

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

LUÍS FÁBIO BARBOSA BOTELHO

Avaliação da acurácia do MAPSE (Excursão Sistólica do Plano Anular Mitral) para diagnóstico de cardiotoxicidade subclínica secundária ao uso de antracíclicos em pacientes com câncer de mama

SÃO PAULO

2024

LUÍS FÁBIO BARBOSA BOTELHO

Avaliação da acurácia do MAPSE (Excursão Sistólica do Plano Anular Mitral) para diagnóstico de cardiotoxicidade subclínica secundária ao uso de antracíclicos em pacientes com câncer de mama

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e à Universidade Federal da Paraíba no âmbito do Projeto de Doutorado Interinstitucional - DINTER para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Vera Maria Cury Salemi

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Dantas Tavares de Melo

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Botelho, Luis Fábio Barbosa

Avaliação da acurácia do MAPSE (Excursão Sistólica do Plano Anular Mitral) para diagnóstico de cardiotoxicidade subclínica secundária ao uso de antracíclicos em pacientes com câncer de mama / Luis Fábio Barbosa Botelho; Vera Maria Cury Salemi, 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. Antracíclicos 2. Cardiotoxicidade 3. Deformação longitudinal global
4. Ecocardiografia 5. MAPSE 6. Neoplasia I. Salemi, Vera Maria Cury,
orient. II. Melo, Marcelo Dantas Tavares de, coorient. III. Título.

USP/FM/DBD-114/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Botelho LFB. Avaliação da acurácia do MAPSE (Excursão Sistólica do Plano Anular Mitral) para diagnóstico de cardiotoxicidade subclínica secundária ao uso de antracíclicos em pacientes com câncer de mama [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2024.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus. Graças a ele foi possível chegar até aqui. Em segundo lugar agradeço a minha esposa Cláudia e a meus três filhos felinos: Gremly, Capitu e Ramsés. Só eles sabem tudo que passei para chegar aqui e me apoiaram em todas as etapas desse processo fossem elas positivas ou negativas.

Agradeço a minha mãe, Daisy Oliveira, e meu padrasto Hildon Oliveira (*in memoriam*), bem como as minhas duas irmãs e meus sobrinhos por sempre estarem comigo em todas as conquistas da minha vida.

Agradeço a minha orientadora Dra. Vera Maria Cury Salemi por toda paciência, cuidado, atenção, carinho e ensinamentos. Os momentos que passei com ela foram de enriquecimento pessoal.

Agradeço a meu coorientador o Dr. Marcelo Dantas Tavares de Melo por todo o apoio ao longo do caminho, por todo incentivo, toda atenção, todos os ensinamentos e, principalmente, toda parceria. Tenho a honra de poder dizer que somos amigos.

Agradeço ao Dr. André Luiz Cerqueira de Almeida por, gentilmente, ceder-me o banco de dados de sua pesquisa que foi essencial para o desenvolvimento desta tese, bem como por toda atenção, disponibilidade e incentivo a mim dispensados.

Agradeço, de coração, a meus amigos André Telis, Alessandraz Braz, Cristianne Alexandre, Gabriela Targueta e Gabriel Targueta por sempre me apoiarem e me incentivarem a cursar o doutorado e por acreditarem em mim.

Agradeço ao Prof. Eduardo Sérgio Soares de Sousa, diretor do Centro de Ciências Médicas à época de minha matrícula, por sempre ter me incentivado a cursar o doutorado e nunca ter desistido de mim.

Agradeço ao Dr. Élbio Antônio D'amico por ter sido extremamente compreensivo comigo durante o período que cursei o primeiro doutorado e não pude terminar por questões pessoais. Sua candura, sensibilidade e gentileza me marcam até hoje.

Agradeço ao professor Valdiney Gouveia, então reitor da Universidade Federal da Paraíba, por ter me dado todo o apoio em um período conturbado que vivi e por ter me dado uma oportunidade de ser pro-reitor.

Agradeço a todos os meus colegas de DINTER que estiveram junto comigo nesses quatros anos. O apoio de todos foi muito importante nessa caminhada.

Agradeço a todos os colegas de trabalho, amigos e conhecidos que direta ou indiretamente colaboraram para que este dia chegasse.

Agradeço a todos os funcionários da pós graduação do InCor por serem me atenderem com toda gentileza, atenção e carinho. Agradeço, também, a todos os docentes do DINTER em cardiologia que direta ou indiretamente contribuíram para este momento.

Por fim, agradeço a todos os pacientes que consentiram em participar desse estudo pois, sem eles, nada disso seria possível.

RESUMO

Botelho LFB. Avaliação da acurácia do MAPSE (Excursão Sistólica do Plano Anular Mitral) para diagnóstico de cardiotoxicidade subclínica secundária ao uso de antracíclicos em pacientes com câncer de mama [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2024.

Introdução: A cardiotoxicidade (CTX) relacionada ao uso das antraciclinas (ANT) pode ocorrer em 5% a 30% dos pacientes, sendo um dos principais problemas relacionados ao tratamento oncológico. O diagnóstico precoce da CTX é recomendável por melhorar o prognóstico desses doentes. O *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLG) é uma ferramenta com boa acurácia, sendo utilizada no seguimento durante e após o tratamento. A excursão sistólica do plano anular mitral (MAPSE) analisa também a função longitudinal do ventrículo esquerdo, sendo de fácil e rápida mensuração, menos dependente de boa janela acústica. O papel do MAPSE nessa população ainda é pouco conhecido. **Objetivo:** Avaliar a acurácia do MAPSE para diagnóstico de CTX subclínica em pacientes adultas com câncer de mama submetidas a tratamento quimioterápico com ANT. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo em que foram realizadas avaliações ecocardiográficas em pacientes com câncer de mama que receberam ANT como parte do tratamento. Os exames foram realizados antes do início do tratamento, após a primeira dose da ANT, após o término do tratamento com ANT e após 06 e 12 meses do término do tratamento. O equipamento ecocardiográfico utilizado foi do modelo VIVID 9 (*GE Healthcare*, Milwaukee) e as imagens foram analisadas com o programa *EchoPac* versão 202. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada pelo método de Simpson biplano modificado. Imagens por Doppler tecidual e de influxo mitral foram realizadas. O desempenho do MAPSE e do GLS foi analisado por meio da construção de uma curva ROC, sendo o valor da FEVE abaixo de 50% considerado o padrão ouro para o diagnóstico de CTX. A área abaixo da curva ROC foi utilizada para cálculo da acurácia. **Resultados:** Foram incluídas 61 pacientes, sendo a mediana de idade de 50 anos, sendo que 14 pacientes (22,9%) receberam trastuzumabe associado; 26 (42,6%) apresentaram hipertensão arterial sistêmica (HAS); 4 (6,6%) diabetes *mellitus*; e 3 (4,9%) eram tabagistas. Seis meses após o término do tratamento, 8,2% das pacientes

desenvolveram CTX. A mediana de idade e de dose de ANT não teve diferença com significância estatística entre os grupos. As medidas do MAPSE e do SLG apresentaram correlação positiva moderada em todas as aferições, com coeficiente de correlação de Pearson variando de 0,545 IC95% [0,43; 0,70, $p<0,01$] antes do início da ANT até 0,635 IC95% [0,456; 0,765, $p<0,01$] após 06 meses do término do tratamento. A redução de 12% do SLG teve sensibilidade de 80% e especificidade de 70%, sendo a acurácia geral do exame de 78%. A redução relativa de 15% do MAPSE teve sensibilidade de 80% e especificidade de 77%, com acurácia de 81,2%. A diminuição absoluta de 2mm na medida do MAPSE teve sensibilidade de 80% e especificidade de 73,21% com acurácia de 81,2%. Não houve diferença entre as curvas ROC. **Conclusão:** O MAPSE obteve uma acurácia semelhante ao SLG nesta coorte para o diagnóstico de CTX subclínica em pacientes submetidos a tratamento com ANT. Este parâmetro pode ser de grande valor na avaliação cardiológica desses pacientes e deveria ser incorporado no seguimento regular para cardiotoxicidade.

Palavras-chave: Antracíclicos, Cardiotoxicidade, Deformação longitudinal global, Ecocardiografia, MAPSE, Neoplasia.

ABSTRACT

Botelho LFB. Evaluation of MAPSE (Mitral Annulus Plane Systolic Excursion) accuracy for the diagnosis of subclinical cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy with anthracyclines [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2024.

Introduction: Cardiotoxicity (CTX) related to the use of anthracyclines (ANT) can occur in 5% to 30% of the patients, being one of the main problems related to cancer treatment. Early diagnosis of CTX is recommended as it improves the prognosis of these patients. The left ventricular global longitudinal strain (SLG) is a tool with good accuracy, being used in the follow-up during and after treatment. The mitral annulus plane systolic excursion (MAPSE) also analyzes the longitudinal function of the left ventricle, being easy and quick to measure, less dependent on a good acoustic window. The role of MAPSE in this population is still poorly understood. **Objective:** To evaluate the accuracy of MAPSE for the diagnosis of subclinical CTX in adult breast cancer patients undergoing chemotherapy with ANT. **Methods:** This is a retrospective cohort study where comprehensive echocardiographic assessments were performed in breast cancer patients who received ANT as part of their treatment. The exams were performed before the beginning of the treatment, after the first dose of ANT, after the end of the treatment with ANT and after 06 and 12 months of the end of the treatment. The echocardiographic equipment used was a VIVID model 9 (GE Healthcare, Milwaukee) and the images were analyzed using the EchoPac software, version 202. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated using the modified biplane Simpson method. The mitral inflow and the tissue Doppler imaging were obtained. The performance of MAPSE and GLS was analyzed through the construction of a ROC curve, with LVEF below 50% considered the gold standard for the diagnosis of CTX. The area under the ROC curve was used to calculate the accuracy. **Results:** The sample included 61 patients, with a median age of 50 years, 14 patients (22.9%) received associated trastuzumab, 26 (42.6%) presented systemic arterial hypertension (SAH), 4 (6.6%) diabetes *mellitus* and 3 (4.9%) were smokers. Six months after the end of treatment, 8.2% of the patients developed CTX. The median age and ANT dose did not present a statistically significant difference between both groups. The MAPSE

and SLG measurements showed a moderate positive correlation in all measurements, with Pearson's correlation coefficient ranging from 0.545 95%CI [0.43; 0.70, $p<0.01$] before the start of ANT up to 0.635 95%CI [0.456; 0.765, $p<0.01$] 6 months after the end of treatment. The 12% reduction in GLS had a sensitivity of 80% and a specificity of 70%, and the overall accuracy of the test was 78%. The relative reduction of 15% of MAPSE had a sensitivity of 80% and specificity of 77%, with an accuracy of 81.2%. The absolute decrease of 2mm in the MAPSE measurement had a sensitivity of 80% and a specificity of 73.21% with an accuracy of 81.2%. There was no difference between the ROC curves. **Conclusion:** MAPSE obtained an accuracy like SLG in this cohort for the diagnosis of subclinical CTX in patients undergoing treatment with ANT. This parameter can be of great value in the cardiological evaluation of these patients and should be incorporated in the regular assessment of cardiotoxicity.

Keywords: Anthracyclines, Cardiotoxicity, Global longitudinal strain, Ecocardiograph, MAPSE, Neoplasms.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
ANT	Antraciclina
ASC	Área de superfície corporal
BB	Beta bloqueadores
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
CCI	Coeficiente de correlação interclasses
cm/s	Centímetros por segundo
CTX	cardiotoxicidade
DAC	Doença arterial coronariana
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DOX	doxorubicina
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
e'	Velocidade diastólica
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

g/m ²	Gramas por metro quadrado
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
InCor	Instituto do Coração
IPM	Índice de desempenho miocárdico
m/s	Metros por segundo
MAPSE	Excursão sistólica do plano anular mitral
mL	Mililitro
mL/m ²	Mililitro por metro quadrado
mm Hg	Milímetro de mercúrio
mm	Milímetro
ms	Milissegundo
PPVE	Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
RR	Risco relativo
S'	Velocidade sistólica
SLG	<i>Strain</i> longitudinal global
TAPSE	Excursão sistólica de plano anular tricúspide
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana

UFPB Universidade Federal da Paraíba

VD Ventrículo direito

VE Ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcento
$<$	Menor
$>$	Maior
$\leq$	Menor ou igual
$\geq$	Maior ou igual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Gráfico de médias das medidas seriadas do MAPSE	40
Figura 2 - Gráfico de médias das medidas seriadas do MAPSE mostrando o comportamento por grupo	41
Figura 3 - Gráfico de médias das medidas seriadas do SLG	42
Figura 4 - Gráfico de médias das medidas seriadas do SLG por grupo	43
Figura 5 - Diagrama de dispersão entre as medidas do MAPSE e do SLG antes do início da DOX	44
Figura 6 - Diagrama de dispersão entre as medidas do MAPSE e do SLG 06 meses após a última dose da DOX.....	45
Figura 7 - Diagrama de dispersão entre as medidas do MAPSE e do SLG 12 meses após a última dose da DOX.....	46
Figura 8 - Curva ROC da MAPSE _{rel} para diagnóstico de CTX subclínica	47
Figura 9 - Curva ROC do Δ MAPSE para diagnóstico de CTX subclínica	48
Figura 10 - Curva ROC da SLG _{rel} para diagnóstico de CTX subclínica	48
Figura 11 - Curvas ROC da SLG _{rel} comparada com a MAPSE _{rel} para diagnóstico de CTX subclínica	49
Figura 12 - Curvas ROC da SLG _{rel} comparada com o Δ MAPSE para diagnóstico de CTX subclínica	49
Figura 13 - Curvas ROC da alteração relativa do MAPSE comparada com a diferença absoluta do MAPSE para diagnóstico de CTX subclínica	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas de todas as pacientes antes do início do tratamento quimioterápico.....	30
Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos grupos de pacientes com e sem CTX 06 meses após o término do tratamento	32
Tabela 3 - Medidas ecocardiográficas de todas as pacientes antes de iniciar a primeira dose de DOX.....	34
Tabela 4 - Medidas ecocardiográficas dos grupos das pacientes que desenvolveram CTX e não desenvolveram CTX antes da primeira dose da DOX.....	36
Tabela 5 - Medidas ecocardiográficas dos grupos das pacientes que desenvolveram CTX e não desenvolveram CTX 06 meses após última dose da DOX...	38
Tabela 6 - Valores de sensibilidade e especificidade para diversos pontos de corte retirados das respectivas curvas ROC	51
Tabela 7 - Valores de sensibilidade e especificidade para o MAPSE e o SLG considerando a avaliação qualitativa dos pontos de cortes	52
Tabela 8 - Resultado do modelo de regressão de Poisson univariada e multivariada, utilizando HAS e uso de transtuzumab como variáveis de confusão	53

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA.....	18
1.2	CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA A ANTRACICLINAS.....	18
1.3	DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE	20
1.4	PAPEL DO ECOCARDIOGRAMA NA DETECÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA A ANTRACICLINAS	21
1.5	O PAPEL DO MAPSE NO ECOCARDIOGRAMA	22
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	24
2.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	24
3	MÉTODOS.....	25
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	25
3.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA	25
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	26
3.5	ECOCARDIOGRAFIA.....	27
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
5	RESULTADOS	30
5.1	DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS	30
5.2	DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	34

5.3	COMPORTAMENTO DO MAPSE E DO SLG DURANTE O SEGUIMENTO	39
5.4	DESEMPENHO DO MAPSE E DO SLG NO DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA	46
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÃO.....	58
8	REFERÊNCIAS	59

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum diagnosticado no mundo¹, com estimativa de 297.790 novos casos e de 43.170 mortes nos Estados Unidos no ano 2023². No Brasil, de acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer, a doença acometeu 73.610 mulheres e foi responsável por 18.139 mortes, sendo considerado o tipo de câncer com maior mortalidade no gênero feminino em 2023³. Os principais fatores de risco são o gênero feminino, idade avançada, exposição a estrogênio endógeno ou exógeno, história familiar, ingestão de álcool e a presença de mutações em genes como o BCRA 1 e 2⁴.

As antraciclinas (ANT), um grupo de drogas com potencial de causar lesão no DNA, são uma importante classe terapêutica no tratamento da doença localizada⁵, bem como da doença metastática^{6,7}, podendo reduzir em 20% a 30% a mortalidade da doença⁵. A cardiotoxicidade (CTX) é a complicação tardia mais comum associada a essa classe de drogas, quando usadas sozinhas ou em combinação, principalmente com o trastuzumab⁷⁻⁹.

1.2 CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA A ANTRACICLINAS

As ANT são a principal causa de CTX relacionada ao tratamento quimioterápico¹⁰, sendo a incidência variável a depender da dose, variando de 5% com dose acumulada de 400mg/m² de doxorubicina (DOX) até 26% com dose de 550mg/m²¹¹.

A inibição da enzima topoisomerase II-subtipo Beta em miócitos cardíacos é o mecanismo bioquímico principal mais aceito para a patogênese do dano celular¹⁰,

havendo participação da formação de espécies reativas de oxigênio e formação de complexos intracelulares com moléculas de ferro¹⁰⁻¹³.

Além da dose cumulativa, a presença de outros fatores de risco pode interagir aumentando o risco de desenvolver CTX com uso de ANT. A associação de hipertensão arterial sistêmica (HAS) aumenta em 12,4 vezes o risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva em sobreviventes do câncer que foram expostas a ANT¹⁴. A presença de polimorfismo nos genes das carbonil redutases ou do transportador de cassete de ligação da adenosina trifosfato também estão associados a maior risco de dano cardíaco após exposição a esse grupo de fármacos¹⁵.

Em pacientes com câncer de mama, a associação com outras terapias potencialmente cardiotoxícas, como transtuzumab, ciclofosfamida ou radioterapia em mediastino, aumentam o risco de desenvolver insuficiência cardíaca secundária a ANT¹⁵.

A CTX relacionada às ANT é do tipo I, causada por lesão tóxica direta às células do miocárdio. Pode ter início agudo ou tardio, sendo a expressão clínica mais comum a insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)^{13,16}.

O uso de dexrazoxane, um quelante de ferro, é indicado como agente cardioprotetor, sendo mais recomendado em pacientes com câncer de mama metastático que receberão doses de DOX acima de 540mg/m²¹⁷.

Outras estratégias, como uso de formulações lipossomais de DOX que apresentam menor potencial de lesão miocárdica, uso de beta bloqueadores (BB), estatinas, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) têm sido utilizadas com graus variados de recomendação^{14,15,17}.

O exercício físico regular, principalmente se iniciado antes do início da quimioterapia, pode diminuir o risco de CTX. O Colégio Americano de Medicina do Esporte recomenda que pacientes com câncer completem 75 minutos por semana de exercício aeróbico vigoroso ou 150 minutos de exercício aeróbico moderado¹⁸. Um dos possíveis mecanismos benéficos do exercício é a melhor depuração mitocondrial da ANT, diminuindo a exposição cardíaca à droga¹⁵.

1.3 DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE

A definição clássica de CTX relacionada ao tratamento do câncer considera a queda percentual da FEVE no ecocardiograma (ECO) até abaixo de um valor de corte específico^{13,18-20}. Em 2014, a Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular e a Sociedade Americana de Ecocardiografia publicaram um consenso no qual estabelecem a queda absoluta de 10 pontos percentuais da FEVE, desde que atinja níveis abaixo de 53%, como critério diagnóstico para CTX clínica relacionada ao tratamento quimioterápico¹⁸. Os consensos mais recentes da Sociedade Britânica de Cardio-Oncologia e da Sociedade Brasileira de Cardiologia estipulam o valor da FEVE de 50% como ponto de corte^{20,21}.

A Sociedade Europeia de Cardiologia, em 2017, ampliou o conceito de CTX relacionada à quimioterapia incluindo qualquer alteração funcional ou estrutural no coração²¹.

A queda na FEVE é um evento tardio em que a possibilidade de reversão do quadro fica mais difícil. A detecção em fases subclínicas faz-se importante para que medidas terapêuticas e preventivas possam ser rapidamente iniciadas^{13,18,20,21}.

A medida do *strain* longitudinal global (SLG) de ventrículo esquerdo (VE) apresenta-se como um exame com boa acurácia para detecção de CTX subclínica²². A queda relativa em medidas seriadas tem maior sensibilidade e especificidade do que a medida isolada¹⁸⁻²¹. Os pontos de cortes variam de 15%^{18,19,21} a 12%²⁰ de sua queda relativa em relação à basal.

Embora outros exames de imagem, como cintilografia miocárdica, ressonância magnética cardíaca ou tomografia por emissão de pósitrons possam ser úteis em situações específicas, o ECO transtorácico é o método de escolha devido ao baixo custo, alta disponibilidade, logística e boa reprodutibilidade¹⁸⁻²¹.

Acerca da elevação nos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica, como troponina I ou peptídeo natriurético cerebral, embora possuam alta sensibilidade, reprodutibilidade e disponibilidade, seu papel no seguimento de pacientes em uso de quimioterapia ainda precisa ser melhor definido^{19,20}.

1.4 PAPEL DO ECOCARDIOGRAMA NA DETECÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA A ANTRACICLINAS

A realização do ECO transtorácico é o pilar para rastreamento e seguimento da CTX relacionada a ANT. Ele deve ser realizado antes, durante e após o tratamento específico. O intervalo adequado entre os exames é variável e depende da classificação de risco de cada paciente¹⁸⁻²¹.

A estratificação de risco basal de cada paciente é importante para individualizar o intervalo entre os exames, podendo os pacientes com função sistólica preservada e de baixo risco realizar um novo ECO apenas se houver necessidade ou ao final do tratamento^{19,20}.

A medida da função sistólica do VE deve ser feita, preferencialmente, pelo método de Simpson biplano modificado no ECO bidimensional^{20,21}. Quando disponível, a medida da FEVE por ECO tridimensional é o método de escolha¹⁹.

O SLG do VE varia com a idade, gênero e condições de pré-carga e pós-carga no momento da realização do exame¹⁹. O *strain* bidimensional utilizando a técnica de rastreamento de pontos é a forma mais utilizada atualmente²⁰. O papel do SLG como diagnóstico de CTX subclínica em pacientes submetidos a tratamento com ANT é bem estabelecido¹⁹⁻²³.

A depender do ponto de corte, a sensibilidade e especificidade podem atingir até 90%²³. A redução relativa no SLG (SLG_{rel}) maior ou igual ($\geq$) a 15% é o mais utilizado, mas valores como a redução $\geq$ a 12% são recomendados por alguns consensos¹⁸⁻²¹.

A alteração da função diastólica pode preceder a queda da FEVE em pacientes recebendo ANT, devendo a função diastólica, por meio do Doppler tecidual, ser analisada a cada realização de exame ecocardiográfico¹⁸⁻²¹.

O estudo do ventrículo direito (VD) pode ser útil na avaliação ecocardiográfica de pacientes que receberam ANT, e medidas como a velocidade sistólica do anel tricúspide e variação fracional da área do VD são parâmetros comumente utilizados em exames de ecocardiograma convencionais^{18,20}, porém carecem de ponto de corte

definido e aplicabilidade clínica, servindo como dado auxiliar na tomada de decisão.

1.5 O PAPEL DO MAPSE NO ECOCARDIOGRAMA

O encurtamento sistólico do VE em seu eixo longitudinal pode ser medido através do MAPSE, utilizando o modo-M do ECO. É uma medida que segue distribuição normal, com média de 15,8mm e desvio padrão de 1,6mm²⁴. O MAPSE apresenta correlação positiva com o SLG do VE, sendo seu valor um pouco mais alto no sexo feminino e com tendência a reduzir com o avançar da idade²⁵.

Valores de MAPSE abaixo de 8mm têm sensibilidade de 90% e especificidade de 82% para detectar redução da FEVE abaixo de 50%, sendo o valor acima de 10mm com sensibilidade de 92% e especificidade de 87% para detectar FEVE superiores a 55%²⁶.

O MAPSE também tem valor prognóstico em algumas doenças cardíacas, como fibrilação atrial, doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência cardíaca congestiva²⁶. Pacientes com insuficiência cardíaca e MAPSE abaixo de 5mm têm menor sobrevida em 10 anos do que aqueles com MAPSE acima de 9mm, mostrando o valor prognóstico desse parâmetro²⁷.

O MAPSE tem boa capacidade de prever a FEVE em determinadas populações, como pacientes com choque em unidade de terapia intensiva, portadores de cardiopatia congênita e em avaliação de pós-operatório de cirurgia cardíaca infantil^{28,29}.

Em pacientes com choque séptico, o MAPSE apresenta correlação positiva forte de 0,81 com o SLG do VE, sendo ferramenta de grande valor na avaliação cardíaca nesse grupo de pacientes³⁰.

O papel do MAPSE na avaliação da CTX por ANT não é bem estabelecido, havendo poucos estudos na literatura com pacientes portadores de algum tipo de câncer. Uma redução na medida do MAPSE após tratamento com ANT foi observado

em alguns estudos, mas a implicação clínica deste achado é incerta^{31,32}.

Uma das vantagens do MAPSE é a maior facilidade de realização do exame, pois sofre menos dependência de boa janela acústica ou qualidade de imagem, podendo ser um parâmetro de medição mais acessível e universal^{25,26}.

O MAPSE também pode ser calculado por exame de ressonância nuclear magnética cardíaca com valor normal em torno de 14mm³². A sua redução está associada a uma maior frequência de eventos cardiovasculares³³ e a um aumento da mortalidade em pacientes com FEVE reduzida³⁴.

Tanto o SLG do VE quanto o MAPSE avaliam a função contrátil longitudinal do VE, porém a análise do *strain* é muito dependente de uma janela ecocardiográfica adequada, sendo critério de exclusão nos estudos que avaliam essa técnica na presença de dois ou mais segmentos com rastreamento de pontos inadequado. Importante frisar que as pacientes submetidas à mastectomia esquerda apresentam redução importante da janela ecocardiográfica por diversas razões: prótese mamária, expansores, lesão cutânea da radioterapia, atitude antálgica pelo dano cirúrgico cruento. Não é comumente descrita nas publicações sobre CTX nessas pacientes qual mama foi submetida a procedimento cirúrgico, sugerindo que a realização seriada do SLG do VE durante o tratamento é uma técnica fácil e aplicável a todas as pacientes, o que no mundo real não se confirma. O MAPSE é uma técnica que depende muito pouco de janela, do modelo do equipamento de ECO e é de rápida aquisição.

Até à presente data, há escassez na literatura de estudos em pacientes com câncer de mama que utilizaram ANT com medição do MAPSE e SLG do VE, a fim de comparar a acurácia de ambos os métodos para o diagnóstico de CTX subclínica nesta população específica. É importante frisar isto, uma vez que, além de poder trazer informações relevantes na área de cardio-oncologia, tem um potencial de aplicação na prática no dia a dia, já que o MAPSE é mais disponível nos serviços de oncologia do sistema público do Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar, em pacientes portadoras de câncer de mama que fizeram uso de ANT:

- a) Sensibilidade, especificidade e acurácia do MAPSE para o diagnóstico de CTX subclínica, comparando com o SLG do ventrículo esquerdo.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

- a) Avaliar a correlação entre as medidas do MAPSE e do SLG do ventrículo esquerdo em pacientes com câncer de mama submetidas à terapia com ANT;
- b) Avaliar o comportamento das medidas seriadas do MAPSE e SLG do ventrículo esquerdo em pacientes submetidas à terapia com ANT.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte histórica em que serão analisados dados ecocardiográficos e de desfechos clínicos em pacientes com câncer de mama que foram submetidas à quimioterapia com ANT em um único centro médico na cidade de Feira de Santana-BA. Estes dados foram obtidos em estudo, ainda não publicado, conduzido pelo pesquisador Prof. Dr. André Luiz Cerqueira de Almeida, da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Bahia. O estudo primário teve aprovação no Comitê de Ética da UEFS sob número 69195, e o pesquisador nos forneceu carta de anuência para acesso aos dados. As pacientes foram submetidas a exame de ECO antes do início do tratamento com DOX, entre a primeira e a segunda dose de DOX, após o término do tratamento e seis e doze meses após a última dose de DOX.

Não houve necessidade de assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para este estudo.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), em reunião ordinária realizada no dia 03 de julho de 2019 - número do parecer: 3.434.184, e, posteriormente, no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – número do parecer 3.729.986, em reunião ordinária realizada no dia 27 de novembro de 2019.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo é composta por pacientes com diagnóstico primário de

câncer de mama que receberam pelo menos uma dose de DOX.

Os critérios de inclusão no estudo primário foram: idade maior que 18 anos, ter assinado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e ter boa janela ecocardiográfica.

Os critérios de exclusão do estudo foram: ser portadora de HAS não controlada, ser portadora de doença valvar cardíaca moderada ou grave, FEVE menor que 55% antes do início do tratamento, sorologia positiva para doença de Chagas, história prévia de insuficiência cardíaca ou DAC, complexo QRS alargado no eletrocardiograma inicial, outro ritmo que não o sinusal no eletrocardiograma inicial, ECO com má qualidade técnica

O estudo primário incluiu pacientes de junho de 2014 a julho de 2015.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- a) Pacientes que seguiram o protocolo do estudo primário com todos os dados do ECO disponíveis para análise;
- b) Pacientes cujas imagens ecocardiográficas estavam armazenadas e disponíveis para serem analisadas a *posteriori*.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foi utilizado como critério de exclusão:

- a) Pacientes que, a qualquer momento, retiraram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido inicial.

3.5 ECOCARDIOGRAFIA

Os ecocardiogramas transtorácicos foram realizados utilizando-se os aparelhos *Vivid 9* (GE Healthcare, Milwaukee), com transdutor setorial eletrônico multifrequencial (2,5 a 3,5 MHz) com recurso de Doppler pulsado, Doppler contínuo, Doppler tecidual, *speckle tracking*, mapeamento de fluxo em cores e monitorização eletrocardiográfica. Os ecocardiogramas foram realizados pelo mesmo ecocardiografista seguindo-se as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia³⁶.

Registros digitais dos exames foram armazenados para possibilitar a análise *off-line* posteriormente. Todas as variáveis ecocardiográficas foram reanalisadas de forma *off-line* por outro ecocardiografista experiente. Para tais análises, foi utilizado o programa EchoPAC versão 202 (GE Healthcare).

As imagens foram adquiridas em decúbito lateral esquerdo ou decúbito dorsal, conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, com cortes ecocardiográficos em posições paraesternal eixos longo e curto, apical 4 câmaras, 5 câmaras e 3 câmaras, supraesternal e subcostal, utilizando o modo M, bidimensional, o Doppler pulsado, contínuo, em cores, além do Doppler tecidual.

Foram avaliadas as seguintes estruturas em imagens adquiridas com o modo bidimensional: dimensões da aorta ascendente no final da diástole, átrio esquerdo (AE) no final da sístole, todas no corte paraesternal eixo longo; diâmetros diastólico e sistólico do VE (DDVE e DSVE), espessuras diastólicas do septo interventricular e da parede posterior do VE, no corte paraesternal eixo longo^{36,37}.

Nas imagens adquiridas pelo modo M, foram calculadas o TAPSE, utilizado para análise da função sistólica do VD e o MAPSE, utilizado para análise da função sistólica longitudinal do VE. Ambos os parâmetros foram medidos no corte apical de quatro câmaras a partir da distância do segmento anular na excursão sistólica ao longo

de seu plano longitudinal^{36,38}. O valor do MAPSE é apresentado como a média dos valores das paredes septal e lateral.

A análise do fluxo transvalvar mitral foi feita utilizando o Doppler pulsado a partir do corte apical 4 câmaras, colocando a amostra de volume na extremidade dos folhetos da valva mitral. A onda E corresponde à velocidade de enchimento diastólico precoce do VE; a onda A corresponde à velocidade de enchimento tardio do VE durante a contração atrial, obtendo-se, desta forma, a relação E/A. Foi obtido o tempo de desaceleração da onda E em ms³⁶.

O índice de desempenho miocárdico (IPM) foi calculado utilizando o Doppler pulsado e utilizando a seguinte fórmula: (tempo de abertura e fechamento do anel mitral – tempo de ejeção/ tempo de ejeção)³⁶.

O Doppler tecidual no anel mitral – septal, lateral, anterior e inferior – além da região lateral do anel tricúspide foi utilizado para cálculo dos picos das velocidades sistólica (S') e diastólica precoce (e')³⁶.

A FEVE foi calculada por meio do método de Simpson biplano modificado utilizando-se os cortes apicais do VE, em quatro e duas câmaras. As imagens em escala de cinza do ecocardiograma bidimensional foram obtidas nas projeções apicais em quatro, três e duas câmaras para aferição do SLG do VE. O tempo de fechamento da valva aórtica foi obtido usando o traçado do fluxo com o Doppler pulsado na valva aórtica. O profissional envolvido na aquisição das imagens do SLG recebeu treinamento prévio para adequada aquisição de imagens. O rastreamento adequado dos pontos foi verificado e ajustado manualmente, caso necessário. O SLG do VE foi calculado pela média dos valores do *strain* longitudinal nos segmentos basal, médio e apical, obtidos na projeção apical do VE em quatro, três e duas câmaras³⁶. O critério de redução absoluta acima de 10% da FEVE, desde que atingisse níveis abaixo de 50%, foi adotado para definição de CTX clínica nesse estudo^{20,21}.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis numéricas foram descritas com mediana e amplitude e as variáveis categóricas, com frequências relativa e absoluta. O teste de Mann-Whitney foi usado para análise das diferenças numéricas entre os grupos e o teste exato de Fisher foi utilizado para analisar a diferença das variáveis categóricas. Para comparação de medidas seriadas, foi utilizada a ANOVA de medidas repetidas. O coeficiente linear de Pearson foi calculado para avaliar a correlação entre o MAPSE e o SLG. O coeficiente de correlação interclasses (CCI) foi calculado para avaliar a variação interobservador nas medidas da FEVE, MAPSE e GLS.

Para avaliar a sensibilidade, especificidade e acurácia do MAPSE, foi calculada a alteração relativa entre a medida do MAPSE do ECO anterior ao exame que o paciente tenha o diagnóstico de CTX em relação à medida do MAPSE inicial e construção de curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*), a fim de escolher os melhores pontos de corte. O mesmo procedimento foi feito para avaliar a redução absoluta na medida do MAPSE e a alteração relativa no SLG. Para comparar a correlação entre duas curvas ROC, o teste de Delong foi utilizado.

Após escolhidos os pontos de corte, o cálculo de sensibilidade, especificidade e acurácia da alteração relativa no MAPSE ($MAPSE_{rel}$), da diferença absoluta no MAPSE ($\Delta MAPSE$) e da SLG_{rel} , foi realizado utilizando uma análise qualitativa de cada parâmetro isolado ou combinação deles.

Um modelo de regressão de Poisson, tendo como desfecho a CTX e como preditores as alterações no MAPSE, foi construído de forma univariada e multivariada com o resultado expresso em risco relativo (RR).

Todos os testes foram bicaudais e realizados com nível de significância de 5% e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram construídos. A análise estatística foi realizada utilizando o programa R versão 4.1.2.

5 RESULTADOS

5.1 DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS

Foram incluídas nesse estudo 61 pacientes com a mediana de idade foi de 50 anos [22; 79], com mediana de índice de massa corporal (IMC) de 26,48 Kg/m² [17,9; 44], sendo que 26 pacientes (42,6%) eram portadoras HAS; 4 (6,6%) eram portadoras de diabetes *mellitus* tipo 2; 3 (4,9%) eram tabagistas; e 45 (73,8%) não praticavam nenhuma forma de exercício físico. Nenhuma paciente era portadora de DAC. A radioterapia associada estava presente em 47 (77%) das pacientes; 14 (22,9%) fizeram uso de transtuzumab concomitante; e 17 (27%) faziam uso de alguma medicação para controle da HAS. As características clínicas e demográficas das 61 pacientes encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas de todas as pacientes antes do início do tratamento quimioterápico

Variável	Amostra Total n=61
Idade (anos)	50 [22; 79]
Altura (cm)	157 (137; 170)
Peso (Kg)	64,5 [40; 103]
ASC (m ²)	1,64 [1,26; 2,02]
IMC (Kg/m ²)	26,48 [17,9; 44]
Circ.Abd (cm)	88 [64; 116]
PAS (mm Hg)	130 [100; 260]

Continua

Conclusão	
Variável	Amostra Total n=61
FC (bpm)	78,5 [63; 120]
HAS	26 (42,6%)
DM	4 (6,6%)
DAC	0 (0%)
Tabagismo	3 (4,9%)
DLP	5 (8,2%)
Etilismo	9 (14,8%)
Obesidade	4 (6,6%)
Sedentarismo	45 (73,8%)
Uso de IECA	8 (13%)
Uso de BB	1 (1,6%)
Uso de BRA	8 (13%)
Radioterapia	47 (77%)
Transtuzumab	14 (22,9%)

Legenda: ASC: área de superfície corporal, BB: betabloqueadores, BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina, Circ.Abd: circunferência abdominal, DAC: doença arterial coronariana, DLP: dislipidemia, DM: diabetes mellitus tipo 2, FC: frequência cardíaca, HAS: hipertensão arterial sistêmica, IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, IMC: índice de massa corporal, PAD: pressão arterial diastólica, PAS: pressão arterial sistólica.

Nota: As variáveis numéricas estão apresentadas como mediana e amplitude.

A área de superfície corporal foi calculada pela fórmula de Dubois ($BSA = 0.007184 * \text{Altura}^{0.725} * \text{Peso}^{0.425}$).

O índice de massa corporal foi calculado usando a fórmula: $\text{Peso} / (\text{Altura})^2$, sendo o peso em quilogramas e a altura em metros.

Fonte: o próprio autor; 2024.

Nenhuma paciente desenvolveu CTX após a primeira dose de DOX, nem após o término do tratamento; 5 pacientes (8,2%) desenvolveram CTX após 06 meses do término da quimioterapia; e após 12 meses nenhum caso novo de CTX apareceu, com persistência de FEVE baixa nas 5 pacientes.

A Tabela 2 resume as características clínicas e demográficas divididas entre as pacientes que desenvolveram CTX após 06 meses comparando com as demais. O grupo que desenvolveu CTX apresentou maior mediana de idade (59 vs 49,5 anos; $p=0,854$), maior frequência relativa de pacientes portadoras de HAS (80% vs 39,3%, $p=0,156$), portadoras de DM (20% vs 5,4%, $p=0,310$), que faziam uso de bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA) (60% vs 8,9%, $p=0,014$) e que fizeram uso de transtuzumab concomitante (40% vs 21,4%, $p=0,293$). Nenhuma paciente que fazia uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina desenvolveu CTX. A mediana de dose cumulativa de DOX não teve diferença importante entre os grupos (238,7mg/m² vs 239,5mg/m², $p=0,683$).

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos grupos de pacientes com e sem CTX 06 meses após o término do tratamento

Variável	Sem CTX n=56	Com CTX n=5	p-valor
Idade (anos)	49,5 [27; 79]	59 [22; 62]	0,854
Altura (cm)	157 (137; 170)	157 (150; 164)	0,762
Peso (Kg)	64,25 [40; 103]	76 [56; 86]	0,221
ASC (m ²)	1,63 [1,26; 2,02]	1,81 [1,53; 1,86]	0,293
IMC (Kg/m ²)	26,4 [17,9; 44]	28,3 [22,4; 35,9]	0,293
Circ.Abd (cm)	90 [64; 116]	78 [71; 93]	0,275
PAS (mm Hg)	128 [100; 260]	140 [100; 150]	0,459
PAD (mm Hg)	80 [60; 140]	85 [60; 110]	0,382
FC (bpm)	80 [63; 120]	80 [75; 81]	0,565

Continua

			Conclusão
Variável	Sem CTX n=56	Com CTX n=5	p-valor
Dose DOX (mg/m ²)	239,5 [179,3; 301,7]	238,7 [225,5; 241]	0,683
HAS	22 (39,3%)	4 (80%)	0,156
DM	3 (5,4%)	1 (20%)	0,310
Tabagismo	3 (5,4%)	0 (0%)	
DLP	5 (8,9%)	0 (0%)	
Etilismo	9 (16,1%)	0 (0%)	
Obesidade	3 (5,4%)	1 (20%)	0,230
Sedentarismo	42 (75%)	3 (60%)	0,159
Uso de IECA	8 (14,3%)	0 (0%)	
Uso de BB	1 (1,8%)	0 (0%)	
Uso de BRA	5 (8,9%)	3 (60%)	0,014
Radioterapia	43 (76,8%)	4 (80%)	0,322
Transtuzumab	12 (21,4%)	2 (40%)	0,293

Legenda: ASC: área de superfície corporal, BB: betabloqueadores, BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina, Circ.Abd: circunferência abdominal, CTX: cardiotoxicidade, DAC: doença arterial coronariana, DLP: dislipidemia, DM: diabetes mellitus tipo 2, DOX: doxorubicina, FC: frequência cardíaca, HAS: hipertensão arterial sistêmica, IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, IMC: índice de massa corporal, PAD: pressão arterial diastólica, PAS: pressão arterial sistólica.

Nota: As variáveis numéricas estão apresentadas como mediana e amplitude.

A área de superfície corporal foi calculada pela fórmula de Dubois ($BSA = 0.007184 * \text{Altura}^{0.725} * \text{Peso}^{0.425}$).

O índice de massa corpórea foi calculado usando a fórmula: $\text{Peso} / (\text{Altura})^2$, sendo o peso em quilogramas e a altura em metros.

Para variáveis numéricas foi usado o teste de Mann-Whitney e para variáveis categóricas o teste exato de Fisher.

Fonte: o próprio autor; 2024.

5.2 DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Todas as pacientes realizaram ECO antes do início da primeira dose de DOX. A mediana da FEVE foi de 66% [56; 75]; a mediana do SLG do VE foi de 19,77% [15,10; 26,73]; e do MAPSE foi de 13,5mm [8,75; 16,25]. Os parâmetros do ECO estão resumidos na Tabela 3. Não teve diferença nos parâmetros basais de FEVE, MAPSE e GLS entre as pacientes que desenvolveram CTX em relação às demais. A Tabela 4 resume os parâmetros do ECO basal por grupo. O CCI para a FEVE foi de 0,93 IC95% [0,87; 0,96], de 0,82 para o GLS IC95% [0,71; 0,89] e de 0,88 IC95% [0,73; 0,94], valores que são considerados bons.

Tabela 3 - Medidas ecocardiográficas de todas as pacientes antes de iniciar a primeira dose de DOX

Variável	Amostra total n=61
DDVE (mm)	45 [34; 50]
DSVE (mm)	29 [20; 35]
Septo (mm)	8 [6; 14]
PPVE (mm)	8 [6; 12]
FEVE (%)	66 [56; 75]
Aorta ascendente (mm)	29 [24; 37]
Átrio esquerdo (mm)	33 [26; 41]
Volume átrio esquerdo (mL)	41 [19; 74]
Índice de volume do AE (mL/m ²)	22,75 [12,20; 41,61]

Continua

Conclusão	
Variável	Amostra total n=61
MAPSE (mm)	13,5 [8,75; 16,25]
SLG (%)	19,77 [15,10; 26,73]
Onda E (cm/s)	69 [39; 100]
Onda A (cm/s)	67 [34; 118]
Relação E/A	1,04 [0,41; 1,97]
TD (ms)	188 [75; 306]
Onda e' septal (cm/s)	4 [7; 12]
Onda e' lateral (cm/s)	5 [11; 18]
Média e' septal, lateral, anterior e inferior (cm/s)	9,75 [4,50; 14,75]
Média s' septal, lateral, anterior e inferior (cm/s)	6,75 [5; 10,25]
Relação E/e'	7,20 [4,25; 19,11]
IPM	0,46 [0,00; 0,66]
TAPSE (mm)	21 [15; 29]

Legenda: AE: átrio esquerdo, DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método de Simpson biplano modificado, MAPSE: excursão sistólica do plano anular mitral, IPM: índice de desempenho miocárdico, PPVE: espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, SLG: *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, TAPSE: excursão sistólica de plano anular tricúspide, TD: tempo de desaceleração da onda E.

Nota: As variáveis numéricas estão apresentadas como mediana e amplitude.

Fonte: o próprio autor; 2024.

Tabela 4 - Medidas ecocardiográficas dos grupos das pacientes que desenvolveram CTX e não desenvolveram CTX antes da primeira dose da DOX

Variável	Sem CTX n=56	Com CTX n=5	p-valor
DDVE (mm)	45,00 [34,00; 50,00]	49,00 [41,00; 50,00]	0,046
DSVE (mm)	28,50 [20,00; 34,00]	31,00 [27,00; 35,00]	0,044
Septo (mm)	8,00 [6,00; 14,00]	10,00 [6,00; 12,00]	0,269
PPVE (mm)	8,00 [6,00; 12,00]	10,00 [6,00; 10,00]	0,133
FEVE (%)	66,00 [58,00; 75,00]	64,00 [56,00; 66,00]	0,121
Aorta ascendente (mm)	29,00 [24,00; 37,00]	30,00 [26,00; 32,00]	0,432
Átrio esquerdo (mm)	33,00 [26,00; 41,00]	33,00 [27,00; 36,00]	0,466
Volume átrio esquerdo (mL)	40,00 [19,00; 74,00]	48,00 [23,00; 55,00]	0,643
Índice de volume do AE (mL/m ²)	22,52 [12,20; 41,61]	23,76 [19,87; 27,07]	0,925
MAPSE (mm)	13,50 [8,75; 16,25]	13,25 [12,00; 13,75]	0,608
SLG (%)	19,94 [15,10; 26,73]	17,80 [16,40; 20,90]	0,211
Onda E (cm/s)	69,00 [39,00; 100,00]	59,00 [55,00; 77,00]	0,437
Relação E/A	1,06 [0,41; 1,97]	0,79 [0,65; 1,20]	0,091
TD (ms)	187,50 [75,00; 306,00]	219,00 [179,00; 264,00]	0,127
Onda e' septal (cm/s)	8,00 [4,00; 12,00]	6,00 [5,00; 9,00]	0,131
Onda e' lateral (cm/s)	11,00 [5,00; 18,00]	9,00 [7,00; 11,00]	0,139

Continua

Variável	Sem CTX n=56	Com CTX n=5	p-valor
Média e' septal, lateral, anterior e inferior (cm/s)	9,75 [4,50; 14,75]	6,25 [6,00; 10,00]	0,057
Média s' septal, lateral, anterior e inferior (cm/s)	6,88 [5,00; 10,25]	6,50 [5,50; 8,25]	0,653
Relação E/e'	7,11 [4,27; 19,11]	9,83 [5,50; 12,32]	0,127
IPM	0,46 [0,27; 0,66]	0,54 [0,00; 0,61]	0,346
TAPSE (mm)	21,00 [15,00; 29,00]	19,00 [17,00; 23,00]	0,317

Legenda: AE: átrio esquerdo, CTX: cardiotoxicidade, DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método de Simpson biplano modificado, MAPSE: excursão sistólica do plano anular mitral, IPM: índice de desempenho miocárdico, PPVE: espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, SLG: *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, TAPSE: excursão sistólica de plano anular tricúspide, TD: tempo de desaceleração da onda E.

Nota: As variáveis numéricas estão apresentadas como mediana e amplitude. Para variáveis numéricas foi usado o teste de Mann-Whitney.

Fonte: o próprio autor; 2024.

As pacientes que desenvolveram CTX após 06 meses apresentaram menor FEVE (47% vs 63%, $p < 0,001$), menores medidas de MAPSE (10,23mm vs 12,25mm, $p = 0,012$) e menores medidas de SLG do VE (16,13% vs 19,05%, $p = 0,005$).

As alterações dinâmicas no MAPSE foram mais intensas no grupo que desenvolveu CTX. A MAPSE_{rel} teve maior queda relativa nas pacientes com CTX (-18,18% vs -5,79, $p = 0,004$). O Δ MAPSE sofreu maior queda no grupo com CTX (-2,5mm vs -0,75mm, $p = 0,007$). O mesmo ocorreu com a SLG_{rel} do VE, com quedas mais extensas nas pacientes com CTX (-9,62% vs -4,91%, $p = 0,0115$). A Tabela 5 resume os parâmetros ecocardiográficos por grupo.

Tabela 5 - Medidas ecocardiográficas dos grupos das pacientes que desenvolveram CTX e não desenvolveram CTX 06 meses após última dose da DOX

Variável	Sem CTX n=56	Com CTX n=5	p-valor
DDVE (mm)	45 [35; 56]	47 [39; 55]	0,468
DSVE (mm)	29,5 [22; 40]	36 [30; 47]	0,006
Septo (mm)	8 [6; 13]	10 [6; 11]	0,088
PPVE (mm)	8 [6; 12]	9 [8; 10]	0,011
FEVE (%)	63 [51; 72]	47 [31; 49]	<0,001
Aorta ascendente (mm)	29,5 [24; 39]	30 [29; 34]	0,243
Átrio esquerdo (mm)	33 [28; 41]	34 [30; 42]	0,641
Volume átrio esquerdo (mL)	39,5 [18,5; 69,5]	36,5 [34; 72]	0,659
Índice de volume do AE (mL/m ²)	23,92 [13,41; 41,08]	24,01 [19,61; 39,78]	0,925
MAPSE (mm)	12,25 [8; 16,25]	10,25 [5,25; 12]	0,012
MAPSE _{rel} (%)	-5,79 [-25,42; 20,51]	-18,18 [-59,62; -11,11]	0,004
ΔMAPSE (mm)	-0,75 [-3,75; 2,00]	-2,50 [-7,75; -1,50]	0,007
SLG (%)	19,05 [10,2; 23,9]	16,13 [8,17; 17,27]	0,005
SLG _{rel} (%)	-4,91 [-43,65; 17,24]	-9,62 [-54,1; -4,27]	0,115
Onda E (cm/s)	67 [40; 104]	52 [35; 116]	0,111
Onda A (cm/s)	62 [38; 99]	79 [40; 102]	0,738

Continua

			Conclusão
Variável	Sem CTX n=56	Com CTX n=5	p-valor
Relação E/A	1,09 [0,53; 2,00]	0,65 [0,51; 2,76]	0,097
TD (ms)	183 [106; 266]	227 [139; 335]	0,446
Onda e' septal (cm/s)	7,0 [4,0; 11,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,002
Onda e' lateral (cm/s)	9,0 [2,0; 15]	7,0 [3,0; 8,0]	0,046
Média e' septal, lateral, anterior e inferior (cm/s)	7,75 [3,0; 13,0]	5,5 [4,0; 6,25]	0,009
Média s' septal, lateral, anterior e inferior (cm/s)	6,25 [4,50; 9,50]	7,25 [3,83; 29,00]	0,851
Relação E/e'	8,53 [5,07; 17,65]	8,32 [5,07; 17,65]	0,862
IPM	0,5 [0,0; 0,76]	0,18 [0,0; 0,9]	0,239
TAPSE (mm)	20 [12; 28]	16,5 [14; 17]	0,007

Legenda: AE: átrio esquerdo, CTX: cardiotoxicidade, DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método de Simpson biplano modificado, MAPSE: excursão sistólica do plano anular mitral, IPM: índice de desempenho miocárdico, PPVE: espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, SLG: *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, TAPSE: excursão sistólica de plano anular tricúspide, TD: tempo de desaceleração da onda E.

Nota: As variáveis numéricas estão apresentadas como mediana e amplitude. Para variáveis numéricas foi usado o teste de Mann-Whitney

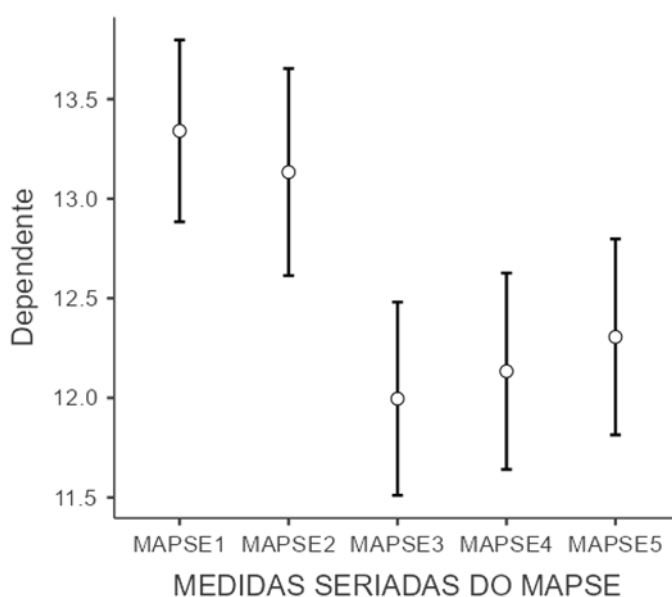
Fonte: o próprio autor; 2024.

5.3 COMPORTAMENTO DO MAPSE E DO SLG DURANTE O SEGUIMENTO

As medidas do MAPSE diminuíram após a primeira dose de DOX, atingindo o valor mais baixo logo após o término do tratamento. Após 06 meses e 12 meses, estas medidas sofreram recuperação, mas ainda abaixo do valor inicial (Figura 1). O

comportamento foi similar entre as pacientes que desenvolveram CTX e as demais (Figura 2). O mesmo comportamento foi observado com o SLG (Figura 3), mas com maior intensidade no grupo das pacientes que desenvolveram CTX (Figura 4).

Figura 1 - Gráfico de médias das medidas seriadas do MAPSE

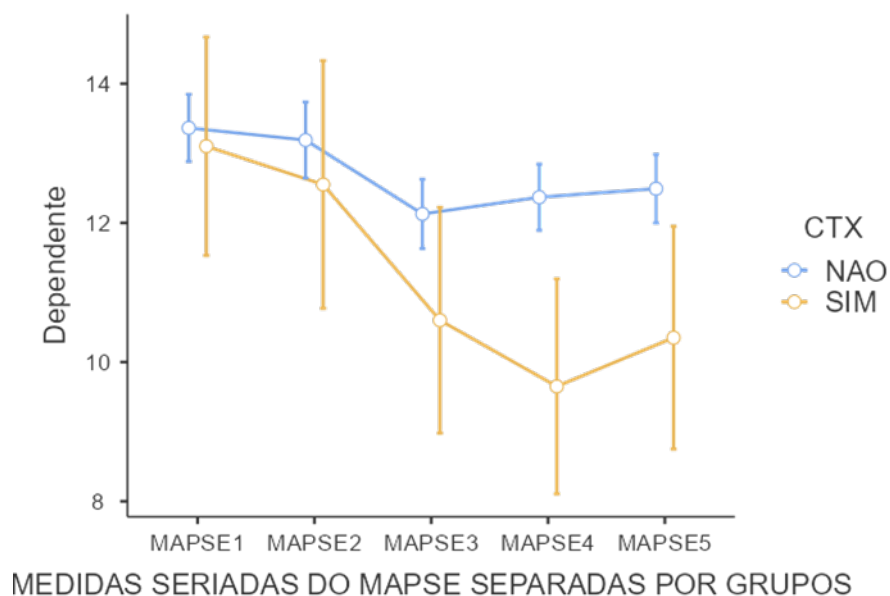


Legenda: MAPSE1: medida do MAPSE antes do início do tratamento, MAPSE2: medida do MAPSE após a primeira dose de DOX, MAPSE3: medida do MAPSE logo após o término do tratamento com DOX, MAPSE4: medida do MAPSE 06 meses após o término da DOX, MAPSE5: medida do MAPSE 12 meses após o término do tratamento. MAPSE medido em mm.

ANOVA de medidas repetidas, p-valor <0,01.

Fonte: o próprio autor; 2024.

Figura 2 - Gráfico de médias das medidas seriadas do MAPSE mostrando o comportamento por grupo

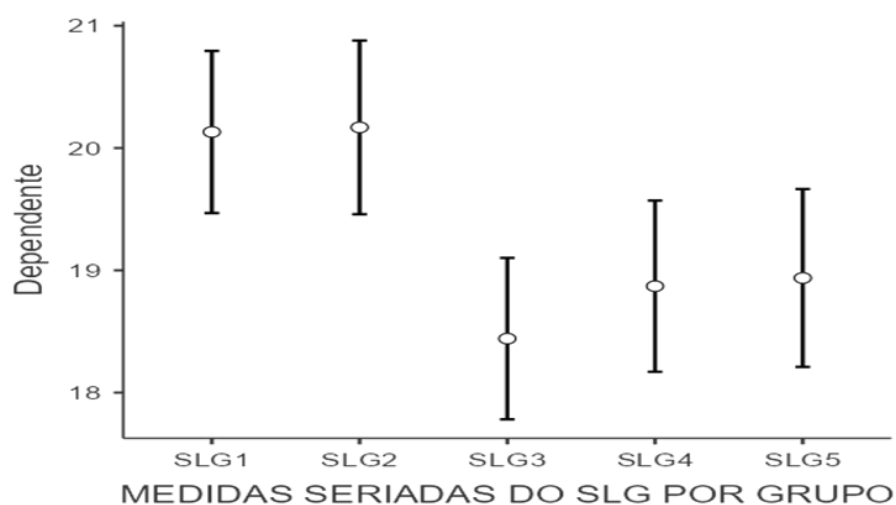


Legenda: MAPSE1: medida do MAPSE antes do início do tratamento, MAPSE2: medida do MAPSE após a primeira dose de DOX, MAPSE3: medida do MAPSE logo após o término do tratamento com DOX, MAPSE4: medida do MAPSE 06 meses após o término da DOX, MAPSE5: medida do MAPSE 12 meses após o término do tratamento. MAPSE medido em mm, CTX: cardiotoxicidade.

p-valor =0,053 para interação.

Fonte: o próprio autor; 2024.

Figura 3 - Gráfico de médias das medidas seriadas do SLG

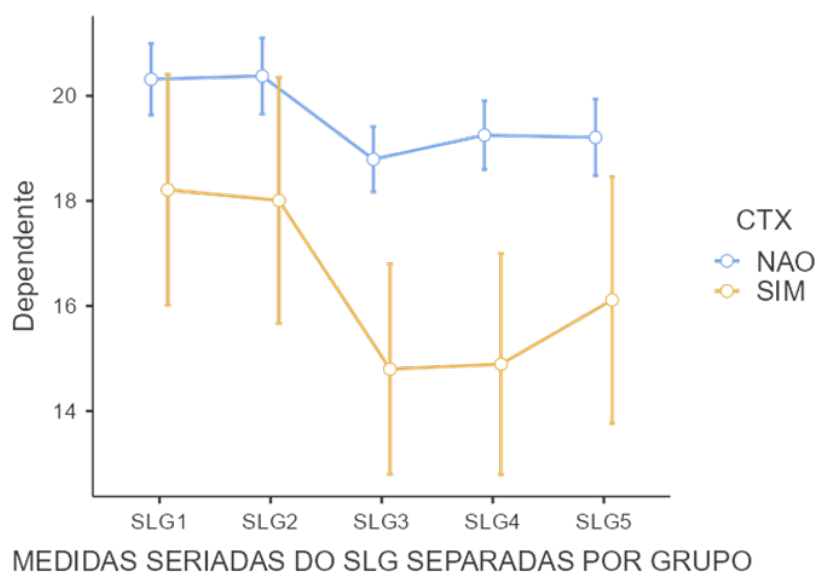


Legenda: SLG1: medida do SLG antes do início do tratamento, SLG2: medida do SLG após a primeira dose de DOX, SLG3: medida do SLG logo após o término do tratamento com DOX, SLG4: medida do SLG 06 meses após o término da DOX, SLG5: medida do SLG 12 meses após o término do tratamento. SLG medido em %.

ANOVA de medidas repetidas, p-valor <0,01.

Fonte: o próprio autor; 2024.

Figura 4 - Gráfico de médias das medidas seriadas do SLG por grupo



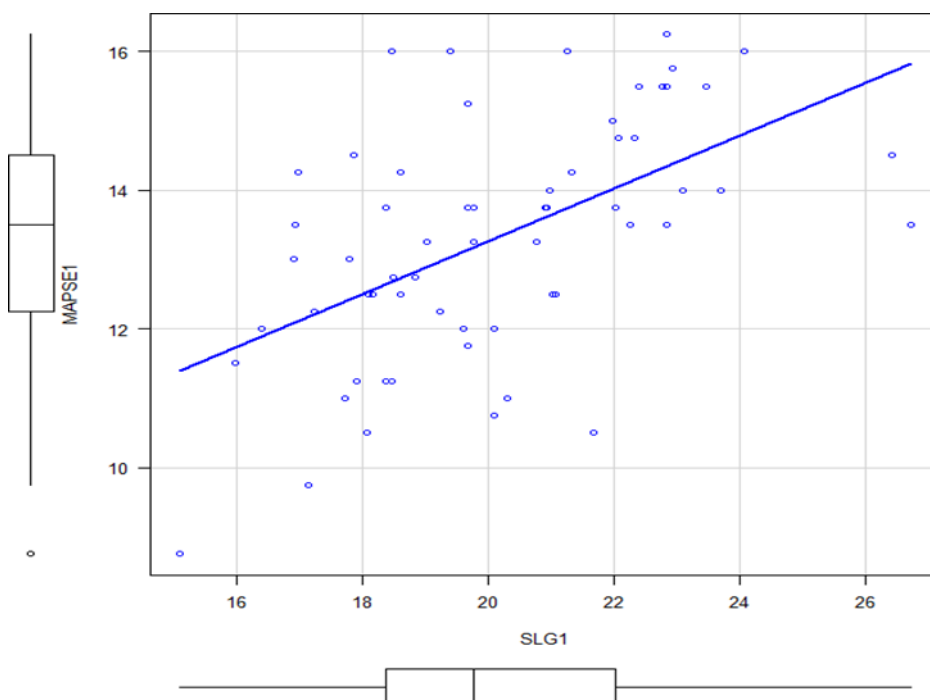
Legenda: SLG1: medida do SLG antes do início do tratamento, SLG2: medida do SLG após a primeira dose de DOX, SLG3: medida do SLG logo após o término do tratamento com DOX, SLG4: medida do SLG 06 meses após o término da DOX, SLG5: medida do SLG 12 meses após o término do tratamento. CTX: cardiotoxicidade. SLG medido em %.

p-valor=0,002 para interação.

Fonte: o próprio autor; 2024.

As medidas do MAPSE e do SLG apresentaram correlação linear positiva moderada em todos os momentos. Antes do início do tratamento, a correlação foi de 0,545 IC95% [0,34; 0,70, $p < 0,01$] (Figura 5). Após 06 meses do término da DOX, a correlação foi de 0,648 IC95% [0,474; 0,774, $p < 0,01$] (Figura 6). Após 12 meses da última dose de DOX, o coeficiente foi de 0,635 IC95% [0,456; 0,765, $p < 0,01$] (Figura 7).

Figura 5 - Diagrama de dispersão entre as medidas do MAPSE e do SLG antes do início da DOX

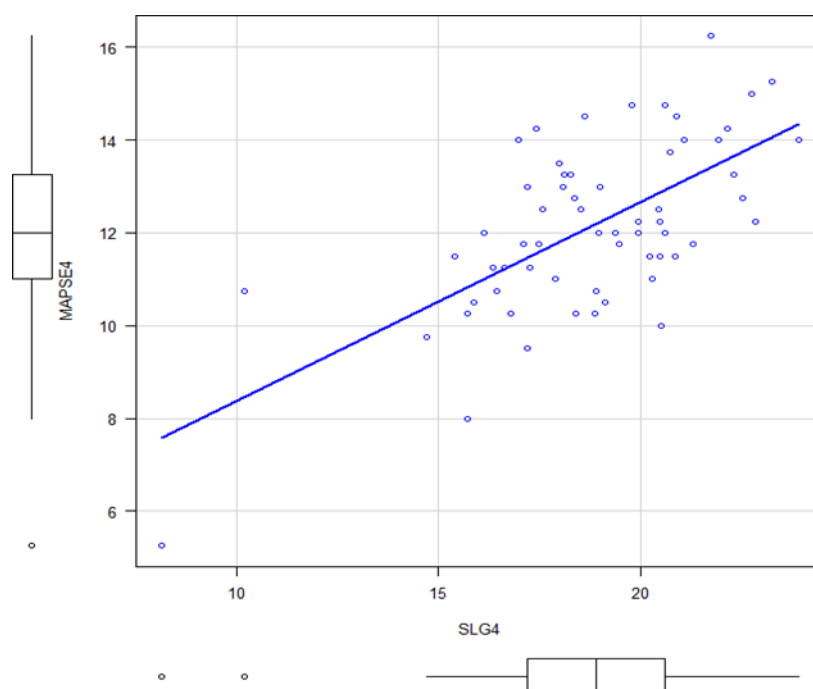


Legenda: MAPSE1: Medida do MAPSE antes do início da DOX, SLG1: medida do SLG antes do início da DOX.

Nota: MAPSE medido em mm, SLG em %. $r=0,545$ IC 95% [0,34; 0,70), p-valor <0,01.

Fonte: o próprio autor; 2024.

Figura 6 - Diagrama de dispersão entre as medidas do MAPSE e do SLG 06 meses após a última dose da DOX



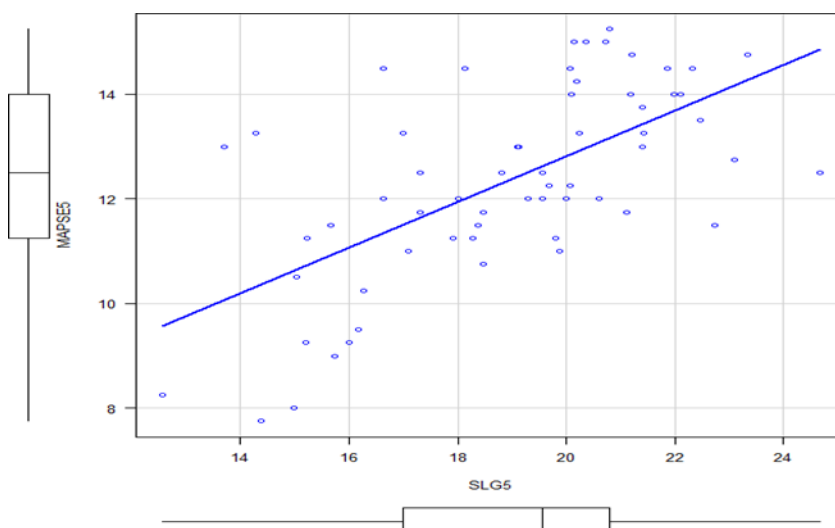
Legenda: MAPSE4: Medida do MAPSE 06 meses após última dose da DOX, SLG4: medida do SLG 06 meses após última dose da DOX.

Nota: MAPSE medido em mm, SLG em %.

$r=0,648$ IC 95% [0,474; 0,774), p-valor <0,01.

Fonte: o próprio autor; 2024.

Figura 7 - Diagrama de dispersão entre as medidas do MAPSE e do SLG 12 meses após a última dose da DOX



Legenda: MAPSE5: Medida do MAPSE 12 meses após última dose da DOX, SLG5: medida do SLG 12 meses após última dose da DOX.

Nota: MAPSE medido em mm, SLG em %.

$r=0,635$ IC 95% [0,456; 0,765], p -valor $<0,01$.

Fonte: o próprio autor; 2024.

5.4 DESEMPENHO DO MAPSE E DO SLG NO DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA

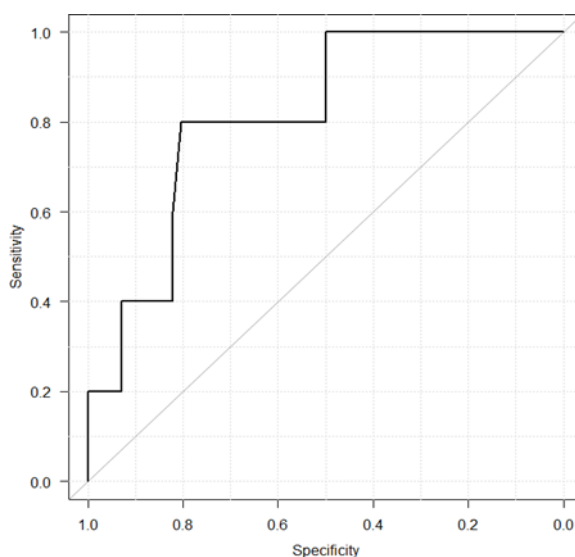
A curva ROC da *MAPSE_{rel}* apresenta uma área abaixo da curva de 81,2% IC95% [63,2%; 99,3%] (Figura 8), muito similar à curva ROC do Δ MAPSE, que apresenta uma área abaixo da curva de 81,2% IC95% [60,9%; 100%] (Figura 9) e a curva ROC da *SLG_{rel}*, que apresenta área abaixo da curva de 77,5% IC95% [58,8%; 96,2%] (Figura 10). Quando comparadas com a *SLG_{rel}*, as curvas ROC da *MAPSE_{rel}* (Figura 11) e do Δ MAPSE (Figura 12) foram muito semelhantes e não apresentaram diferença com significância estatística.

A Tabela 6 apresenta os valores de sensibilidade e especificidade retirados de pontos de corte de cada curva ROC. A *MAPSE_{rel}* com redução $\geq$ a 12% tem

sensibilidade de 80% e especificidade de 60%. A $MAPSE_{rel} \geq 15\%$ apresenta sensibilidade de 80% e especificidade de 76,8%.

A SLG_{rel} com redução $\geq 12\%$ tem sensibilidade de 80% e especificidade de 70%. A sensibilidade cai para 40% quando se considera a SLG_{rel} com redução $\geq 15\%$ no SLG, com especificidade de 78%. O $\Delta MAPSE$ com redução $\geq 2mm$ apresenta sensibilidade de 80% e especificidade de 73,21% e, ao considerar a diminuição $\geq 2,5mm$ no $\Delta MAPSE$, a especificidade aumentou para 80%, permanecendo a mesma sensibilidade.

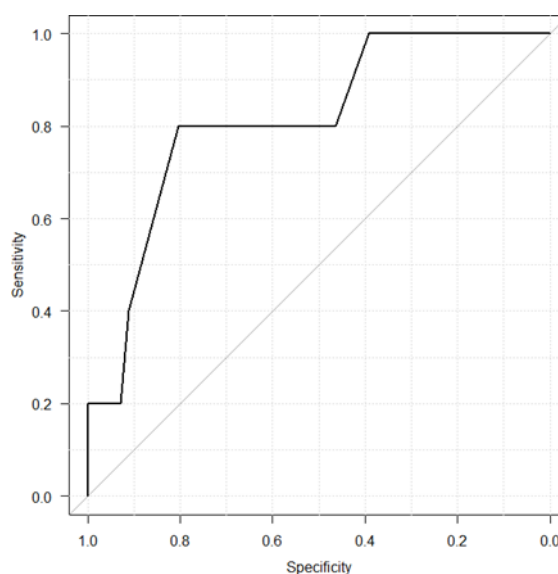
Figura 8 - Curva ROC da $MAPSE_{rel}$ para diagnóstico de CTX subclínica



Legenda: *Sensitivity*: sensibilidade, *specificity*: especificidade. Área abaixo da curva = 0,812 95% IC = [0,632; 0,993].

Fonte o próprio autor; 2024.

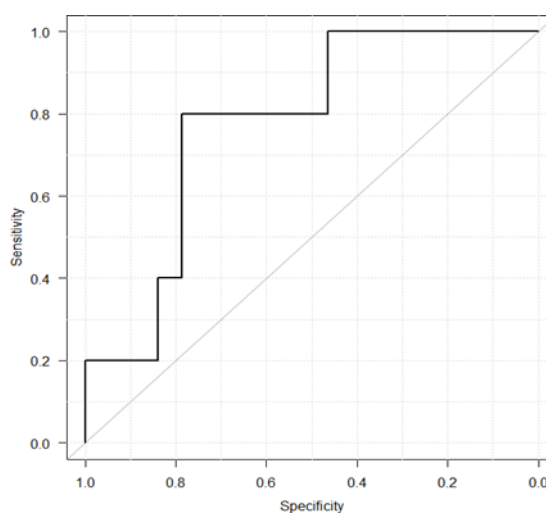
Figura 9 - Curva ROC do Δ MAPSE para diagnóstico de CTX subclínica



Legenda: Sensitivity: sensibilidade, specificity: especificidade. Área abaixo da curva = 0,812 95% IC = [0,609; 1,00].

Fonte: o próprio autor; 2024.

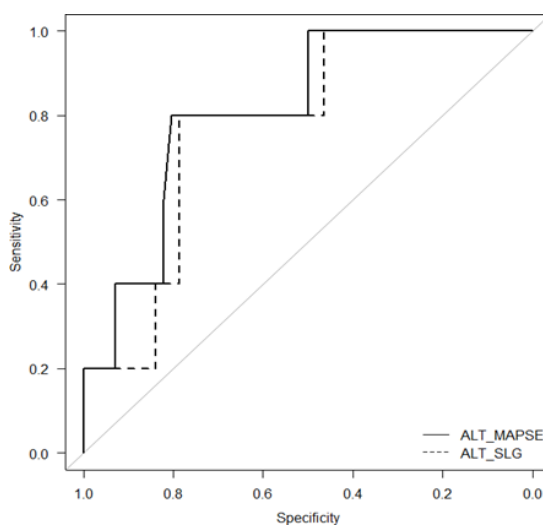
Figura 10 - Curva ROC da SLGrel para diagnóstico de CTX subclínica



Legenda: Sensitivity: sensibilidade, specificity: especificidade. Área abaixo da curva = 0,775 95% IC = [0,588; 0,962].

Fonte: o próprio autor; 2024.

Figura 11 - Curvas ROC da SLGrel comparada com a MAPSErel para diagnóstico de CTX subclínica

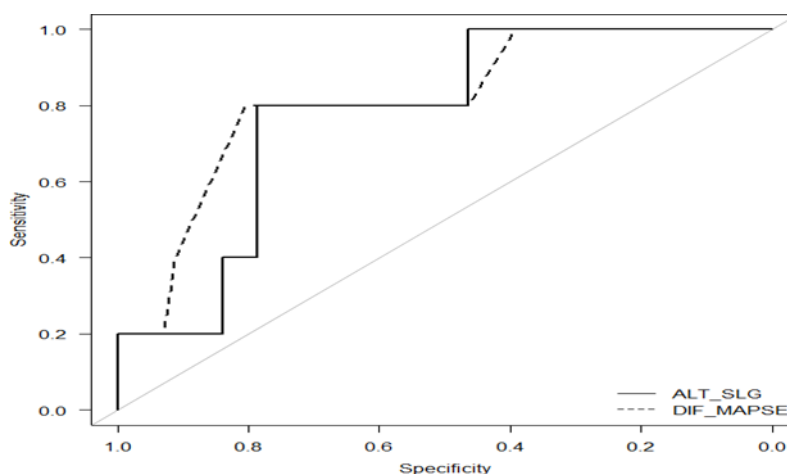


Legenda: *Sensitivity*: sensibilidade, *specificity*: especificidade, ALT_MAPSE: Alteração relativa no MAPSE, ALT_SLG: Alteração relativa no *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo.

Teste de DeLong, $p = 0,526$.

Fonte: o próprio autor; 2024.

Figura 12 - Curvas ROC da SLGrel comparada com o Δ MAPSE para diagnóstico de CTX subclínica

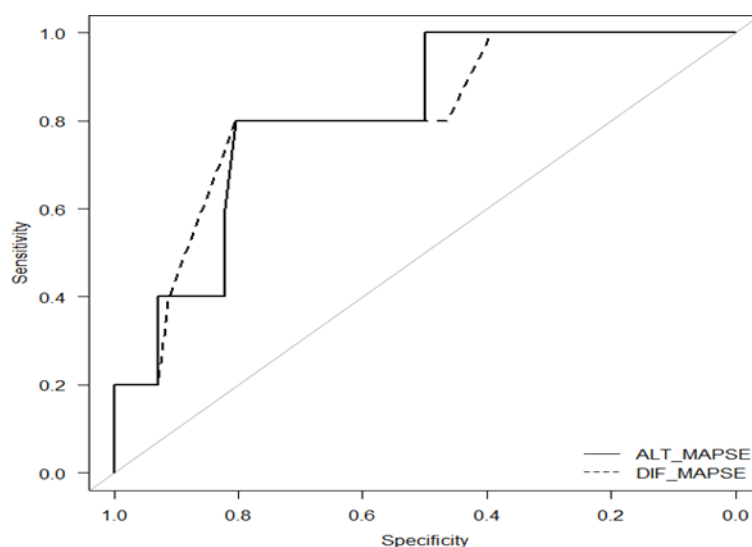


Legenda: *Sensitivity*: sensibilidade, *specificity*: especificidade, DIF_MAPSE: diferença absoluta na medida da excursão sistólica do plano anular mitral, ALT_SLG: Alteração relativa no *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo.

Teste de DeLong, $p = 0,520$.

Fonte: o próprio autor; 2024.

Figura 13 - Curvas ROC da alteração relativa do MAPSE comparada com a diferença absoluta do MAPSE para diagnóstico de CTX subclínica



Legenda: *Sensitivity*: sensibilidade, *specificity*: especificidade, DIF_MAPSE: diferença absoluta na medida da excursão sistólica do plano anular mitral, ALT_MAPSE: Alteração relativa no MAPSE.

Teste de DeLong, $p = 1,0$.

Fonte: o próprio autor; 2024.

Tabela 6 - Valores de sensibilidade e especificidade para diversos pontos de corte retirados das respectivas curvas ROC

Alteração	Sensibilidade	Especificidade
Redução na MAPSE _{rel} $\geq$ a 10%	80%	57%
Redução na MAPSE _{rel} $\geq$ a 12%	80%	66%
Redução na MAPSE _{rel} $\geq$ a 15%	80%	76,8%
Diminuição no Δ MAPSE $\geq$ a 2mm	80%	73,21%
Diminuição no Δ MAPSE $\geq$ a 2,5mm	80%	80%
Redução na SLGre _l $\geq$ a 12%	80%	70%
Redução na SLGre _l $\geq$ a 15%	40%	78%

Legenda: Δ MAPSE: diferença absoluta na medida da excursão sistólica do plano anular mitral, MAPSE_{rel}: Alteração relativa na medida da excursão sistólica do plano anular mitral, SLGre_l: Alteração relativa no *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo.

Fonte: o próprio autor; 2024.

A avaliação de sensibilidade e especificidade, usando a avaliação qualitativa dos testes, foi realizada com os pontos de corte de melhor desempenho de cada medida. A redução na MAPSE_{rel} $\geq$ a 15% apresentou sensibilidade de 60% IC95% [14,7%; 94,7%], especificidade de 85,7% IC95% [73,8%;91,8%] com acurácia de 83,6% [71,9%; 91,8%]. O Δ MAPSE com redução $\geq$ a 2,5mm apresentou acurácia de 86,9% IC95% [75,8%; 94,2%], com menor sensibilidade, que ficou em 20% IC95% [0,5%; 71,6%]. O Δ MAPSE com redução $\geq$ a 2mm apresentou uma boa sensibilidade de 80% IC95% [28,4%; 99,5%] e boa especificidade de 80,4% IC95% [88,2%; 89,4%]. A sensibilidade da redução da SLGre_l $\geq$ a 12% foi de 80% IC95% [28,4%; 99,5%] e especificidade de 69% IC95% [55,9%; 81,2%] com acurácia de 70,5% 95%IC [57,4%; 81,5%]. Ao combinar em paralelo a redução na SLGre_l $\geq$ a12% com a redução no Δ MAPSE $\geq$ a 2mm, a sensibilidade é de 96% IC95% [68,1%; 99,2%] e a especificidade é de 55,48% IC95% [32,6%; 74%] com acurácia de 91% IC95% [77,8%; 94,7%]. Os

dados encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Valores de sensibilidade e especificidade para o MAPSE e o SLG considerando a avaliação qualitativa dos pontos de cortes

Alteração	Sensibilidade (%) com IC de 95%	Especificidade (%) com IC de 95%	Acurácia (%) com IC de 95%
Redução na MAPSE _{rel} $\geq$ a 15%	60 [14,7; 94,7]	85,7 [73,8; 93,6]	83,6 [71,9; 91,8]
Diminuição no Δ MAPSE $\geq$ a 2mm	80 [28,4; 99,5]	80,4 [67,6; 89,8]	80,3 [68,2; 89,4]
Diminuição no Δ MAPSE $\geq$ a 2,5mm	20 [0,5; 71,6]	92,9 [82,7; 98]	86,9 [75,8; 94,2]
Redução na SLG _{rel} $\geq$ a 12%	80 [28,4; 99,5]	69% [55,9; 81,2]	70,5 [57,4; 81,5]
Redução na SLG _{rel} $\geq$ a 12% e redução na MAPSE _{rel} $\geq$ a 15% combinadas em paralelo	92 [61,3; 97,8%]	59,13 [41,8; 82,3]	88,8 [81,9; 97,3]
Redução na SLG _{rel} $\geq$ a 12% e redução no Δ MAPSE $\geq$ a 2mm combinados em paralelo	96 [68,1; 99,2]	55,48 [32,6; 74]	91 [77,8; 94,7]

Legenda: IC: intervalo de confiança, Δ MAPSE: diferença absoluta na medida da excursão sistólica do plano anular mitral, MAPSE_{rel}: Alteração relativa na medida da excursão sistólica do plano anular mitral, SLG_{rel}: Alteração relativa no *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo.

Fonte: o próprio autor; 2024.

A redução na MAPSE_{rel} $\geq$ a 15% apresentou risco relativo de 5,22 IC95% [1,11; 24,59] na análise univariada ($p=0,0366$) e 4,57 IC95% [0,96; 21,67] na análise multivariada ajustada para presença de HAS e uso de transtuzumab ($p=0,055$). A diminuição no Δ MAPSE $\geq$ a 2mm apresentou risco relativo de 12,27 IC95% [1,37; 109,76] na análise univariada ($p=0,025$) e de 10,64 IC95% [1,18; 96,25] na análise

multivariada ($p=0,035$). A diminuição no $\Delta\text{MAPSE} \geq 2\text{mm}$ mostrou ser um preditor independente de CTX. Os dados encontram-se resumidos na Tabela 8.

Tabela 8 - Resultado do modelo de regressão de Poisson univariada e multivariada, utilizando HAS e uso de transtuzumab como variáveis de confusão

Parâmetro	RR não ajustado com IC de 95%	p-valor	RR ajustado com IC de 95%	p-valor
Redução na $\text{MAPSE}_{rel} \geq 15\%$	5,22 [1,11; 24,59]	0,0366	4,57 [0,96; 21,67]	0,055
Diminuição no $\Delta\text{MAPSE} \geq 2\text{mm}$	12,27 [1,37; 109,76]	0,025	10,64 [1,18; 96,25]	0,035

Legenda: IC: intervalo de confiança, HAS: hipertensão arterial sistêmica, ΔMAPSE : diferença absoluta na medida da excursão sistólica do plano anular mitral, MAPSE_{rel} : Alteração relativa na medida da excursão sistólica do plano anular mitral, RR: risco relativo.

Nota: A análise foi ajustada para presença de HAS e uso de transtuzumab.

Fonte: o próprio autor; 2024.

6 DISCUSSÃO

Nesta coorte retrospectiva com 61 pacientes portadoras de câncer de mama que receberam doxorrubicina, a incidência de CTX com redução da FEVE foi de 8,2% em até 06 meses da última dose de doxorrubicina, estando acima da esperada para uma mediana de dose de doxorrubicina de $238,7\text{mg/m}^2$ ^{8,10}. Embora seja uma coorte de pacientes jovens com mediana de idade de 50 anos, a presença de sedentarismo (73,8%), HAS (42,6%), bem como a associação com radioterapia (77%) são situações que aumentam o risco de desenvolvimento de CTX nessa população^{12,17}. A incidência de CTX é em torno de 5% com dose cumulativa de DOX até 400mg/m^2 ^{8,10,15,17}, mas é aumentada na presença de um ou mais fatores de risco adicionais¹⁷. As pacientes que desenvolveram CTX eram em torno de 10 anos mais velhas, com maior prevalência de HAS (80% vs 39,3%), diabetes *mellitus* (20% vs 5,4%), obesidade (20% vs 5,4%) e com maior frequência de uso de trastuzumab associado ao uso da DOX (40% vs 21,4%), fatores de risco para desenvolvimento de CTX bem conhecidos^{12,15,17}. A incidência de CTX é em torno de 5% com dose cumulativa de DOX até 400mg/m^2 ^{8,10,15,17}, mas é aumentada na presença de um ou mais fatores de risco adicionais¹⁷. O uso de BRA foi mais prevalente nas pacientes que desenvolveram CTX (60% vs 8,9%), refletindo, provavelmente, a maior frequência de portadoras de HAS nesse grupo, não parecendo haver uma associação direta.

Os dados ecocardiográficos antes da primeira dose da DOX estavam dentro da normalidade para população brasileira³⁹. Os valores do DDVE (49mm vs 45mm) e do DSVE (31,0mm vs 28,5mm) foram maiores nas pacientes que desenvolveram CTX, refletindo uma maior porcentagem de pacientes com HAS nesse grupo. Os valores de FEVE, MAPSE, GLS e TAPSE foram similares às demais pacientes. Já no ecocardiograma realizado 06 meses após a última dose de DOX, as pacientes que desenvolveram CTX apresentaram menor valor da FEVE (47% vs 63%), do MAPSE (10,25mm vs 12,25mm), do SLG (16,13% vs 19,05%) e do TAPSE (20mm vs 16,5mm), caracterizando um comprometimento sistólico de ambos os ventrículos compatível com o perfil de lesão miocárdica associado ao uso de ANT¹³⁻¹⁶. Em comparação aos valores iniciais, as pacientes com CTX tiveram maior queda na SLGrel (-9,62% vs -4,91%), na MAPSErel (-18,18% vs -5,79%) bem como maior queda

no Δ MAPSE (-2,5mm vs -0,75mm). Tanto o MAPSE como o SLG são medidas que podem ser usadas para estimar a função sistólica do VE, mas o comportamento do MAPSE nesta população é bem menos descrito e estudado. A avaliação da função diastólica revelou menores valores da onda e' tanto septal (4,0 m/s vs 7,0m/s) quanto lateral (7,0m/s vs 9,0cm/s) nas pacientes que desenvolveram CTX, sem diferenças em outras medidas de função diastólica. Alterações diastólicas precoces são descritas em pacientes que fizeram uso de ANT, mas a sua capacidade em prever uma redução na FEVE é incerta^{8,40}.

Os valores do MAPSE apresentaram redução em relação aos valores basais à medida que as doses de DOX eram aplicadas, atingindo o vale de queda logo após a última dose de DOX com posterior recuperação. Essa queda foi mais acentuada e com recuperação mais lenta nas paciente que desenvolveram CTX, já havendo redução do MAPSE logo após a primeira dose de DOX nesse grupo. Um estudo com 30 crianças portadoras de neoplasias hematológicas mostrou uma redução no MAPSE em relação aos valores basais logo após o término do tratamento de indução com ANT³¹. O MAPSE parece ser mais sensível para os efeitos cardiotóxicos da quimioterapia quando associada à radioterapia quando comparado ao SLG⁴¹. Um comportamento similar foi verificado para o SLG, com a queda mais acentuada logo após a última dose de DOX, sendo mais intenso e com recuperação mais lenta nas pacientes que desenvolveram CTX; entretanto, com queda menos acentuada após a primeira dose de DOX se comparada ao MAPSE neste grupo. Em pessoas saudáveis, tanto o MAPSE quanto o SLG têm distribuição normal^{24,25}, com correlação linear positiva estimada de $r=0,40$ ⁴². Nessa coorte, o MAPSE apresentou correlação com o SLG com $r=0,545$ IC95% [0,34; 0,70] antes de receber a primeira dose de ANT, aumentando logo após a última dose de DOX para $r=0,648$ IC95% [0,474; 0,774]. Estes achados são condizentes com os dados da literatura que revelam coeficientes de correlação entre MAPSE e SLG maiores em pacientes com cardiopatia quando comparados com pessoas saudáveis⁴³. São escassos os trabalhos na literatura que abordam as relações entre MAPSE e SLG de forma prospectiva em pacientes que fizeram uso de ANT.

Nessa coorte, a redução na MAPSE teve um desempenho satisfatório para diagnóstico de CTX subclínica com acurácia semelhante à redução na SLG (81,2%

vs 77,5%). A redução no Δ MAPSE também teve desempenho similar à redução na SLGreI (81,2% vs 77,5%). A queda na MAPSErel $\geq$ a 15% teve sensibilidade de 60% e especificidade de 85,7% e a queda no Δ MAPSE $\geq$ a 2mm teve sensibilidade de 80% e especificidade de 80,4%. O papel do MAPSE como marcador indireto da FEVE é conhecido^{26-29,44}, entretanto, o potencial do MAPSE para prever a queda da FEVE nessa população é pouco descrito. Até à presente data, apenas um estudo na literatura comparou a acurácia do MAPSE para diagnóstico de CTX subclínica após uso de ANT com sensibilidade de 74,5% e especificidade de 54,9% quando houve uma redução no Δ MAPSE $\geq$ a 2mm⁴⁵. Em contrapartida, a queda na SLGreI $\geq$ a 12% apresentou sensibilidade de 80% com especificidade de 69% e a queda na SLGreI $\geq$ a 15% apresentou sensibilidade de 40% e especificidade de 78%. Embora o desempenho da queda no SLGreI $\geq$ a 15%, nesse estudo, tenha sido menor que a encontrada na literatura, o desempenho da queda na SLGreI $\geq$ a 12% encontra-se similar aos valores já publicados^{19, 20, 23}. A redução no Δ MAPSE $\geq$ a 2mm quando combinada, em paralelo, com a queda no SLGreI $\geq$ a 12%, aumenta a sensibilidade para 96% com redução na especificidade para 55,48%. Esta combinação é interessante pois apresenta alto valor preditivo negativo. A redução no Δ MAPSE $\geq$ a 2mm foi fator de risco independente para desenvolvimento de CTX quando ajustado para presença de HAS e uso concomitante de transtuzumab com RR de 12,27 IC95% [1,37; 109,76].

O MAPSE apresenta algumas vantagens em relação ao SLG, pois depende menos de boa janela acústica, é de fácil aquisição e está amplamente disponível em todos os equipamentos de ecocardiografia. Particularmente, em pacientes com câncer de mama em que a realização da mastectomia do lado esquerdo pode interferir consideravelmente com a qualidade da imagem ecocardiográfica e na correta avaliação do SLG, torna-se um instrumento de valor para avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo, apresentando um uso mais universal. Em países em desenvolvimento como o Brasil, onde cerca de 70% da população é usuária exclusiva do Sistema Único de Saúde, a indisponibilidade do SLG em boa parte dos hospitais públicos do país dificulta o acesso à medição seriada do SLG, logo, a medida seriada do MAPSE pode ser uma boa solução nesse contexto. A facilidade de medição do MAPSE é outra vantagem, permitindo que médicos não cardiologistas, quando bem treinados e em situações específicas, utilizem o modo-M a fim de quantificá-lo⁴⁶.

Limitações do estudo: Embora este estudo seja um dos poucos que tenham avaliado a acurácia do MAPSE no cenário da CTX por ANT, bem como seja a maior coorte brasileira a estudar esse tópico, ele contém algumas limitações importantes: a amostra de tamanho pequena; a origem unicêntrica dos pacientes; a natureza retrospectiva da coorte; e o fato do ecocardiografista que realizou os exames não ser cegado em relação ao tempo decorrido do tratamento, fatores que devem ser destacados como potenciais fontes de vieses.

Perspectivas futuras: Embora os achados deste estudo sejam promissores, é importante que novos estudos com um maior número de pacientes e com maior diversidade de neoplasias sejam realizados afim de definir melhor o papel do MAPSE para diagnóstico de CTX subclínica em pacientes submetido a tratamento com ANT.

7 CONCLUSÃO

Em pacientes portadoras de câncer de mama que fizeram uso de ANT, foi observado que:

- a) A acurácia do MAPSE para diagnóstico de CTX subclínica foi semelhante ao SLG nesse estudo. A redução no $\Delta\text{MAPSE} \geq 2\text{mm}$ tem desempenho similar à redução na $\text{SLGre} \geq 12\%$, sendo a primeira um parâmetro mais fácil de interpretar e de quantificar.
- b) O MAPSE apresenta coeficiente de correlação moderada com o SLG em pacientes submetidos a tratamento com ANT, antes, durante e após o tratamento.
- c) A medida do MAPSE tende a diminuir ao longo do tratamento com ANT, havendo recuperação após o término. O SLG tem comportamento similar.

Dessa forma, conclui-se que o MAPSE pode ter um papel importante para o diagnóstico e seguimento de CTX subclínica em pacientes com câncer de mama que fizeram uso de ANT.

8 REFERÊNCIAS

1. Union for International Cancer Control. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data [Internet]. Geneva: Union for International Cancer Control; 2020 [update 2020 Dec 17; cited 2024 Jan 18]. Available from: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>.
2. Siegel RL, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.
3. Instituto Nacional do Câncer. Estatísticas de câncer [Internet]. Brasília: Instituto Nacional do Câncer; 2022 [atualizado 2023 Jul 18; citado 2024 Jan 16]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
4. Sun YS, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
5. Jasra S, Anampa J. Anthracycline use for early stage breast cancer in the modern era: a review. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(6):30.
6. Nabholz JMA. Docetaxel–anthracycline combinations in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;79(Suppl 1):S3-S9.
7. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–92.
8. Nicolazzi MA, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(7):2175-85.
9. Varghese SS, Eekhoudt CR, Jassal DS. Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(8):3099-109.
10. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: Challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):938-45.
11. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79.
12. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339(13):900-5.
13. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res*. 2016;118(6):1008-20.
14. Armenian S, Bhatia S. Predicting and preventing anthracycline-related

- cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:3-12.
15. Sawicki KT, et al. Preventing and treating anthracycline cardiotoxicity: new insights. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021;61:309-32.
 16. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):474-502.
 17. Zamorano JL, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
 18. Rock CL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(4):242-74.
 19. Sawaya H, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80.
 20. Plana JC, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39.
 21. Dobson R, et al. BSE and BCOS guideline for transthoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. *JACC CardioOncology*. 2021;3(1):1-16.
 22. Melo MDT, et al. Brazilian position statement on the use of multimodality imaging in cardio-oncology - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):845-909.
 23. Thavendiranathan P, et al. Use of Myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
 24. Støylen A, Mølmen HE, Dalen H. Relation between Mitral Annular Plane Systolic Excursion and Global longitudinal strain in normal subjects: the HUNT study. *Echocardiography*. 2018;35(5):603-10.
 25. Wang YH, et al. Normal reference values for mitral annular plane systolic excursion by motion-mode and speckle tracking echocardiography: a prospective, multicentre, population-based study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(10):1384-93.
 26. Hu K, et al. Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.

2013;14(3):205-12.

27. Sveälv BG, Olofsson EL, Andersson B. Ventricular long-axis function is of major importance for long-term survival in patients with heart failure. *Heart*. 2008;94(3):284-9.
28. Bergenzaun L, et al. Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) in shock: a valuable echocardiographic parameter in intensive care patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11:16.
29. Mądry W, Karolczak MA, Myszkowski M. Critical appraisal of MAPSE and TAPSE usefulness in the postoperative assessment of ventricular contractile function after congenital heart defect surgery in infants. *J Ultrason*. 2019;19(76):9-16.
30. Blixt PJ, et al. Left ventricular longitudinal wall fractional shortening accurately predicts longitudinal strain in critically ill patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):52.
31. Agha H, et al. Early ventricular dysfunction after anthracycline chemotherapy in children. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(3):537-44.
32. Heggemann F, et al. Cardiac function after multimodal breast cancer therapy assessed with functional magnetic resonance imaging and echocardiography imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(4):836-44.
33. Doesch C, et al. Mitral annular plane systolic excursion is an easy tool for fibrosis detection by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(6-7):356-66.
34. Rangarajan V, et al. Left ventricular long axis function assessed during cine-cardiovascular magnetic resonance is an independent predictor of adverse cardiac events. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):35.
35. Romano S, et al. Left ventricular long-axis function assessed with cardiac cine MR imaging is an independent predictor of all-cause mortality in patients with reduced ejection fraction: a multicenter study. *Radiology*. 2018;286(2):452-60.
36. Mitchell C, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1–64.
37. Lang RM, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J*

Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39 e14.

38. Rudski LG, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
39. Angelo LC, et al. Echocardiographic reference values in a sample of asymptomatic adult Brazilian population. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(3):168-73, 184-90.
40. Tassan-Mangina S, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):141-6.
41. Krupickova S, et al. Ramipril and left ventricular diastolic function in stable patients with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*. 2018;272:64-9.
42. Støylen A, Mølmen HE, Dalen H. Regional motion of the AV-plane is related to the cardiac anatomy and deformation of the AV-plane. Data from the HUNT Study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2023;43(6):453-62.
43. Huang SJ, et al. Longitudinal wall fractional shortening: an M-mode index based on mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) that correlates and predicts left ventricular longitudinal strain (LVLS) in intensive care patients. *Crit Care*. 2017;21(1):292.
44. Matos J, et al. Mitral annular plane systolic excursion as a surrogate for left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(9):969-74.
45. Zhang W, et al. The role of conventional echocardiographic parameters on detecting subclinical anthracycline therapy related cardiac dysfunction-The SATRACD study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:966230.
46. Vermeiren GLJ, Malbrain MLNG, Walpot JMJB. Cardiac ultrasonography in the critical care setting: a practical approach to assess cardiac function and preload for the "non-cardiologist". *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(Spec No):s89-s104.