 1-3 e 4-12. (39)

#### 4.4 Considerações Estatísticas

Este é um estudo populacional, observacional, de todos os pacientes em tratamento com imunoterapia em nosso centro. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão, mediana com quartis inferior e superior (intervalo de confiança de 95%) e variáveis categóricas como frequências e percentagens. Para variáveis contínuas, foi usado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a distribuição normal de todas as variáveis. O teste t de Student independente e o teste U de Mann-Whitney foram usados para variáveis paramétricas e não paramétricas, respectivamente. O teste do qui-quadrado foi utilizado para variáveis categóricas. Análise de variância de uma via ou testes de Kruskal-Wallis foram usados para testar diferenças em variáveis contínuas entre pontos no tempo (0, 2, 5 e 11 meses). As análises de dados foram realizadas usando o Statistical Package for the Social Sciences Versão 23 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Um valor de P inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises. Curvas de sobrevivência foram estimadas usando Kaplan-Meier e comparadas usando o teste log-rank. A análise multivariada de Cox foi realizada para avaliar fatores prognósticos para a sobrevivência livre de eventos. Nenhum cálculo de tamanho de amostra foi realizado.

## 5 Resultados

### 5.1 Alta incidência de disfunção cardíaca relacionada ao tratamento oncológico (CTRCD) usando ferramenta MW

De janeiro de 2020 a abril de 2022, 98 pacientes apresentavam programação de início de tratamento oncológico sistêmico com BCI e preenchiam os critérios de inclusão do estudo. Destes, 35 pacientes não foram incluídos, seja pelo período crítico inicial da pandemia, onde foi optado por não realizar inclusão de pacientes, seja pelo declínio em participar. 63 pacientes assinaram TCLE após orientação sobre a pesquisa, tempo de leitura e esclarecimento de dúvidas. Todos tiveram exames de Ecocardiograma transtorácico, ECG e coleta de biomarcadores agendada para data anterior à data agendada do início da terapia antineoplásica.

Destes, 6 pacientes não realizaram exames pré-tratamento. Uma paciente abandonou o tratamento, 2 pacientes perderam performance e outros 3 evoluíram a óbito. Portanto, 57 pacientes realizaram os exames pré-tratamento. Outros 18 pacientes foram excluídos após este

período: 6 foram excluídos por janela inadequada para realização do *strain*, 2 pacientes não iniciaram tratamento, 3 pacientes perderam performance antes da avaliação de 2º mês, 6 pacientes evoluíram a óbito antes da avaliação de 2º mês e 1 paciente retirou consentimento. Completamos um total de 39 pacientes recrutados que realizaram pelos menos 2 exames de ecocardiograma durante o tratamento conforme o protocolo.

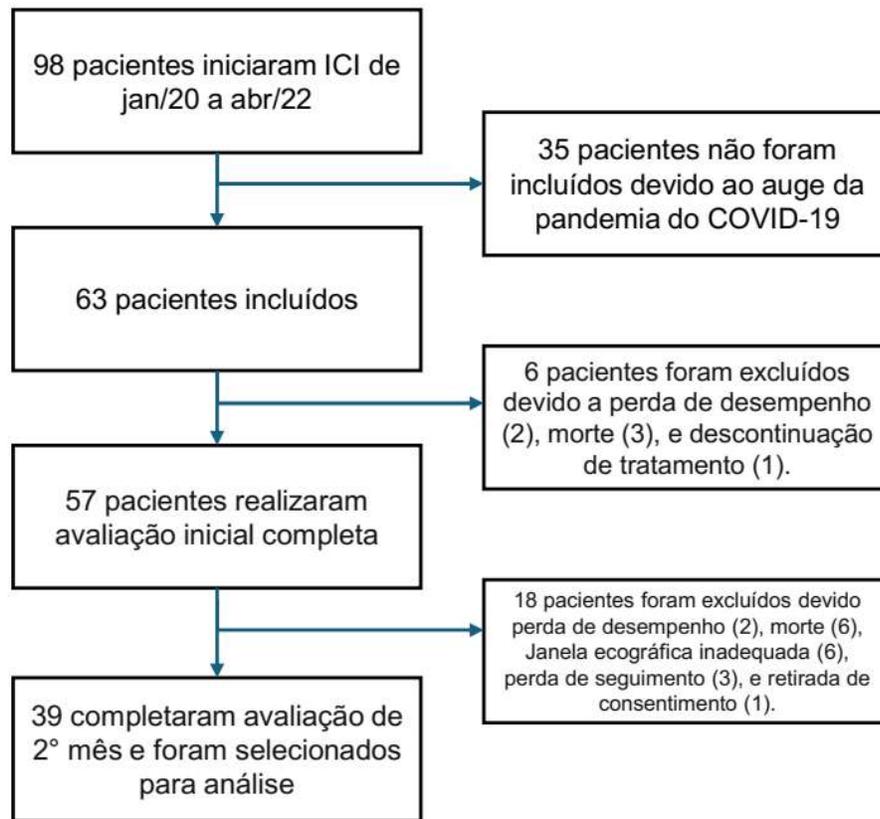


Figura 5. Fluxograma de inclusão de pacientes.

Considerando os critérios de CT (redução  $\geq 10\%$  na FEVE para um valor abaixo do limite inferior da normalidade ( $FEVE < 50\%$ ) e elevação de troponina ou redução no SLG relativa  $\geq 15\%$  no caso de quadro subclínico), houve incidência de 10 pacientes (25%) com CT global, sendo 5 (13%) por critérios de redução de FEVE (todos também preenchiam critérios pelo *strain*) e 5 (13%) apenas por critérios de redução de SLG.

Não houve incidência de elevação de troponina ou BNP. Além dos critérios de CT clássicos, houve também incidência de 2 pacientes (5%) com alteração segmentar nova e 2 pacientes (5%) com disfunção diastólica nova. Todos os pacientes foram encaminhados para cardiooncologista ou para retorno com seu cardiologista habitual para avaliação no momento do evento.

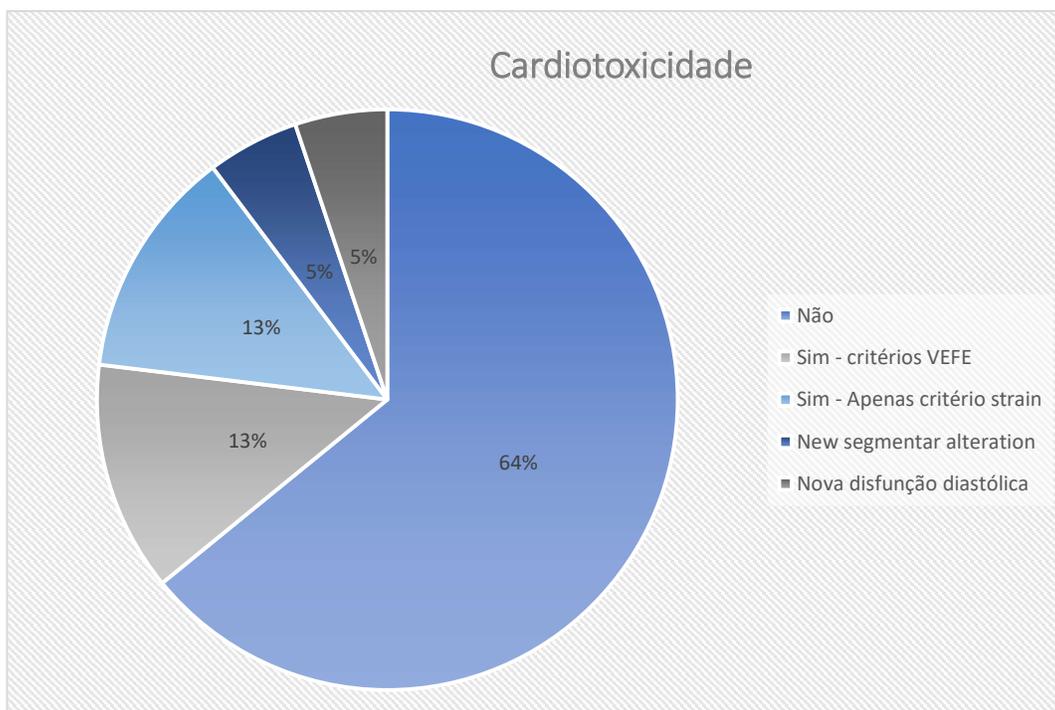


Figura 6. Incidência de cardiotoxicidade

Dos 39 pacientes participantes, A mediana de idade foi de 68 anos (DP  $\pm$ 11 anos), com discreto predomínio do sexo masculino (56%) e IMC mediano de 26,8 (DP  $\pm$ 5). 54% dos pacientes eram portadores de câncer de pulmão, seguido de neoplasia de pele/melanoma (18%) e trato gastrointestinal (15%). 82% dos pacientes eram portadores de doença avançada ao início do tratamento com imunoterapia e 87% dos pacientes apresentavam performance ECOG 0-1.

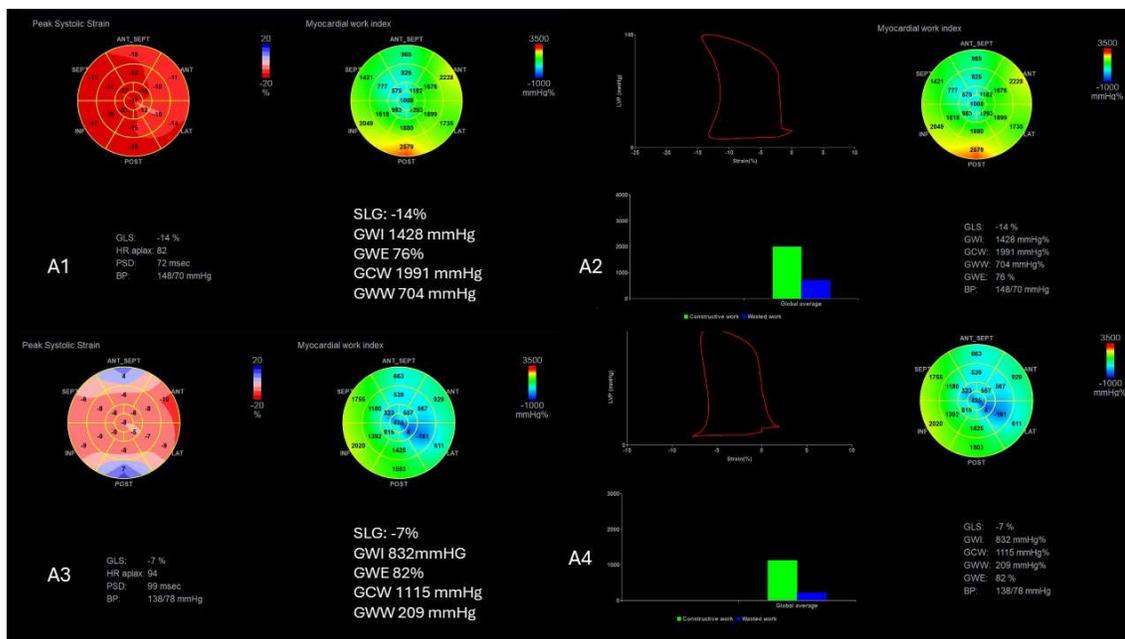


Figura 7. Relato de caso de paciente com CT e redução da FEVE com IC sintomática.

Fig A1 e A2 relatam SLG e parâmetros de MW de base. Fig A3 e A4 demonstram a redução importante de SLG e GWI. Esta paciente desenvolveu insuficiência cardíaca clínica, com melhora dos parâmetros ecocardiográficos e início de medicamentos cardioprotetores. Esta paciente não teve alterações sugestivas de miocardite em RMC ou alterações em angiogramia de coronárias.

Considerando as comorbidades, 67% dos pacientes eram hipertensos, 36% diabéticos, 61% tabagistas atuais ou com histórico prévio de tabagismo, 13% portadores de coronariopatia assintomáticos e 5% eram cardiopatas. Estas informações foram adquiridas em histórico clínico. Entre todos os pacientes incluídos, 59% dos pacientes tinham escore de cálcio verificado em tomografia de tórax menor que 3 pontos, 28% de 4-12 pontos e 13% não puderam ser avaliados por indisponibilidade dos exames de estadiamento. Em relação às medicações de uso crônico, 46% eram usuários de IECA/BRA, 26% eram usuários de estatinas, 23% de betabloqueadores, 23% de metformina, 8% eram usuários de antiplaquetários e 5% eram usuários de anticoagulantes orais.

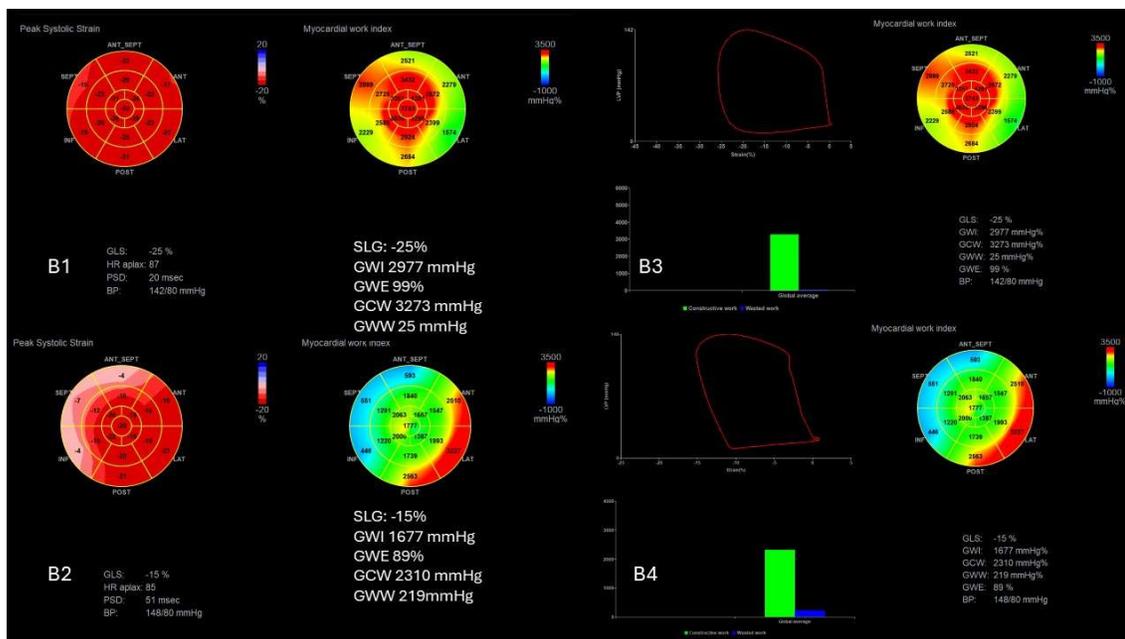


Figura 8. Relato de caso de paciente com CT subclínica..

Fig B1-2 demonstra os exames de base de paciente que teve diagnóstico de CT apenas pelos SLG, assintomático, com alterações menos pronunciadas em SLG e GWI, entre os demais parâmetros.

21% dos pacientes haviam realizado radioterapia de tórax, seja prévio ou concomitante à terapia e a droga mais utilizada entre os BCI foi o pembrolizumabe com 67% dos pacientes. 46% dos pacientes realizaram quimioimunoterapia, 10% receberam imunoterapia em combinação a antiangiogênicos e 5% dos pacientes realizou imunoterapia combinada (anti-PD1 e anti-CTLA4). 18 pacientes realizaram quimioimunoterapia. No grupo CT, 5 realizaram combinação. Todos eram pacientes portadores de adenocarcinoma de pulmão e realizaram esquema com platina (Cisplatina ou Carboplatina, pemetrexede e pembrolizumabe). No grupo Não-CT, 13 fizeram esquema combinado, dos quais 3 eram portadores de neoplasia do trato gastrointestinal e foram submetidos ou a combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina ou combinação com bevacizumabe. Os demais eram portadores de neoplasia pulmonar, sendo 2 de pequenas células (utilizando platina, etoposídeo e bevacizumabe em combinação) e 8 portadores de CNPCP com combinação de platina e pemetrexede ou platina e paclitaxel.

Tabela 4. Características de base dos pacientes

|   | <b>Total Geral<br/>(n=39)</b> | <b>CT (n=10)</b>    | <b>Não-CT<br/>(n=29)</b> | <b>p-valor</b> |
|---|-------------------------------|---------------------|--------------------------|----------------|
| <b>Idade (Anos)</b>                             | 68 (45-89)                    | 63 (56-84)          | 71 (45-89)               | 0,584          |
| <b>Peso (kg)</b>                                | 70,0 (41,9 – 117,0)           | 73,5 (41,9 – 117,0) | 69,9 (43,0 – 110,5)      | 0,416          |
| <b>IMC (kg/m2)</b>                              | 26,8 (16-42)                  | 26,2 (16-42)        | 26,8 (17-35)             | 0,721          |
| <b>Gênero, n (%)</b>                            |                               |                     |                          | 0,464          |
| Feminino  | 17 (44)                       | 3 (30)              | 14 (48)                  |                |
| Masculino                                       | 22 (56)                       | 7 (70)              | 15 (52)                  |                |
| <b>Tipo de Neoplasia, n (%)</b>                 |                               |                     |                          | 0,377          |
| Pulmão  | 21 (54)                       | 7 (70)              | 14 (48)                  |                |
| Cabeça e Pescoço                                | 2 (5)                         | 1 (10)              | 1 (3)                    |                |
| Trato GI  | 6 (15)                        | 0 (0)               | 6 (21)                   |                |
| Pele/Melanoma                                   | 7 (18)                        | 2 (20)              | 5 (17)                   |                |
| Trato GU  | 3 (8)                         | 0 (0)               | 3 (10)                   |                |
| <b>Estágio, n (%)</b>                           |                               |                     |                          | 1,000          |
| I   | 1 (2)                         | 0 (0)               | 1 (3)                    |                |
| III   | 6 (15)                        | 1 (10)              | 5 (17)                   |                |
| IV  | 32 (82)                       | 9 (90)              | 23 (80)                  |                |
| <b>NYHA, n (%)</b>                              |                               |                     |                          | 0,252          |
| 0   | 21 (54)                       | 4 (40)              | 17 (59)                  |                |
| 1   | 13 (33)                       | 3 (30)              | 10 (34)                  |                |
| 2   | 5 (13)                        | 3 (30)              | 2 (7)                    |                |
| <b>Comorbidades, n (%)</b>                      |                               |                     |                          |                |
| Tabagismo                                       | 24 (61)                       | 7 (70)              | 17 (59)                  | 0,711          |
| Diabetes Mellitus                               | 14 (36)                       | 4 (40)              | 10 (34)                  | 1,000          |
| Hipertensão                                     | 26 (67)                       | 7 (70)              | 19 (65)                  | 1,000          |
| Doença Arterial Coronariana                     | 5 (13)                        | 3 (30)              | 2 (7)                    | 0,096          |
| Doença Cardíaca                                 | 2 (5)                         | 0 (0)               | 2 (7)                    | 1,000          |
| <b>Medicação, n (%)</b>                         |                               |                     |                          |                |
| Inibidores de ECA/BRAs                          | 18 (46)                       | 5 (50)              | 13 (45)                  | 1,000          |
| Antiplaquetários                                | 3 (8)                         | 1 (10)              | 2 (7)                    | 1,000          |
| Beta-bloqueadores                               | 9 (23)                        | 0 (0)               | 9 (31)                   | 0,402          |
| Estatinas                                       | 11 (28)                       | 4 (40)              | 7 (24)                   | 0,424          |
| Anticoagulantes                                 | 2 (5)                         | 0 (0)               | 2 (7)                    | 1,000          |
| Metformina                                      | 9 (23)                        | 3 (30)              | 6 (21)                   | 0,669          |
| <b>Classificação do Escore de Cálcio, n (%)</b> |                               |                     |                          | 0,972          |
| 0   | 9 (23)                        | 3 (30)              | 6 (21)                   |                |
| 1-3   | 14 (36)                       | 3 (30)              | 11 (38)                  |                |
| 4-12  | 11 (28)                       | 3 (30)              | 8 (27)                   |                |
| <b>Radioterapia, n(%)</b>                       |                               |                     |                          | 1,000          |
| Anterior  | 12 (31)                       | 4 (40)              | 8 (27)                   |                |
| Concomitante                                    | 5 (13)                        | 1 (10)              | 4 (14)                   |                |
| Tórax   | 8 (21)                        | 2 (20)              | 6 (21)                   |                |
| <b>Imunoterapia, n (%)</b>                      |                               |                     |                          |                |
| Atezolizumabe                                   | 5 (13)                        | 1 (10)              |                          |                |

|   |         |        |         |       |
|---|---------|--------|---------|-------|
| Avelumabe   | 1 (3)   | 1 (0)  |         |       |
| Durvalumabe   | 3 (8)   | 0 (0)  |         |       |
| Ipilimumabe   | 2 (5)   | 0 (0)  |         |       |
| Nivolumabe  | 4 (10)  | 0 (0)  |         |       |
| Pembrolizumabe  | 26 (67) | 8 (80) |         |       |
| <b>Tipo de tratamento, n (%)</b>  |         |        |         | 1,000 |
| Quimioimunoterapia  | 18 (46) | 5 (50) | 13 (45) |       |
| Dupla-imunoterapia  | 2 (5)   | 0 (0)  | 2 (7)   |       |
| Antiangiogênico   | 4 (10)  | 1 (10) | 3 (10)  | 1,000 |
| ECA - inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA - bloqueadores do receptor de angiotensina; IMC - índice de massa corporal; CT – cardiotoxicidade; GI – gastrointestinal; GU – genitourinário; NYHA - escore da Associação Cardíaca de Nova Iorque |         |        |         |       |

A amostra de pacientes foi dividida em 2 grupos: CT considerando alterações definidas por redução de FEVE e SLG, e não-CT, com um total de 10 pacientes (26%) no primeiro grupo e 29 (74%) no segundo grupo.

Houve um maior número de homens, tabagistas, portadores de neoplasia de pulmão e maior classificação de sintomas cardíacos (ex: NYHA 2) no grupo CT, porém todos sem significância estatística. O uso basal de betabloqueador ficou restrito ao grupo que não desenvolveu cardiotoxicidade.

## 5.2 Achados Ecocardiográficos

Os dados ecocardiográficos de base são descritos na tabela a seguir. Em relação às alterações ecocardiográficas de base, houve uma menor FEVE no grupo CT em relação ao grupo controle (67% versus 62,50,  $p=0,014$ ), acompanhado de menor SLG e parâmetros de trabalho cardíaco, além de um menor E/A, porém estes sem significância estatística. A mediana de PAS foi a mesma entre os grupos e a FC foi maior no grupo CT (78 versus 69,  $p=0.200$ ). Apesar das alterações encontradas, o tamanho das câmaras e massa cardíaca eram inicialmente menores no grupo que desenvolveu cardiotoxicidade.

**Tabela 5. Características ecocardiográficas de base**

|   | <b>CT</b>          | <b>N-CT</b>        | <b>p-valor</b> |                    | <b>CT</b>        | <b>N-CT</b>      | <b>p-valor</b> |
|---|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------------|------------------|----------------|
| <b>AE indexado (ml/m<sup>2</sup>)</b>   | 23 (17-38)         | 25(11-59)          | 0.469          | <b>SLG (%)</b>     | 18,9 (13-24)     | 19 (13-23)       | 0.706          |
| <b>DDVE (mm)</b>                        | 44 (41-55)         | 46 (34-54)         | 0.987          | <b>GCW (mmHg)</b>  | 2458 (1362-3273) | 2766 (1729-3696) | 0.164          |
| <b>Massa Indexada (g/m<sup>2</sup>)</b> | 78 (63-114)        | 83 (42-162)        | 0.376          | <b>GWE (%)</b>     | 90 (75-99)       | 94 (88-99)       | 0.162          |
| <b>Parede Posterior (mm)</b>            | 9 (7-11)           | 9 (7-13)           | 0.811          | <b>GWI (mmHg)</b>  | 2142 (1187-2977) | 2417 (1448-3299) | 0.174          |
| <b>Septo (mm)</b>                       | 10 (8-12)          | 10 (8-15)          | 0.973          | <b>GWW (mmHg)</b>  | 178 (25-701)     | 134 (20-327)     | 0.446          |
| <b>VD base (mm)</b>                     | 33 (24-38)         | 31 (24-39)         | 0.410          | <b>FEVE (%)</b>    | 62,5 (55-70)     | 67 (57-76)       | 0.014          |
| <b>Onda A</b>                           | 0,71 (0,59 – 1,27) | 0,84 (0,30 – 1,24) | 0.850          | <b>PSAP (mmHg)</b> | 31 (20-41)       | 23 (13-49)       | 0.198          |
| <b>Onda E</b>                           | 0,70 (0,47 – 0,88) | 0,84 (0,52 – 1,45) | 0.274          | <b>DT (ms)</b>     | 204 (170-271)    | 221 (123-291)    | 0.769          |
| <b>e'</b>                               | 0,09 (0,05-0,11)   | 0,10 (0,06 - 0,90) | 0.150          | <b>S' (cm/s)</b>   | 14 (11-19)       | 12 (10-20)       | 0.321          |
| <b>E/A</b>                              | 0,82 (0,47-1,46)   | 1,02 (0,57-4,83)   | 0.449          | <b>TAPSE (mm)</b>  | 22.5 (17-27)     | 22 (15-29)       | 0.884          |
| <b>E/e'</b>                             | 8,30 (4,41-11,77)  | 7,70 (5,04-20,38)  | 0.933          |                    |                  |                  |                |

Os parâmetros descritos foram conceituados em corpo de texto na metodologia do estudo.

Como houve incidência de CT clínica e subclínica, demonstrados pela incidência de redução de FEVE e SLG, o desfecho que visava demonstrar a alteração da mecânica cardíaca durante o tratamento foi alcançado, com uma redução na mediana do SLG verificado no ecocardiograma de segundo mês de -21% para -16% (p<0,01).

**Tabela 6. Avaliação da função cardíaca no 2o mês**

|  | <b>CT (n=10)</b> | <b>N-CT (n=29)</b> | <b>p-value</b> |
|--|------------------|--------------------|----------------|
| <b>FEVE (%)</b>  | 59.5 (40.0-70.0) | 66.0 (60.0-82.0)   | 0.006          |
| <b>SLG (%)</b>   | -16 (8-21)       | -21 (15-25)        | <0.001         |
| <b>GCW (mmHg)</b>  | 2299 (1115-2725) | 2683 (711-3633)    | 0.040          |
| <b>GWE (%)</b>   | 83 (75-98)       | 95 (82-98)         | 0.025          |
| <b>GWI (mmHg)</b>  | 1833 (832-2222)  | 2334 (598-3301)    | 0.006          |
| <b>GWW (mmHg)</b>  | 286 (43-852)     | 116 (21-516)       | 0.064          |
| FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG - deformação longitudinal global; GCW - trabalho cardíaco global; GWE - eficiência do trabalho global; GWI - índice de trabalho global; GWW - trabalho desperdiçado global |                  |                    |                |

Entre os desfechos secundários, não foi observada alteração em relação aos biomarcadores, sem apresentar aumento durante todo o período de observação do estudo. Houve 69,23% de adesão de coletas de biomarcadores até o segundo mês, com redução na adesão nos meses seguintes.

Houve uma falha no sistema de armazenamento eletrônico dos eletrocardiogramas e, apesar de alguns terem sido digitalizados, a maior parte dos eletrocardiogramas foi perdida e sua análise não será realizada.

**Tabela 7. Adesão a coleta de biomarcadores**

| <b>Mês</b>  | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>5</b> | <b>8</b> | <b>11</b> |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| <b>%</b>  | 80%      | 43%      | 67%      | 79%      | 60%      | 9%        |
| <b>Nota:</b> Considerando os meses 1 e 2, com a adição de 1 participante (que não coletou), a adesão foi de 69,23%. |          |          |          |          |          |           |

Realizando a análise dos exames de segundo mês após início do tratamento, observou-se uma redução dos parâmetros de trabalho miocárdico (seu índice global, trabalho construtivo e eficiência do trabalho) e tendência a aumento da perda de trabalho miocárdico (GWW). Todas as comparações entre grupo CT e não-CT tiveram significância estatística, exceto por GWW, e acompanharam a redução da FEVE e SLG de ventrículo esquerdo no grupo CT.

Considerando as alterações durante todo o protocolo, o momento de mais acentuada diferença foi na avaliação de segundo mês, com posterior redução de diferença entre os grupos. Porém,

no grupo CT, dos 10 pacientes que preencheram os critérios, 6 seguiram no protocolo sem intervenção medicamentosa, 1 paciente iniciou beta-bloqueador (BB) por orientação de cardiocirurgião após redução do SLG e 3 pacientes concluíram sua participação no protocolo (1 óbito, 1 mudança de protocolo e 1 perda de seguimento), o que pode ter influenciado a ausência de dados destes pacientes nas avaliações comparativas dos meses subsequentes.

Considerando na mesma forma os exames realizados no 2º mês de tratamento, não houve diferença significativa entre os grupos seja nas dimensões cardíacas ou parâmetros de doppler cardíaco, tanto na população geral, quanto na coorte de pacientes com câncer de pulmão, exceto por uma menor Onda E no doppler dos pacientes com câncer de pulmão no grupo CT.

**Tabela 8. Dimensões cardíacas e parâmetros de doppler - ECO 2o mês**

|   | CT                  | N-CT                | p-valor |                                  | CT               | N-CT             | p-valor |
|---|---------------------|---------------------|---------|----------------------------------|------------------|------------------|---------|
| <b>Massa Indexada (g/m<sup>2</sup>)</b> | 75 (50-101)         | 79.62 (42-162.97)   | 0.303   | <b>Volume sistólico VE (ml)</b>  | 23,5 (12-68)     | 18 (8-45)        | 0.114   |
| <b>DDVE (mm)</b>                        | 44 (35-57)          | 44 (34-56)          | 0.722   | <b>Volume diastólico VE (ml)</b> | 58,5 (41-121)    | 56 (28-112)      | 0.629   |
| <b>AE indexado (ml/m<sup>2</sup>)</b>   | 24,46 (12,84-33,81) | 27,09 (19,41-65,46) | 0.281   | <b>e'</b>                        | 0,09 (0,05-0,11) | 0,10 (0,05-0,14) | 0.130   |
| <b>Parede Posterior (mm)</b>            | 9 (7-12)            | 9 (7-14)            | 0.920   | <b>E/A</b>                       | 0,80 (0,38-1,35) | 0,93 (0,54-1,73) | 0.213   |
| <b>Septo (mm)</b>                       | 9 (8-12)            | 10 (7-15)           | 0.177   | <b>E/e'</b>                      | 8,44 (4,43-9,77) | 7,62 (0-18,31)   | 0.875   |
| <b>VD base (mm)</b>                     | 32 (26-40)          | 29 (22-39)          | 0.175   | <b>Onda A</b>                    | 0,71 (0,54-1,20) | 0,88 (0,56-1,33) | 0.835   |
| <b>DT (ms)</b>                          | 207 (127-281)       | 238 (148-335)       | 0.220   | <b>Onda E</b>                    | 0,55 (0,36-1,05) | 0,74 (0,43-1,11) | 0.104   |
| <b>TAPSE (mm)</b>                       | 22 (17-28)          | 22 (18-28)          | 0.581   | <b>S' (cm/s)</b>                 | 13 (11-18)       | 13 (10-18)       | 0.521   |
| <b>PSAP (mmHg)</b>                      | 27 (16-34)          | 25 (14-43)          | 0.863   |                                  |                  |                  |         |

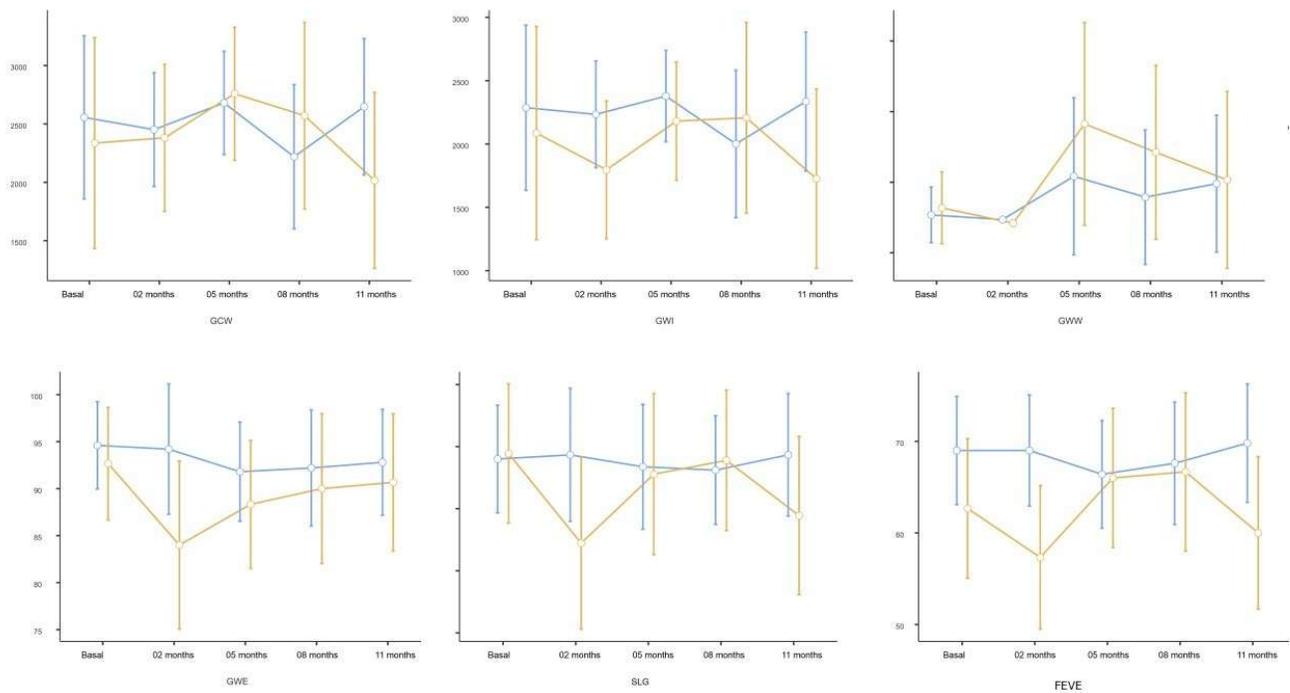


Figura 9. Variação dos parâmetros de mecânica cardíaca durante tratamento

### 5.3 A incidência de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de pulmão.

Como grande parte dos pacientes incluídos estava em tratamento para câncer de pulmão, N=21, no intuito de homogeneizar a amostra, optamos por analisar também as características deste grupo, especificamente. Verificamos que houve uma maior incidência de CT, de 35% (7 pacientes), sendo 14% com alteração de FEVE (3 pacientes) e 19% apenas com alteração de SLG (4 pacientes).

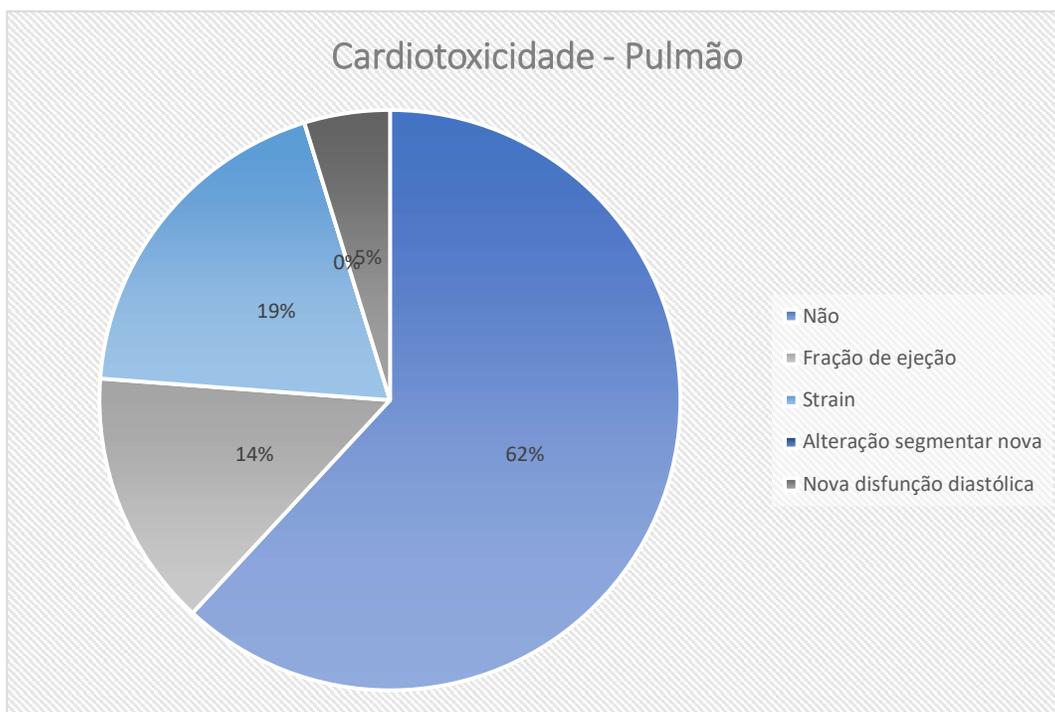


Figura 10. Incidência de cardiotoxicidade em pacientes com neoplasia de pulmão

Considerando as características de base, ambos os grupos foram bem semelhantes, exceto pelo maior número de pacientes em uso de estatina no grupo CT e maior número de pacientes em uso de betabloqueador no grupo não-CT. O grupo CT também apresentava uma classificação de placas coronarianas de maior gravidade.

Tabela 9. Características de bases - pacientes com câncer de pulmão

|                               | Overall<br>(n=39) | CT (n=10)    | N-CT<br>(n=29) | p-value |
|-------------------------------|-------------------|--------------|----------------|---------|
| <b>Idade (anos)</b>           | 71 (55-86)        | 70 (56-84)   | 71 (55-86)     | 0.584   |
| <b>Peso (kg)</b>              | 69,43 (40-97)     | 69,1 (40-97) | 69,75 (42-94)  | 0.416   |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 26,8 (16-34)      | 26,8 (16-31) | 26,1 (17-34)   | 0.721   |
| <b>Gênero, n (%)</b>          |                   |              |                | 1.000   |
| Feminino                      | 10 (48)           | 3 (43)       | 7 (50)         |         |
| Masculino                     | 11 (52)           | 4 (57)       | 7 (50)         |         |
| <b>Estágio, n (%)</b>         |                   |              |                | 0.521   |
| III                           | 3 (14)            | 0 (0)        | 3 (21)         |         |
| IV                            | 18 (86)           | 7 (100)      | 11 (79)        |         |
| <b>NYHA, n (%)</b>            |                   |              |                | 0.124   |

|   |         |        |         |       |
|---|---------|--------|---------|-------|
| 0   | 10 (47) | 3 (43) | 7 (50)  |       |
| 1   | 7 (33)  | 1 (14) | 6 (43)  |       |
| 2   | 4 (19)  | 3 (43) | 1 (7)   |       |
| <b>Comorbidades, n (%)</b>  |         |        |         |       |
| Tabagismo   | 15 (71) | 5 (71) | 11 (79) | 1.000 |
| Diabetes Mellitus   | 7 (33)  | 3 (43) | 4 (28)  | 0.638 |
| Hipertensão   | 15 (71) | 4 (57) | 9 (64)  | 1.000 |
| Coronariopatia  | 0 (0)   | 0 (0)  | 0 (0)   |       |
| Cardiopatia   | 1 (5)   | 0 (0)  | 1 (7)   |       |
| <b>Medicamentos, n (%)</b>  |         |        |         |       |
| Inibidores da ECA/BRAs  | 18 (46) | 5 (50) | 13 (45) | 1.000 |
| Antiplaquetários  | 3 (8)   | 1 (10) | 2 (7)   | 1.000 |
| Beta-bloqueadores   | 9 (23)  | 0 (0)  | 9 (31)  | 0.402 |
| Estatinas   | 11 (28) | 4 (40) | 7 (24)  | 0.424 |
| Anticoagulantes   | 2 (5)   | 0 (0)  | 2 (7)   | 1.000 |
| Metformina  | 9 (23)  | 3 (30) | 6 (21)  | 0.669 |
| <b>Classificação de escore de cálcio, n (%)</b>   |         |        |         |       |
| 0   | 4 (19)  | 2 (28) | 2 (14)  | 0.574 |
| 1-3   | 10 (47) | 2 (28) | 8 (57)  |       |
| 4-12  | 7 (33)  | 3 (43) | 4 (29)  |       |
| <b>Radioterapia n (%)</b>   |         |        |         |       |
| Thorax  | 6 (28)  | 1 (20) | 5(21)   | 0.613 |
| <b>Immunotherapy, n (%)</b>   |         |        |         |       |
| Atezolizumab  | 3 (14)  | 1 (14) | 2 (14)  | 0.227 |
| Durvalumab  | 3 (14)  | 0 (0)  | 3 (21)  |       |
| Pembrolizumab   | 15 (71) | 6 (86) | 9 (64)  |       |
| <b>Type of Treatment, n (%)</b>   |         |        |         |       |
| Chemoimmunotherapy  | 18 (46) | 5 (50) | 13 (45) | 1.000 |
| Immunotherapy-Immunotherapy   | 2 (5)   | 0 (0)  | 2 (7)   |       |
| Anti-angiogenic.  | 3 (14)  | 1 (14) | 2 (14)  | 1.000 |
| ECA - inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA - bloqueadores do receptor de angiotensina; IMC - índice de massa corporal; CT – cardiotoxicidade; NYHA - escore da Associação Cardíaca de Nova Iorque |         |        |         |       |

Seguindo a mesma linha que a amostra geral, a coorte de pacientes em tratamento para neoplasia de pulmão também apresentou menor FEVE de base, com diferença significativa, assim como a tendência de redução dos parâmetros de trabalho miocárdico e do doppler.

**Tabela 10. Características ecocardiográficas de base na dos pacientes com câncer de pulmão**

|                              | <b>CT</b>          | <b>N-CT</b>        | <b>p-valor</b> |                    | <b>CT</b>        | <b>N-CT</b>      | <b>p-valor</b> |
|------------------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------------|------------------|----------------|
| <b>AE indexado (ml/m2)</b>   | 21 (17-38)         | 24(15-40)          | 0.551          | <b>SLG (%)</b>     | 18,9 (17-24)     | 20 (17-23)       | 0.932          |
| <b>DDVE (mm)</b>             | 43 (41-55)         | 44 (34-49)         | 0.851          | <b>GCW (mmHg)</b>  | 2374 (1556-3273) | 2706 (1729-3683) | 0.452          |
| <b>Massa Indexada (g/m2)</b> | 75 (63-114)        | 83 (42-106)        | 0.654          | <b>GWE (%)</b>     | 91 (75-99)       | 93 (88-97)       | 0.605          |
| <b>Parede Posterior (mm)</b> | 9 (7-11)           | 9 (7-11)           | 0.670          | <b>GWI (mmHg)</b>  | 2095 (1356-2977) | 2408 (1448-3299) | 0.322          |
| <b>Septo (mm)</b>            | 10 (8-12)          | 10 (8-14)          | 0.729          | <b>GWW (mmHg)</b>  | 195 (25-701)     | 151 (67-327)     | 0.663          |
| <b>VD base</b>               | 32 (24-33)         | 31 (24-34)         | 0.938          | <b>FEVE (%)</b>    | 64 (55-70)       | 67 (62-76)       | 0.043          |
| <b>Onda A</b>                | 0,71 (0,59 – 1,27) | 0,85 (0,49 – 1,24) | 0.399          | <b>PSAP (mmHg)</b> | 32 (20-41)       | 23 (19-49)       | 0.642          |
| <b>Onda E</b>                | 0,70 (0,47 – 0,88) | 0,85 (0,52 – 1,18) | 0.349          | <b>DT (ms)</b>     | 204 (178-271)    | 220 (123-288)    | 0.779          |
| <b>e'</b>                    | 0,07 (0,05-0,11)   | 0,10 (0,08 - 0,12) | 0.640          | <b>S' (cm/s)</b>   | 15 (11-19)       | 13 (10-20)       | 0.310          |
| <b>E/A</b>                   | 0,82 (0,47-1,46)   | 0,82 (0,47-1,49)   | 0.888          | <b>TAPSE (mm)</b>  | 22. (17-27)      | 22 (17-27)       | 0.652          |
| <b>E/e'</b>                  | 9,86 (4,41-11,77)  | 8,12 (5,04-11,92)  | 0.640          |                    |                  |                  |                |

Considerando na mesma forma os exames realizados no 2º mês de tratamento, não houve diferença significativa entre os grupos seja nas dimensões cardíacas ou parâmetros de doppler cardíaco, tanto na população geral, quanto na coorte de pacientes com câncer de pulmão, exceto por uma menor Onda E no doppler dos pacientes com câncer de pulmão no grupo CT.

**Tabela 11. Dimensões cardíacas e parâmetros de doppler - ECO 2o mês - coorte Pulmão**

|   | CT                  | N-CT                | p-valor |                                  | CT               | N-CT              | p-valor |
|---|---------------------|---------------------|---------|----------------------------------|------------------|-------------------|---------|
| <b>Massa Indexada (g/m<sup>2</sup>)</b> | 72 (50-101)         | 79,85 (64-108)      | 0.279   | <b>Volume sistólico VE (ml)</b>  | 22 (12-68)       | 17 (8-45)         | 0.231   |
| <b>DDVE (mm)</b>                        | 44 (35-51)          | 43.50 (40-53)       | 0.573   | <b>Volume diastólico VE (ml)</b> | 47 (41-113)      | 54,50 (28-112)    | 0.708   |
| <b>AE indexado (ml/m<sup>2</sup>)</b>   | 23,32 (12,84-33,81) | 26,62 (19,96-38,77) | 0.179   | <b>e'</b>                        | 0,08 (0,05-1,11) | 0,09 (0,07-1,12)  | 0.114   |
| <b>Parede Posterior (mm)</b>            | 9 (7-12)            | 9 (8-12)            | 0.936   | <b>E/A</b>                       | 0,71 (0,38-1,08) | 0,88 (0,62-1,14)  | 0.104   |
| <b>Septo (mm)</b>                       | 9 (8-12)            | 9,50 (8-12)         | 0.219   | <b>E/e'</b>                      | 8,34 (4,43-9,58) | 8,61 (5,78-11,17) | 0.301   |
| <b>VD base (mm)</b>                     | 32 (26-38)          | 31 (25-39)          | 0.951   | <b>Onda A</b>                    | 0,84 (0,54-1,20) | 0,93 (0,63-1,14)  | 0.759   |
| <b>DT (ms)</b>                          | 198,5 (127-281)     | 238 (181-300)       | 0.124   | <b>Onda E</b>                    | 0,47 (0,36-1,04) | 0,71 (0,58-1,11)  | 0.039   |
| <b>TAPSE (mm)</b>                       | 19,5 (17-24)        | 21,5 (18-28)        | 0.245   | <b>S' (cm/s)</b>                 | 13 (11-16)       | 13 (10-18)        | 0.612   |
| <b>PSAP (mmHg)</b>                      | 21 (16-34)          | 24 (14-43)          | 0.401   |                                  |                  |                   |         |

#### 5.4 Achados Exploratórios

Houve medição de sinais vitais dos pacientes imediatamente antes da realização do ecocardiograma e da aplicação do tratamento. Apesar do peso corporal ser numericamente maior nos pacientes que desenvolveram CT, este se manteve estável durante todo o tratamento. A PA e a FC têm seus maiores valores no Ecocardiograma de 5º mês e 2º mês, respectivamente. Porém, não houve diferença significativa entre os que desenvolveram ou não CT.

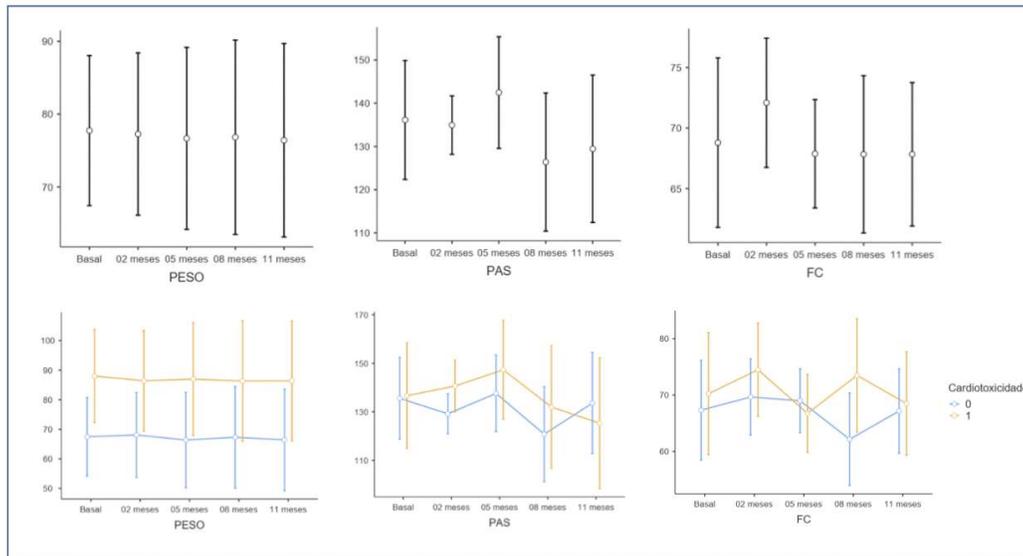


Figura 11. Variação de sinais vitais durante tratamento.

Dos 39 pacientes avaliados, 34 pacientes tinham imagens de tomografia torácicas em um mesmo serviço com possibilidade de classificação pela análise ordinal de escala de cálcio, no momento de inclusão do estudo. Neste momento, a medição do escore foi bem semelhante entre os grupos (Tabela 2). Apenas 25 pacientes apresentavam uma segunda imagem após o início do tratamento neste mesmo serviço de radiologia, sendo também classificados. Destes, 4 pacientes apresentaram um aumento no escore de cálcio em 1 ponto e todos integraram o grupo não-CT.

De forma exploratória, também foi avaliado a variação de SUV cardíaco naqueles pacientes que realizaram mais de um PET-CT durante o tratamento. Dos 39 pacientes, 20 pacientes tiveram análise de SUV cardíaco e foi calculado o delta SUV (reavaliação menos o de base), sendo divididos entre variação positiva e negativa.

**Tabela 12. Análises exploratórias – grupo geral**

|                       | <b>CT</b>  | <b>N-CT</b> | <b>p-valor</b> |
|-----------------------|------------|-------------|----------------|
| Melhor resposta       |            |             |                |
| Resposta Completa     | 0 (0%)     | 4 (14%)     |                |
| Resposta Parcial      | 3 (30%)    | 9 (31%)     |                |
| Doença Estável        | 5 (50%)    | 6 (21%)     |                |
| Progressão de Doença  | 0 (0%)     | 7 (24%)     |                |
| EAim                  | 5 (50%)    | 11 (38%)    |                |
| $\Delta$ SUV cardíaco | +0,80      | +0,60       |                |
| SG                    | 379,5 dias | 370 dias    | 0.468          |

Dos pacientes que tiveram testes de avaliação de resposta disponíveis (80% dos pacientes do grupo CTR e 86% dos pacientes do grupo sem CT - 20% da amostra não teve avaliação de resposta por imagens, seja pelo caráter adjuvante do tratamento, seja por impossibilidade de realização de imagens após o início, ex. óbito), a taxa de controle de doença foi de 80% no grupo CT. No grupo sem CT, 65% tiveram controle de doença e 24% apresentaram doença progressiva como melhor resposta. Houve uma maior incidência de eventos adversos imunológicos (EAim) no grupo CT (50% vs. 38%) e houve uma maior mediana de variação de SUV cardíaco, apesar da mediana ser positiva em ambos os grupos.

**Tabela 13. Análises exploratórias – pacientes com câncer de pulmão**

|                       | <b>CT</b> | <b>N-CT</b> |
|-----------------------|-----------|-------------|
| Melhor resposta       |           |             |
| Resposta Completa     | 0 (0%)    | 1 (7%)      |
| Resposta Parcial      | 2 (29%)   | 8 (57%)     |
| Doença Estável        | 4 (57%)   | 3 (21%)     |
| Progressão de Doença  | 0 (0%)    | 2 (14%)     |
| EAim                  | 4 (57%)   | 5 (36%)     |
| $\Delta$ SUV cardíaco | +0,80     | +0,25       |
| SG                    | 342 dias  | 369 dias    |

Na coorte de pacientes com câncer de pulmão, 90% tiveram imagens de reavaliação de resposta, mantendo controle de doença em todos os casos do grupo CT. Já no grupo não-CT, todos os pacientes realizaram imagens de reavaliação com 85% de controle de doença. A incidência de EAim foi maior no grupo CT (57 versus 36%), assim como a variação do SUV cardíaco foi mais positiva neste grupo. Ao contrário do grupo geral, a SG dos pacientes da coorte de câncer de pulmão foi menor no grupo CT.

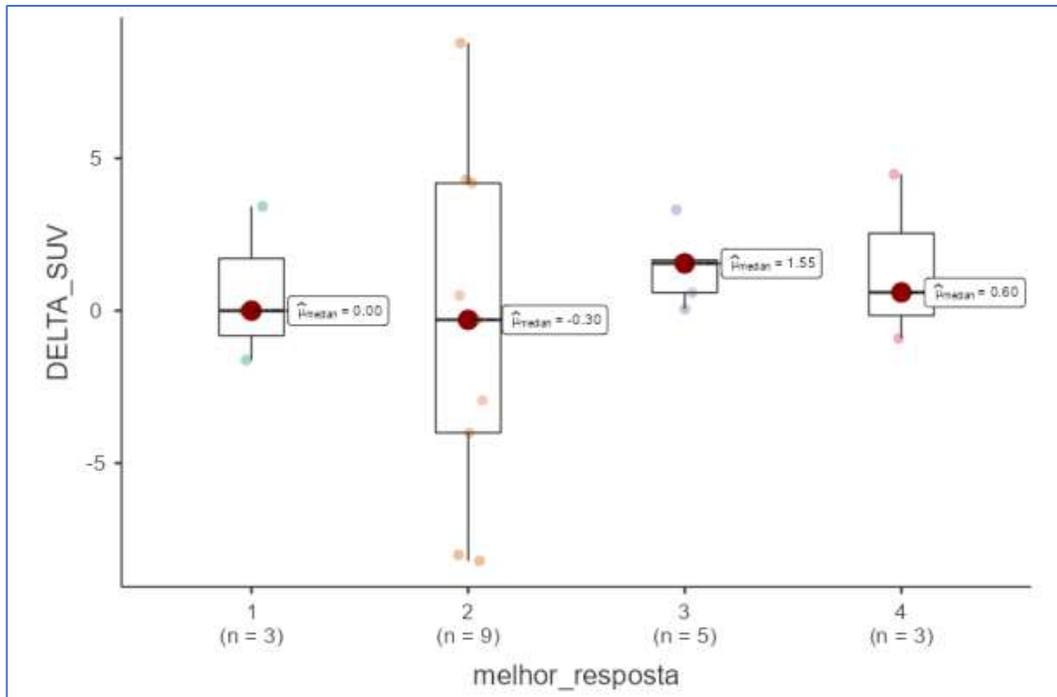
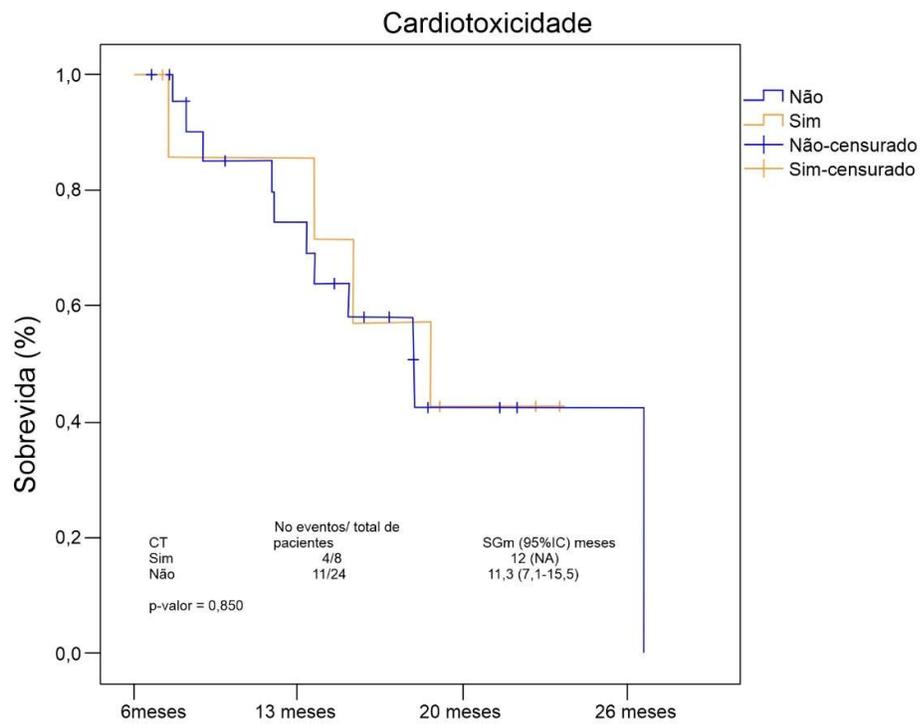


Figura 12. Variação SUV cardíaco e sua relação com resposta ao tratamento. 1- Resposta Completa. 2- Resposta Parcial. 3- Doença Estável. 4- Progressão de Doença. P=0.196.

Apesar do grupo CT apresentar maiores níveis de variação de SUV e melhor controle de doença, ao considerar os desfechos, mesmo progressão de doença foi relacionado com variação positiva do SUV cardíaco e a maior variação positiva foi encontrada no grupo Doença Estável.

A sobrevida global foi semelhante entre os grupos, com 12 meses no grupo CT (não possível calcular intervalo de confiança) *versus* 11,3 meses no grupo sem CT (IC 95%, 7,1 a 15,5),  $p=0,85$ . Avaliamos também a sobrevida enquanto comparamos diversos fatores, como o uso basal de betabloqueadores, metformina ou ocorrência de irAEs. Pacientes que eram usuários de betabloqueadores na linha de base tiveram uma sobrevida global de 20,7 meses (não possível calcular intervalo de confiança), em comparação a 8,8 meses (IC 95%, 4,2 a 13,5) para os não

usuários. Além disso, a sobrevida global no grupo que experimentou EAim foi de 11,2 meses (IC 95%, 10,4 a 12,3) versus 8,7 meses para aqueles que não apresentaram (IC 95%, 2,4 a 14,9).



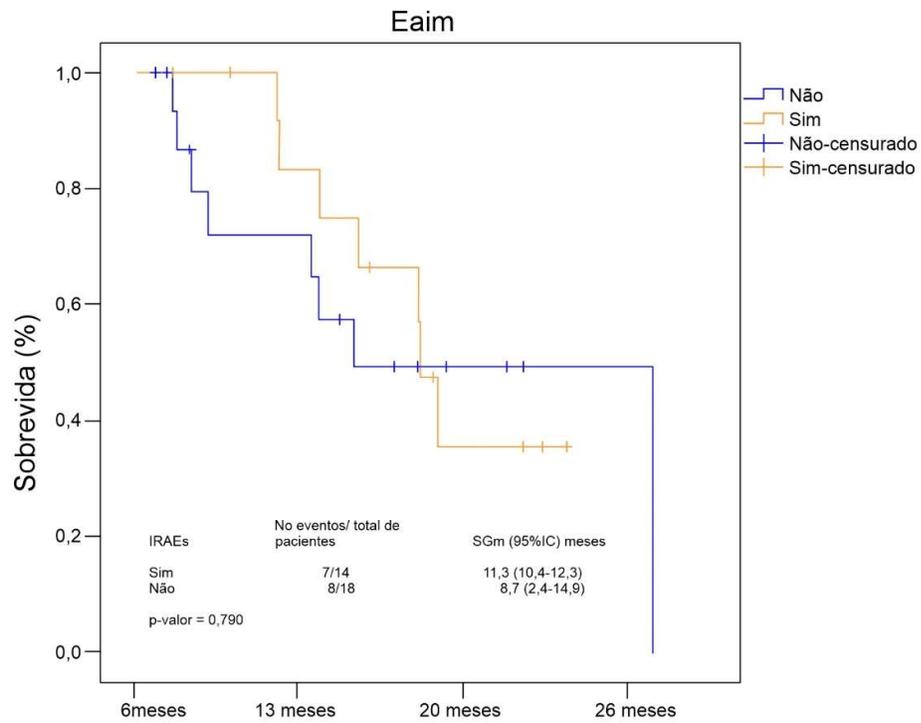
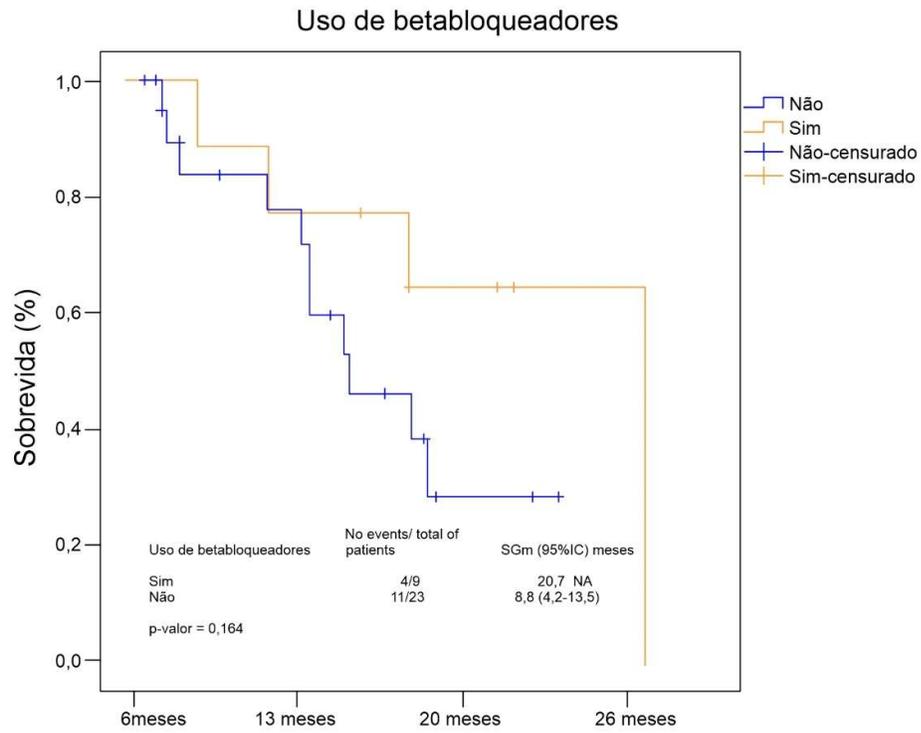


Figura 13. Sobrevidas comparando grupo

## 6. Discussão

Realizamos um estudo prospectivo pioneiro para avaliar a função cardíaca utilizando deformação miocárdica e trabalho miocárdico (MW) em pacientes em tratamento com bloqueadores de correceptores imunes (BCI). Demonstramos uma incidência inesperadamente alta de cardiotoxicidade (CT), com 25% de comprometimento cardíaco sem uma diminuição significativa da VEFE.

Nossos dados estão alinhados com os achados publicados por Andres et al., que avaliaram retrospectivamente 89 pacientes tratados com BCI e encaminhados para cardiotoxicidade. Neste estudo, a miocardite estava mais associada a combinações de BCIs (anti-PD1 + anti-CTLA4), enquanto a disfunção ventricular esquerda não inflamatória (NILVD) estava mais relacionada ao uso de pembrolizumab. NILVD é uma definição nova para disfunção do ventrículo esquerdo associada ao uso de BCI e foi definida neste estudo como um novo diagnóstico de redução assintomática da FEVE para um valor < 50% confirmado por ecocardiograma transtorácico ou ressonância magnética cardíaca, ou insuficiência cardíaca sintomática com FEVE 50–53% e redução do SLG e/ou elevação do peptídeo natriurético, sem outras causas de disfunção cardíaca, inflamação na RMC ou elevação de troponina. No estudo, o medicamento mais utilizado foi o pembrolizumabe, e os tumores mais frequentemente encontrados foram câncer de pulmão e cânceres do trato geniturinário, que compartilham fatores de risco com doenças cardiovasculares, como o tabagismo (40). Em nossa coorte, não houve alterações nos biomarcadores, e não encontramos nenhum caso de miocardite. Supomos que a CT foi leve o suficiente para não alterar os biomarcadores, e os mecanismos da lesão miocárdica apresentados tiveram uma etiologia diferente da miocardite, como NILVD.(40,41)

NILVD ou insuficiência cardíaca não inflamatória já é descrita como uma categoria de CT pela Sociedade Europeia de Cardiologia, sem indicação para imunossupressão em seu tratamento e com recomendação para retomar o uso de BCI com base na gravidade da condição. (11,42)

Em 2022, dois estudos chineses foram publicados com o objetivo de avaliar as mudanças na função cardíaca clínica e subclínica durante o tratamento com BCIs. O primeiro estudo avaliou prospectivamente 36 pacientes com câncer de pulmão durante os primeiros três meses de tratamento com BCIs, utilizando Ressonância Magnética Cardíaca, realizada na linha de base, 3 semanas após e 3 meses após o início da terapia com BCI. Este estudo demonstrou uma incidência de CT em 19% dos casos, definido como uma redução da FEVE de mais de 10%

para um valor abaixo de 55%. As alterações cardíacas foram mais pronunciadas no terceiro exame, com uma redução no SLG no segundo exame que foi capaz de prever a ocorrência de CT. Semelhante aos nossos dados, nenhuma alteração de troponina foi detectada em todo o grupo.(43)

O segundo estudo avaliou prospectivamente 55 pacientes, principalmente com câncer de bexiga, com exames realizados tanto antes quanto após o tratamento com BCIs. No entanto, não relatou o intervalo de tempo entre o início do tratamento e o exame de acompanhamento, nem forneceu razões para a interrupção do tratamento. O estudo não relatou a incidência de CT, mas houve uma redução estatisticamente significativa nos valores de SLG-VE e SLG-VD, entre outras mudanças no tamanho e na mecânica cardíaca, ao comparar os exames de linha de base e pós-BCI. (44)

Em nosso estudo com pacientes da vida real tratados com BCI, o achado de 13% de cardiotoxicidade usando critérios com uma redução na FEVE e 25% considerando critérios mais amplos (CT subclínica) demonstra uma incidência inesperada de cardiotoxicidade. Em nossa população, tivemos uma maior proporção de pacientes com câncer de pulmão, cujos fatores de risco coincidem com os da doença cardiovascular/aterosclerose e poderiam justificar as taxas mais altas de CT em comparação com os ensaios clínicos de BCIs. De fato, esses pacientes tiveram uma incidência numérica maior de CT, mas isso perde poder estatístico devido ao número reduzido de pacientes. Para avaliar o perfil cardiovascular basal, o escore de cálcio foi calculado usando as imagens de estadiamento de rotina, e os achados foram semelhantes entre os grupos, significando que não foi encontrado um escore de cálcio basal mais alto no grupo que desenvolveu CT. (39)

Esses dados demonstram uma maior incidência de eventos subclínicos, predominantemente caracterizados por achados considerados não inflamatórios. Isso contrasta com os dados comumente conhecidos sobre a incidência de eventos miocárdicos clínicos (miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia, eventos coronarianos e eventos cardiovasculares adversos maiores). Uma meta-análise publicada revelou que eventos miocárdicos representam <5% de todos os EAims, e a maioria deles estava relacionada ao uso de nivolumabe, seguido pelo pembrolizumabe. (45) No entanto, considerando que a meta-análise foi conduzida com dados de toxicidade clínica relatados, essas alterações subclínicas não foram registradas e não foram consideradas para relatar a incidência de eventos miocárdicos.

As recomendações atuais da Sociedade Europeia de Cardiologia são realizar uma avaliação com ECG basal e biomarcadores séricos em todos os pacientes, adicionando um ECO basal àqueles com alto risco cardiovascular. Se disponível, deve-se realizar a avaliação do strain. No entanto, até o momento, não há recomendação para acompanhamento com ECO, mesmo para pacientes de alto risco cardiovascular, uma vez que estudos prospectivos ainda não demonstraram valor clínico até agora. (46) Em caso de suspeita de cardiotoxicidade (CT), os pacientes devem ser prontamente encaminhados para avaliação por um cardio-oncologista. (11)

Em nosso estudo, de acordo com as mudanças na FEVE e SLG, houve uma redução no MW, mostrando alterações em todos os parâmetros. Como a maioria dos diagnósticos de CT foi encontrada na segunda avaliação, não é possível afirmar se a redução no strain e no MW poderia prever a diminuição da fração de ejeção, embora estudos possam ter demonstrado essa capacidade no uso de antraciclina. (14) Nos nossos dados, SLG foi o maior preditor de CT.

O trabalho miocárdico foi explorado em estudos com pacientes em uso de doxorubicina nos últimos anos. Um grande estudo retrospectivo americano analisando pacientes submetidos a avaliação ecocardiográfica conforme clinicamente indicado demonstrou que a alteração índices de trabalho miocárdico (redução de 15% em GWI e GWW) precederam redução SLG em pacientes com CT. (47) Um estudo prospectivo europeu avaliando pacientes que utilizaram antraciclina e trastuzumabe, demonstrou que GWI, GWE e GCW (e não GWW ou SLG) puderam prever a ocorrência de CT moderado (redução de FEVE para valores abaixo de 50% associado a redução do SLG maior que 15%). (48) Em contraste, dois estudos chineses, um avaliando pacientes com neoplasia mamária e outro avaliando crianças em tratamento para linfoma, os índices de trabalho miocárdico demonstraram menor sensibilidade que o SLG em prever CT. (49,50) Uma outra utilidade do trabalho miocárdico foi a de excluir a disfunção miocárdica nas alterações de SLG e pacientes com alteração de pressão arterial maior que 20mmHg, como demonstrado em um estudo caso-controle multicêntrico.(21)

A melhoria desses parâmetros após a segunda avaliação pode ser explicada pela interrupção do BCI e/ou início de betabloqueadores prescritos pelo cardiologista que encaminhou o paciente, mas isso pode levantar a hipótese de que essas mudanças poderiam ser autolimitadas/transitórias e, portanto, não ter repercussões sustentadas significativas o suficiente para serem relatadas na literatura, o que justifica por que a incidência encontrada neste estudo difere daquela encontrada na maioria dos relatos de toxicidade publicados até agora. (51) Na avaliação realizada por Andres et al., mais de 70% dos pacientes que

desenvolveram NILVD foram capazes de retomar o tratamento com segurança, semelhante ao nosso estudo. ((40)

Alguns estudos demonstram melhores resultados naqueles pacientes que experimentam EAims (52–54). A taxa de resposta do nosso estudo foi melhor no grupo CT, mas sem impacto sobre a sobrevivência. Uma maior incidência de toxicidade foi descrita como um preditor de resposta em algumas classes de medicamentos antineoplásicos e imunoterapia. Portanto, consideramos que uma maior ativação do sistema imunológico poderia ser responsável tanto por taxas de resposta mais altas quanto pela sobrevida global, bem como por uma maior incidência de eventos adversos.(55,56)

Nossos achados de melhoria evolutiva nos parâmetros, com ou sem intervenção medicamentosa, também podem demonstrar que a cardiotoxicidade permissiva é alcançável em muitos casos. Isso está alinhado com o benefício de manter a terapia antineoplásica em respondedores enquanto se gerencia as toxicidades apresentadas, quando não forem proibitivas (57,58) Em nosso estudo, nenhum paciente utilizando betabloqueadores apresentou CT. Esses dados levantam a hipótese do efeito protetor dessa classe de medicamentos sobre a CT. (59,60)

Nosso estudo teve algumas limitações como o fato de ser um estudo de pequena amostragem, com população heterogênea, unicêntrico, com apenas um único avaliador dos exames ecocardiográficos e baixa adesão à coleta de biomarcadores. A referência a um cardiocologista não foi centralizada pois os pacientes, se desejassem, podiam ser referenciados aos seus cardiologistas assistentes, não havendo um manejo padronizado da condução dos casos.

## **7. Conclusão**

Nosso estudo visou avaliar prospectivamente a toxicidade cardiovascular em pacientes submetidos a BCIs, utilizando ferramentas altamente sensíveis para rastreamento de CT, com achado inesperado de incidência expressiva de cardiotoxicidade provavelmente não associada a eventos imunes (NILVD). Este evento muitas vezes não tem repercussão clínica, podendo ser autolimitado e pode não demandar a suspensão do tratamento oncológico.

É necessária a realização de estudos adicionais para validar a maior incidência de CT subclínica e avaliar a relevância clínica desse rastreamento sensível, além de identificar qual subgrupo de pacientes se beneficiaria dessa abordagem. Adicionalmente, precisamos aprimorar a compreensão do impacto clínico das mudanças de MW nesta população e a utilidade desta

ferramenta como método sensível e mais fidedigno para diagnóstico, fornecendo evidências para o manejo apropriado e a necessidade de tratamento farmacológico específico para a cardiotoxicidade.

**Tabela 14. descrição de casos de cardiotoxicidade**

| Paciente | Comorbidades   | Tipo de tratamento                          | Critério de CT                                   | Condução do quadro   | EAIM associados  |
|----------|--|---|--|--|------------------|
| IVZ      | 76 anos, obesidade, tbg, Adenocarcinoma de pulmão.   | Carboplatina + pemetrexede + Pembrolizumabe | FEVE 61% → 40%<br>SLG - 15% → -7%<br>IC perfil B | RMC e AngioTC coronárias negativas. Interrompeu tratamento e iniciou medicamentos cardioprotetores com melhora do ECOTT, retornando posteriormente o tratamento. | Não              |
| FCMM     | 84 anos, CEC de pulmão PDL1 20%. Tbg e DM2. Uso basal de estatinas e merformina. Coronariopatia tratada com Stent, compensado. | Pembrolizumabe isolado                      | FEVE 57 → 49%<br>SLG -19 → -15%                  | Sem IC sintomática, apenas fadiga com perda de performance. Interrompeu tratamento.  | Não              |
| JGPV     | 62 anos, Coronariopata, hipertenso e tbg. CEC de língua avançado.  | Pembrolizumabe                              | FEVE 61 → 46%<br>SLG - 17% → -15%                | Sem IC sintomática. Conduzido por cardiologista assistente, que solicitou angioTC de coronárias sem novas lesões.  | Sim. Hipofisite. |

|     |  |   |   |   |                 |
|-----|--|---|---|---|-----------------|
| MJM | 56 anos, HAS, não-TBG.<br>Adenocarcinoma de pulmão. PDL1 Neg.<br>RT torácica prévia.                                       | Carboplatina +<br>pemetrexede +<br>pembrolizumabe | FEVE<br>70% →<br>46%<br>SLG -<br>24% → -<br>16%.  | IC sintomática necessitante de internação. Após suspensão da medicação, sem início de cardioprotetores, repetiu ECOTT com melhora.  | Não             |
| OLA | 56 anos, obesidade mórbida, TBG, HAS, DM2. Uso prévio de inibidores da ECA e metformina.<br>Carcinoma de Merckel avançado. | Avelumabe   | FEVE<br>61% →<br>48%<br>SLG -<br>13% =<br>mantido | Encaminhado a cardiologista assistente optou por observar. Manteve tratamento sem sintomas de IC.   | Não             |
| ERS | 70 anos, Adenocarcinoma de pulmão PDL1 neg. DM2 insulínica dependente, HAS e TBG.  | Cisplatina +<br>pembrolizumabe +<br>pemetrexede   | FEVE<br>66% →<br>59%<br>Slg -25<br>→ -15%.        | Sem sintomas de IC.<br>Cardiooncologista iniciou Carvedilol com melhora dos parâmetros.   | Não             |
| GLF | 63 anos, HAS, obesidade. Uso basal de BRA. Melanoma localmente avançado.   | Pembrolizumabe                                    | FEVE<br>67% →<br>66%<br>SLG -<br>19% → -<br>16%   | Assintomático. Melhora evolutiva sem intervenção para níveis basais. Em contexto de progressão, submetido a nivolumabe combinado com ipilimumabe, evoluindo com IC sintomática – já fora de protocolo de pesquisa | Hipotireoidismo |

|      |   |   |                                     |   |                                |
|------|---|---|-------------------------------------|---|--------------------------------|
| MSAA | 62 anos, TBG, HAS.<br>Uso basal de BRA e estatinas.<br>Adenocarcinoma de pulmão avançado. | Carboplatina +<br>pemetrexede +<br>pembrolizumabe                 | FEVE<br>64→70<br>SLG -18<br>→ -14%  | Apesar de resposta clínica, tratamento suspenso após descoberta de mutação alvo para tratamento | Não                            |
| WSM  | 57 anos, HAS, uso basal IECA.<br>Adenocarcinoma de pulmão avançado.                       | Carboplatina +<br>Paclitaxel +<br>Atezolizumabe +<br>Bevacizumabe | FEVE<br>66→61%<br>SLG -17<br>→ -14% | Assintomático.<br>Observação.   | Hipofisite?                    |
| WNS  | 82 anos, DM2 insulínodépendente, TBG.<br>Adenocarcinoma de pulmão PDL1> 50%               | Pembrolizumabe  | FEVE 55<br>→<br>SLG -19<br>→ -16%   | Assintomático.<br>Observação.   | Pneumonite/<br>hipotireoidismo |

## 8. Referências

1. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: A community-based retrospective cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Apr 1;34(10):1122–30.
2. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, Weston SA, Kushwaha SS, Nelson TJ, et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 3;62(10):881–6.
3. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. Vol. 68, *Cancer Research*. 2008. p. 8643–53.
4. Laurence Zitvogel, Guido Kroemer. *Oncoimmunology*. Zitvogel L, Kroemer G, editors. Cham: Springer International Publishing; 2018. 6–724 p.
5. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Vol. 12, *Cancer Discovery*. American Association for Cancer Research Inc.; 2022. p. 31–46.
6. Lara Pinheiro. *g1.globo.com*. 2018. Nobel de Medicina premia americano e japonês por terapia contra o câncer.
7. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins ; Sherry, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39:4073–126. Available from: <https://doi>.

8. Hajjar LA, Da Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian cardio-oncology guideline-2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Nov 1;115(5):1006–43.
9. Brazilian journal of oncology. [Internet]. [cited 2022 Sep 29]. Available from: <http://brazilianjournalofoncology.com.br/how-to-cite/6/en-US>
10. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer.* 1967 Mar;20(3):333–53.
11. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Aug 26; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehac244/6673995>
12. 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. Vol. 11, *JACC: Cardiovascular Imaging.* Elsevier Inc.; 2018. p. 1122–31.
13. Narayan HK, Finkelman B, French B, Plappert T, Hyman D, Smith AM, et al. Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations with Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms over 3 Years of Follow-Up. *Circulation.* 2017 Apr 11;135(15):1397–412.
14. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, Jebavy L, Vojacek J. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol.* 2008 Jun;30(2):160–2.
15. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2013 May;26(5):493–8.
16. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2014 Sep;27(9):911–39.
17. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb;77(4):392–401.
18. di Lisi D, Manno G, Novo G. Subclinical Cardiotoxicity: The Emerging Role of Myocardial Work and Other Imaging Techniques. Vol. 46, *Current Problems in Cardiology.* Mosby Inc.; 2021.
19. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressurestrain loop area: A non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J.* 2012 Mar;33(6):724–33.

20. Moya A, Buytaert D, Penicka M, Bartunek J, Vanderheyden M. State-of-the-Art: Noninvasive Assessment of Left Ventricular Function Through Myocardial Work. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Elsevier Inc.; 2023.
21. Kosmala W, Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, De Blois J, Murbræch K, et al. Incremental Value of Myocardial Work over Global Longitudinal Strain in the Surveillance for Cancer-Treatment-Related Cardiac Dysfunction: A Case–Control Study. *J Clin Med*. 2022 Feb 2;11(4).
22. Cardinale D, Teresa Sandri M, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left Ventricular Dysfunction Predicted by Early Troponin I Release After High-Dose Chemotherapy. 2000.
23. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: Comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS One*. 2014 May 6;9(5).
24. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association between Immune Checkpoint Inhibitors with Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020;2299–311.
25. Isawa T, Toi Y, Sugawara S, Taguri M, Toyoda S. Incidence, Clinical Characteristics, and Predictors of Cardiovascular Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2022 May 6;27(5):e410–9.
26. He Y, Yu H, Dai S, He M, Ma L, Xu Z, et al. Immune checkpoint inhibitors break whose heart? Perspectives from cardio-immuno-oncology. *Genes and Diseases*. KeAi Communications Co.; 2023.
27. Finke D, Heckmann MB, Salatzki J, Riffel J, Herpel E, Heinzerling LM, et al. Comparative Transcriptomics of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis Identifies Guanylate Binding Protein 5 and 6 Dysregulation. *Cancers (Basel)*. 2021 May 20;13(10).
28. Shek D, Read SA, Ahlenstiel G, Piatkov I. Pharmacogenetics of anticancer monoclonal antibodies. *Cancer Drug Resist*. 2019;2(1):69–81.
29. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 3;375(18):1749–55.
30. Martinez-Calle N, Rodriguez-Otero P, Villar S, Mejías L, Melero I, Prosper F, et al. Anti-PD1 associated fulminant myocarditis after a single pembrolizumab dose: the role of occult pre-existing autoimmunity. *Haematologica*. 2018 Jul;103(7):e318–21.
31. Dolladille C, Akroun J, Morice PM, Domp Martin A, Ezine E, Sassier M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4964–77.
32. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity: *JACC: CardioOncology Primer*. Vol. 3, *JACC: CardioOncology*. Elsevier Inc.; 2021. p. 35–47.

33. Amiri-Kordestani L, Moslehi J, Cheng J, Tang S, Schroeder R, Sridhara R, et al. Cardiovascular adverse events in immune checkpoint inhibitor clinical trials: A U.S. Food and Drug Administration pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 May 20;36(15\_suppl):3009–3009.
34. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2019 Jul 1;5(7):1008.
35. Gotsman I, Grabie N, Dacosta R, Sukhova G, Sharpe A, Lichtman AH. Proatherogenic immune responses are regulated by the PD-1/PD-L pathway in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2007 Oct 1;117(10):2974–82.
36. Strauss L, Mahmoud MAA, Weaver JD, Tijaro-Ovalle NM, Christofides A, Wang Q, et al. Targeted deletion of PD-1 in myeloid cells induces antitumor immunity. *Sci Immunol*. 2020 Jan 3;5(43).
37. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. Vol. 19, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. e447–58.
38. III DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE ANÁLISE E EMISSÃO DE LAUDOS ELETROCARDIOGRÁFICOS [Internet]. Available from: [www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)
39. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, Budoff MJ, Kazerooni EA, Narula J, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017 Jan 1;11(1):74–84.
40. Andres MS, Ramalingam S, Rosen SD, Baksi J, Khattar R, Kirichenko Y, et al. The spectrum of cardiovascular complications related to immune-checkpoint inhibitor treatment: Including myocarditis and the new entity of non inflammatory left ventricular dysfunction. *Cardio-Oncology*. 2022 Dec 1;8(1).
41. Russo A. *Cardio-Oncology*. 1st ed. Russo A, Maurea N, Farmakis D, Giordano A, editors. Cham: Springer International Publishing; 2022.
42. Gergely TG, Drobni ZD, Kallikourdis M, Zhu H, Meijers WC, Neilan TG, et al. Immune checkpoints in cardiac physiology and pathology: therapeutic targets for heart failure. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2024 Jan 26; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-023-00986-9>
43. Liu J, Cao Y, Zhu K, Yao S, Yuan M, Kong X, et al. Early evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors by cardiovascular magnetic resonance: a prospective observational study. *Quant Imaging Med Surg*. 2022 Oct 1;12(10):4771–85.
44. Xu A, Yuan M, Zhan X, Zhao G, Mu G, Wang T, et al. Early detection of immune checkpoint inhibitor-related subclinical cardiotoxicity: A pilot study by using speckle tracking imaging and three-dimensional echocardiography. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Dec 21;9.

45. Ndjana Lessomo FY, Wang Z, Mukuka C. Comparative cardiotoxicity risk of pembrolizumab versus nivolumab in cancer patients undergoing immune checkpoint inhibitor therapy: A meta-analysis. Vol. 13, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
46. Rini BI, Moslehi JJ, Bonaca M, Schmidinger M, Albiges L, Choueiri TK, et al. Prospective Cardiovascular Surveillance of Immune Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Cancer: Data From the Phase III JAVELIN Renal 101 Trial [Internet]. Vol. 40, *J Clin Oncol*. 2022. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.1511>.
47. Zhan J, Van den Eynde J, Cordrey K, Long R, Danford DA, Hays AG, et al. Deterioration in myocardial work indices precedes changes in global longitudinal strain following anthracycline chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2022 Sep;363:171–8.
48. Moya A, Buytaert D, Beles M, Paolisso P, Duchenne J, Huygh G, et al. Serial Non-Invasive Myocardial Work Measurements for Patient Risk Stratification and Early Detection of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients: A Single-Centre Observational Study. *J Clin Med*. 2023 Feb 19;12(4):1652.
49. Chen J, Cheng C, Fan L, Xu X, Chen J, Feng Y, et al. Assessment of left heart dysfunction to predict doxorubicin cardiotoxicity in children with lymphoma. *Front Pediatr*. 2023 May 5;11.
50. Guan J, Bao W, Xu Y, Yang W, Li M, Xu M, et al. Assessment of Myocardial Work in Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Analysis of CTRCD Prediction by Echocardiography. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 11;12.
51. Tan S, Day D, Nicholls SJ, Segelov E. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Oncology: Current Uses and Future Directions: *JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review*. Vol. 4, *JACC: CardioOncology*. Elsevier Inc.; 2022. p. 579–97.
52. Liang Y, Xu H, Liu F, Li L, Lin CX, Zhang Y, et al. Immune-related adverse events and their effects on survival outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media SA; 2024.
53. Zhang Y, Chen J, Liu H, Dai J, Zhao J, Zhu S, et al. The incidence of immune-related adverse events (irAEs) and their association with clinical outcomes in advanced renal cell carcinoma and urothelial carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Vol. 129, *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2024.
54. Ma S, Nie H, Wei C, Jin C, Wang L. Association between immune-related adverse events and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media SA; 2024.
55. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Nishio M, Mok TSK, Reck M, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Efficacy of Atezolizumab in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2023 Apr 1;9(4):527.
56. Kogawa T, Doi A, Shimokawa M, Fouad TM, Osuga T, Tamura F, et al. Early skin toxicity predicts better outcomes, and early tumor shrinkage predicts better response after cetuximab treatment in advanced colorectal cancer. *Target Oncol*. 2015 Mar 27;10(1):125–33.

57. Porter C, Azam TU, Mohananeey D, Kumar R, Chu J, Lenihan D, et al. Permissive Cardiotoxicity: The Clinical Crucible of Cardio-Oncology. Vol. 4, JACC: CardioOncology. Elsevier Inc.; 2022. p. 302–12.
58. Tan K, Wang A, Zheng Y, Wang S, Wang C, Li J, et al. Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer patients following immune-related adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2024;
59. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May;71(20):2281–90.
60. Attar A, Behnagh AK, Hosseini M, Amanollahi F, Shafiekhani P, Kabir A. Beta-Blockers for Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiac Toxicity: An Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther*. 2022 Dec 29;2022:1–13.