

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA**

**MARCELY GIMENES BONATTO**

**Sacubitril/Valsartana na prevenção de cardiotoxicidade em  
pacientes com aumento da troponina cardíaca I ultrassensível  
durante quimioterapia com antraciclinas: estudo duplo cego,  
randomizado, placebo controlado**

**SÃO PAULO  
2025**

**MARCELY GIMENES BONATTO**

**Sacubitril/Valsartana na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes com aumento da troponina cardíaca I ultrassensível durante quimioterapia com antraciclinas: estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado**

**Versão original**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi

**São Paulo**  
**2025**

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Bonatto, Marckely Gimenes

Sacubitril/Valsartana na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes com aumento da troponina cardíaca I ultrassensível durante quimioterapia com antraciclinas : estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado / Marckely Gimenes Bonatto; Edimar Alcides Bocchi, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Cardiotoxicidade 2.Prevenção de doenças 3.Valsartana  
4.Deformação longitudinal global 5.Disfunção ventricular  
6.Antraciclina I.Bocchi, Edimar Alcides, orient. II.Título

USP/FM/DBD-487/25

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

**Nome:** Bonatto, Marcely Gimenes

**Título:** Sacubitril/Valsartana na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes com aumento da troponina cardíaca I ultrassensível durante quimioterapia com antraciclinas: estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado.

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

**Aprovado em:** \_\_\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Locileny Gimenes e Osmar Antônio Bonatto, cujo amor incondicional, dedicação e força são a essência que moldou quem sou hoje. Vocês são a rocha sólida sobre a qual construí minha trajetória. Exemplos de coragem, perseverança e valores éticos, cuja sabedoria, paciência e dedicação são fontes inesgotáveis de inspiração. Cada conquista leva a marca do amor e do sacrifício de vocês, que sempre acreditaram em mim e no meu potencial. Agradeço por ter me ensinado, sobretudo, a importância de persistir diante das adversidades e de nunca perder a fé em meus sonhos. Este trabalho é uma pequena expressão do profundo amor, gratidão e admiração que sinto por vocês. Dedico-o a vocês com todo meu coração, na esperança de retribuir, mesmo que modestamente, o legado de amor e força que representam em minha vida.

À minha amada filha, Lavínia Bonatto Sosa, minha maior realização, um presente de Deus em nossas vidas. Você me ensinou o verdadeiro significado de fé e me aproximou de Deus como nunca imaginei ser possível. Seu nascimento transformou minha vida, e cada dia ao seu lado é uma oportunidade de aprender sobre amor incondicional. Este trabalho é dedicado a você, que com seu sorriso ilumina meus dias de amor, esperança e sonhos. Entrego a você não apenas minhas palavras, mas também todo o amor, orgulho e gratidão que guardo no coração. Esta é uma homenagem à sua luz, à sua essência e ao amor eterno que sempre existirá entre nós.

Ao meu marido, Marcelo Guimarães Sosa, meu companheiro e porto seguro, com quem escolhi dividir a caminhada da vida. Seu amor, sua paciência e incentivo iluminam meus dias e me dão coragem para seguir em frente. Você é minha fonte de força e calmaria. Dedico esta conquista a você, cuja compreensão, otimismo e apoio incondicional foram essenciais na realização deste trabalho.

Ao meu irmão, Marlon Gimenes Bonatto, minha cunhada Fernanda Eloise Risseto Bonatto e minha sobrinha Manoella Borges Bonatto pelo apoio e confiança em todos os momentos da minha vida.

Às minhas tias, Marilde Bonatto e Marilei Bonatto, agradeço pelo carinho, incentivo e por toda acolhida. Vocês sempre foram exemplos de amor familiar, e sou grata por fazerem parte da minha trajetória.

Aos meus avós, Ludovina Galves Gonçalves, Theodócio Gimenez Jr., Maria Bertinatto Bonatto e Antônio Bonatto, que partiram antes deste trabalho, mas deixaram um legado de valores, fé e amor. Sua sabedoria e exemplo de vida continuam a iluminar meus caminhos, mesmo na ausência física. Vocês viveram com coragem e dedicação, e suas histórias são minhas raízes, minha força e minha inspiração para seguir sempre em frente.

Aos meus queridos companheiros Pitucho, Lorenzo, Lolla, Rocco e Amendoim que são fonte de alegria contagiante e amor para nossa família.

A todos os meus amigos, pelo apoio, palavras de incentivo e companheirismo, minha eterna gratidão.

Aos meus pacientes, que confiam em minha trajetória e me concedem a honra de cuidar de sua saúde e bem-estar. Cada história de luta, resistência e esperança que compartilham comigo reforça minha missão e fortalece minha motivação diária. Vocês são exemplos de coragem e fé, e é através de vocês que comprehendo o verdadeiro significado de dedicação e amor ao próximo. Dedico a vocês minha gratidão, meu respeito e o compromisso de sempre oferecer o melhor cuidado possível, com empatia, esperança e esperança de dias melhores.

A Deus, agradeço por Sua infinita graça, por iluminar meus passos nos momentos de dúvida e por sustentar minha alma em todos os desafios. Sou eternamente grata por Sua presença constante em minha vida e da minha família, por me conceder coragem, paz e perseverança para alcançar meus sonhos. Que meus caminhos continuem guiados por Sua luz, e que eu possa sempre honrar Sua presença através de minhas ações.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu querido orientador e mestre, Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, meu mais profundo e eterno agradecimento pela orientação, pelo apoio incansável e por sua confiança em mim e no nosso trabalho. Sua genialidade e busca incansável pela ciência são inspirações que motivam gerações daqueles que tem o privilégio de conviver com ele. Sua dedicação pela medicina aliada à sua humanidade no cuidado e no ensino são exemplos que levo comigo.

À Dra. Sílvia Ayub Ferreira e à Dra. Monica Samuel Ávila, por todo o suporte na elaboração do projeto e pelo exemplo como pesquisadoras que tanto admiro.

À Dra. Lídia Ana Zytnski Moura que sempre foi meu exemplo e inspiração. Sua força, humanidade e amor pelos pacientes foram luz que guiou a construção do meu caminho. Seu apoio e colo, sempre disponíveis, são porto seguro.

Ao Dr. José Carlos Moura Jorge, chefe da Residência de Cardiologia do Hospital Santa Casa de Curitiba (2015). Seu encorajamento foi fundamental na busca pelo conhecimento e na construção do meu caminho como médica. Suas palavras de estímulo permanecem sempre vivas em meu coração.

À minha querida amiga Luka David Lechinewski cuja participação foi essencial para a realização desse projeto. Mais do que suporte científico, encontrei em você valores profundos, incentivo constante e descobri, através da ciência uma amizade, que guardo com carinho e que espero que dure a vida toda.

À Dr. Rafael de Almeida Torres, Dra. Amanda de Nadai Costa, Dra. Nadya Rocumback Alves da Costa, Dra. Talita Beithum Ribeiro Mialski, Dra. Julyana Maiolino, Dra. Tammy Tiemy Ota, Dra. Laís Contin, Dra. Larissa Arlete Mosko, Dr. Sanderson Cauduro e Dr. Marcio Sommer Bittencourt, que acreditaram nesse projeto e contribuíram doando seu tempo e conhecimento para que ele se tornasse realidade.

À Dra. Angela Dasenbrock, oncologista e diretora do Hospital Erasto Gaertner por toda ajuda, abrindo as portas deste hospital para que nossa pesquisa pudesse ser realizada.

Às enfermeiras Aline da Costa Novak e Janaína Ferreira Lima Rodrigues da Silva e à técnica de enfermagem Raicila Batista, funcionárias do Hospital Erasto Gaertner, pelo valioso suporte durante todas as fases do desenvolvimento desse projeto.

Aos meus amigos e familiares, pelo companheirismo e torcida incondicional em especial, às minhas grandes amigas Marina Hoff de Lima Tonin e Andressa de Oliveira Coiradas, por dividirem comigo cada passo do doutorado, compartilhando as alegrias, enfrentando as angústias e oferecendo incentivo constante.

À querida Ruth que com sua sabedoria e carinho, sempre teve as palavras certas mesmo nos momentos mais adversos.

Ao Hospital Erasto Gaertner, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC) e à farmácia de manipulação Formédica por sua excelência e parceria no desenvolvimento desse projeto.

Ao Instituto do Coração (InCor), por sua grandiosidade como instituição de ensino e pesquisa permitindo meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Aos queridos pacientes do Hospital Erasto Gaertner, que confiaram em mim e que através de sua participação voluntária tornaram esse projeto realidade, na esperança que a outras vidas seja beneficiada. Desejo vida longa repleta de saúde e amor.

À Deus, razão de tudo.

## RESUMO

**Bonatto MG. Sacubitril/Valsartana na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes com aumento da troponina cardíaca I ultrassensível durante quimioterapia com antraciclinas: estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.**

**Introdução:** O benefício de sacubitril-valsartana, um inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina, na prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas é indefinido, embora evidências experimentais sugiram propriedades cardioprotetoras. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia de sacubitril-valsartana na redução da cardiotoxicidade em pacientes com aumento da troponina cardíaca I ultrassensível durante quimioterapia com antraciclinas.

**Métodos:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado, incluiu 114 pacientes com aumento de troponina cardíaca I ultrassensível durante o tratamento com antraciclinas. Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber sacubitril/valsartana ou placebo durante 6 meses, com uma dose alvo de 97/103 mg duas vezes ao dia. O desfecho primário foi a ocorrência de uma redução de mais de 15% do strain longitudinal global após 6 meses. Os desfechos secundários incluíram alterações em biomarcadores, ecocardiograma, parâmetros de ressonância magnética cardíaca e eventos adversos. Os dados foram analisados de acordo com o princípio de intenção de tratar. **Resultados:** Dos pacientes randomizados, 90% eram mulheres e 80,7% tinham câncer de mama. O desfecho primário ocorreu em 4 pacientes (7%) no grupo sacubitril-valsartana e em 14 pacientes (25%) no grupo placebo (OR 0,23; Intervalo de Confiança [IC] de 95%, 0,07-0,75;  $p = 0,015$ ). O grupo sacubitril-valsartana apresentou uma melhora de 2,5% no SLG, enquanto o grupo placebo teve uma diminuição de 7,6% ( $p < 0,001$ ). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada por ressonância magnética cardíaca permaneceu estável no grupo Sacubitril-valsartana, mas reduziu-se em 3% no grupo placebo ( $p = 0,011$ ). Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de troponina cardíaca I ultrassensível ou peptídeo natriurético cerebral N-terminal. Hipotensão (pressão arterial sistólica < 100mmHg) foi mais frequente no grupo sacubitril-valsartana ( $p = 0,032$ ). **Conclusão:** Este é o primeiro estudo que demonstra o potencial de sacubitril-valsartana na

redução da incidência de disfunção ventricular esquerda, avaliada por strain longitudinal global, em pacientes com aumento de troponina cardíaca I ultrassensível após tratamento com antraciclinas. Nossos achados sugerem que sacubitril-valsartana pode desempenhar um papel significativo na atenuação da progressão da cardiotoxicidade causada pela quimioterapia com antraciclinas.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade. Prevenção de doenças. Valsartana. Deformação longitudinal global. Disfunção ventricular. Antraciclina.

## ABSTRACT

Bonatto MG. Sacubitril-valsartan for the prevention of anthracycline cardiotoxicity in patients with elevated cardiac troponin I concentration during chemotherapy: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2025.

**Background:** The clinical effects of sacubitril-valsartan, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, on anthracycline-induced cardiotoxicity remain unknown. Experimental evidence suggests cardioprotective properties. This study evaluated the efficacy of sacubitril-valsartan in reducing cardiotoxicity in patients with increased cardiac troponin I concentrations during anthracycline chemotherapy. **Methods:** This randomized, double-blind, placebo-controlled trial enrolled 114 patients with elevated high sensitive cardiac troponin I levels during anthracycline treatment. Participants were randomized 1:1 to receive either sacubitril-valsartan or placebo for 6 months, with a target dose of 97/103 mg twice daily. The primary endpoint was the occurrence of a >15% reduction in the global longitudinal strain from baseline to 6 months. Secondary endpoints included changes in biomarkers, echocardiographic and cardiac magnetic resonance parameters, and adverse events. This trial was initially conceptualized as a pilot investigation due to its exploratory nature. Data were analyzed according to the intention-to-treat principle. **Results:** Among the randomized patients, 90% were women and 80.7% had breast cancer. The primary endpoint occurred in four patients (7%) in the sacubitril-valsartan group and 14 patients (25%) in the placebo group (Odds ratio, 0.23; 95% confidence interval [CI], 0.07-0.75;  $p = 0.015$ ). The sacubitril-valsartan group showed a 2.5% improvement in global longitudinal strain, whereas the placebo group experienced a 7.6% decline ( $p < 0.001$ ). The left ventricular ejection fraction assessed by cardiac magnetic resonance remained stable in the sacubitril-valsartan group but decreased by 3% in the placebo group ( $p = 0.011$ ). No significant differences in changes in high sensitive cardiac troponin I or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide were observed. Hypotension (systolic blood pressure < 100 mmHg) occurred more frequently in the sacubitril-valsartan group than in the placebo group ( $p = 0.032$ ). **Conclusion:** This is the first study that demonstrated the potential of sacubitril-valsartan therapy to reduce the incidence of left ventricular dysfunction, as assessed

by global longitudinal strain, in patients with elevated high sensitive cardiac troponin I following anthracycline treatment. Our findings suggest that sacubitril-valsartan plays a significant role in attenuating the progression of chemotherapy-induced cardiotoxicity.

**Keywords:** Cardiotoxicity. Prevention. Valsartan. Global longitudinal strain. Ventricular dysfunction. Anthracycline.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 – Fluxograma do protocolo.....</b>	34
<b>Figura 2 – Desenho do estudo.....</b>	35
<b>Figura 3 – Flowchart.....</b>	48
<b>Figura 4 – Desfecho primário associado ao sacubitril-valsartana em comparação ao placebo para toda a população e nos subgrupos HER2-negativo e HER2-positivo, desde antes da randomização (T2) até o fim da intervenção (T4) .....</b>	54
<b>Figura 5 – Variação percentual do SLG no ecocardiograma entre a randomização (T2) e o final da intervenção de 24 semanas (T4) .....</b>	60
<b>Figura 6 – Desfechos Secundários: Variação do SLG, FEVE e VDFVE do baseline pré-antraciclina (T1) até o final da intervenção (T4) .....</b>	61
<b>Figura 7 – Parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais do baseline pré-antraciclina (T1) até o final da intervenção (T4) .....</b>	66

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 – Classificação da disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer (DCRTC) de acordo com a gravidade .....</b>	<b>24</b>
<b>Tabela 2 – Neoplasias e regimes quimioterápicos.....</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 3 – Características basais dos pacientes .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 4 – Classificação pelo Escore de Risco HFA-ICOS.....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 5 – Desfecho primário – variação da randomização (T2) até o final da intervenção (T4) .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 6 – Análise de variáveis em relação ao desfecho primário .....</b>	<b>53</b>
<b>Tabela 7 – Análise do status HER2 em relação do desfecho primário .....</b>	<b>53</b>
<b>Tabela 8 – Análise de regressão logística do status HER2 e sua interação com o grupo de tratamento no desfecho primário .....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 9 – Análise da mudança da pressão arterial sistólica em relação do desfecho primário .....</b>	<b>55</b>
<b>Tabela 10 – Desfechos secundários – variação da randomização (T2) até o final da intervenção (T4) .....</b>	<b>56</b>
<b>Tabela 9 – Desfechos Secundários – Variação do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) — Subgrupo HER2 Negativo .....</b>	<b>58</b>
<b>Tabela 10 – Desfechos Secundários – Variação do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) — Subgrupo HER2 Positivo .....</b>	<b>59</b>
<b>Tabela 13 – Parâmetros Ecocardiográficos – Variação do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) .....</b>	<b>62</b>
<b>Tabela 14 – Análise da FEVE Avaliada por RMC do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) em Todos os Pacientes .....</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 15 – Análise da FEVE Avaliada por RMC do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) no Subgrupo HER2- Negativo .....</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 16 – Análise da FEVE Avaliada por RMC do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) no Subgrupo HER2- Positivo .....</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 17 – Parâmetros da Ressonância Magnética Cardíaca – Variação do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) .....</b>	<b>64</b>
<b>Tabela 18 – Eventos clínicos e eventos adversos .....</b>	<b>65</b>

<b>Tabela 19 – Parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais após 24 semanas de intervenção .....</b>	67
<b>Tabela 20 – Disfunção ventricular esquerda avaliada por ecocardiograma e ressonância nuclear magnética .....</b>	67

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3D	Tridimensional
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
AEVI	Índice de volume atrial esquerdo
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
BRA	Bloqueadores do receptor de angiotensina II
CAAE	Certificado de apresentação para apreciação ética
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DCRTC	Disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DICOM	Imagen digital e comunicações na medicina
DM	Diabetes mellitus
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECLIA	Imunensaio eletroquimioluminescente
ECO	Ecocardiograma
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ESC	European Society of Cardiology
FAC	Fractional area change
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FSE	Fast Spin Echo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
hs-cTnI	Troponina cardíaca I de alta sensibilidade ou ultrassensível
IC	Insuficiênciacardíaca
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
INRA	Inibidores da neprilisina e antagonista do receptor de angiotensina
iSGLT2	Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2
MAPSE	Excursão Sistólica do Plano Anular Mitral
MDE	Medida dose efetiva

MOLLI	Modified Look-Locker Inversion-Recovery
NT-proBNP	Peptídeo natriurético cerebral N-terminal;
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
PAE	Pressão do átrio esquerdo
PAS	Pressão arterial sistólica
PR	Paraná
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
QT	Quimioterapia
RMC	Ressonância magnética cardíaca
SLG	Strain longitudinal global
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SSFP	Steady-State Free Precession
SUS	Sistema Único de Saúde
TAPSE	Excursão sistólica do plano do anel tricúspide
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
VAE	Volume do átrio esquerdo
VD	Ventrículo direito
VDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VEC	Volume extracelular
VRT	Velocidade de pico da regurgitação tricúspide (cm/s)
VSFVE	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo

## LISTA DE SÍMBOLOS

=	igual a
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
±	mais ou menos
%	por cento ou porcentagem
°C	graus Celsius
bpm	batimentos por minuto
cm <sup>2</sup>	centímetros quadrados
cm/s	centímetros por segundo
dl	decilitros
g	gramas
g/dl	gramas por decilitro
g/m <sup>2</sup>	gramas por metro quadrado
Kg	quilograma
L	litro
mEq/L	miliequivalente por litro
m/s	metros por segundo
ms	milissegundos
m <sup>2</sup>	metro quadrado
mg	miligrama
mg/m <sup>2</sup>	miligrama por metro quadrado
min	minuto
ml	mililitro
ml/kg	mililitro por quilograma
ml/kg/1.73m <sup>2</sup>	mililitro por quilograma por 1.73 metros quadrados de superfície corporal
ml	mililitro
ml/m <sup>2</sup>	mililitro por metro quadrado
mm	milímetro

mmHg	milímetro de mercúrio
mmol/L	milimol por litro
ng/L	nanograma por litro
pg	picogramas
RMP	rotações por minuto

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>22</b>
1.1	MONITORIZAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE .....	23
1.2	CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA: BIOMARCADORES E STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL .....	25
1.3	PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE .....	27
<b>2</b>	<b>HIPÓTESE DO ESTUDO.....</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
3.1	PRIMÁRIO.....	30
3.2	SECUNDÁRIOS .....	30
<b>4</b>	<b>DESFECHOS .....</b>	<b>31</b>
4.1	PRIMÁRIO.....	31
4.2	SECUNDÁRIOS .....	31
<b>5</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>32</b>
5.1	DESENHO DO ESTUDO .....	32
5.2	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO .....	35
5.3	INTERVENÇÃO.....	36
5.3.1	Grupo intervenção - .....	36
5.3.2	Grupo controle.....	36
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	36
5.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	36
5.6	PROCEDIMENTOS.....	37
5.6.1	Amostras sanguíneas .....	37
5.6.2	Ecocardiograma bidimensional com strain .....	38
5.6.3	Ressonância nuclear magnética cardíaca .....	40
5.7	OUTROS ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	42
5.8	CEGAMENTO .....	43
5.9	CÁLCULO DA AMOSTRA.....	44
5.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	44
5.11	ARMAZENAMENTO, PROTEÇÃO E MONITORAMENTO DE DADOS .....	45
5.12	COMITÊ DE SEGURANÇA E AVALIAÇÃO DE DESFECHOS .....	45
5.13	CONSIDERAÇÕES NORMATIVAS .....	46
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
6.1	RECRUTAMENTO E RANDOMIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES.....	47

6.2	CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES .....	50
6.3	DESFECHOS .....	52
6.3.1	Desfecho primário .....	52
6.3.2	Desfechos secundários .....	55
6.3.3	Desfechos exploratórios .....	67
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	68
8	<b>CONCLUSÃO</b> .....	74
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	75
	<b>ANEXO</b> .....	83
	<b>APÊNDICE</b> .....	87

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardíacas e as neoplasias são as principais causas de óbito na população brasileira<sup>1,2</sup> e americana<sup>3</sup> e estão conectadas por compartilharem fatores de risco como obesidade, tabagismo, sedentarismo<sup>4</sup> além de processos fisiopatológicos que envolvem inflamação, disfunção endotelial e estresse oxidativo<sup>5</sup>. Dentre as doenças cardíacas, destaca-se a insuficiência cardíaca (IC). Atualmente, a doença acomete mais de 23 milhões de pessoas no mundo e a previsão é de 46% de aumento em sua prevalência no período de 2012 a 2030<sup>6</sup>. A importância da doença está não apenas no número de pessoas acometidas, mas no importante impacto que ela traz sobre morbimortalidade, à despeito dos avanços do tratamento. A IC é a sétima causa de hospitalizações no Sistema único de Saúde (SUS) entre indivíduos de todas as idades, e a terceira entre aqueles com mais de 60 anos<sup>7</sup>. A sobrevida é estimada em 35% após 5 anos de diagnóstico, com piora gradativa com o aumento da idade do paciente<sup>8</sup>.

O aumento da expectativa de vida da população, o controle inadequado de fatores de risco e os métodos de diagnóstico cada vez mais precoces tem promovido um aumento do número de indivíduos diagnosticados com doenças oncológicas. Em 2020, estima-se, no mundo, a incidência de 19,3 milhões de novos casos e de 10 milhões de mortes por neoplasia e as projeções são de que esses números devem aumentar nos próximos anos<sup>9</sup>. Entretanto, as taxas de mortalidade têm decrescido ano a ano por diversos fatores, dentre os quais a detecção precoce das malignidades, o controle dos fatores de risco e a melhora do tratamento quimioterápico<sup>3</sup>.

O tratamento do câncer, em suas diversas modalidades (quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, dentre outras), pode resultar em dano ao sistema cardiovascular na chamada disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer (DCRTC)<sup>10</sup>. Pacientes com doença cardiovascular prévia ou fatores de risco cardiovasculares representam o grupo com maior possibilidade para complicações, embora fatores como o tipo de tratamento, as doses e os regimes empregados influenciem de maneira significativa<sup>11</sup>.

A disfunção ventricular é uma das complicações mais graves, pois além da morbimortalidade, implica muitas vezes na necessidade de interrupção do tratamento oncológico, agravando o prognóstico do indivíduo. Pode acontecer de maneira precoce (durante a terapia) ou tardia (anos depois) e manifestar-se desde modo

assintomático e reversível até formas clínicas graves e irreversíveis com alta morbimortalidade<sup>11</sup>.

As antraciclinas constituem um grupo de antineoplásicos reconhecidamente eficaz no tratamento de linfomas, leucemias, sarcomas e câncer de mama, que são amplamente utilizados apesar de serem os quimioterápicos mais relacionados ao desenvolvimento de disfunção ventricular<sup>12</sup>. A ação quimioterápica das antraciclinas é derivada da indução de apoptose em células cancerígenas. No entanto, induz também apoptose em células normais. A lesão cardíaca induzida pelas antraciclinas envolve a geração de radicais livres por mecanismos enzimáticos da cadeia respiratória mitocondrial assim como uma via não enzimática que incorpora ferro. Os radicais livres e o ferro podem lesar a membrana celular ou macromoléculas, aumentando a permeabilidade da membrana celular. Os miócitos são mais suscetíveis a lesão por radicais livres devido ao seu alto metabolismo oxidativo e poucas defesas antioxidantes<sup>13</sup>. A toxicidade manifesta-se de modo dose-dependente com incidência de 5% de IC com dose cumulativa de até 400 mg/m<sup>2</sup>, podendo chegar a 50% se a dose cumulativa de doxorrubicina ultrapassar 700 mg/m<sup>2</sup>.<sup>12</sup> Um estudo com 2.625 pacientes, seguidos por 5 anos, que fizeram uso de antraciclinas demonstrou incidência de cardiotoxicidade em torno de 9%, sendo que 98% dos casos ocorreram no primeiro ano<sup>14</sup>.

## 1.1 MONITORIZAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE

A identificação de cardiotoxicidade é baseada na identificação de alterações cardiovasculares novas que surgem durante ou após tratamento do câncer associada à exclusão de outros fatores causais. Essas alterações podem ser diagnosticadas por meio de sintomas, alterações de biomarcadores ou exames de imagem, podendo ser classificadas de acordo com a gravidade conforme **Tabela 1**<sup>15,16</sup>.

**Tabela 1 – Classificação da disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer (DCRTC) de acordo com a gravidade**

DCRTC	Classificação	Critérios
<b>Sintomática</b>	Muito Grave	Requer suporte inotrópico, suporte circulatório mecânico ou transplante
	Grave	Hospitalização por insuficiência cardíaca
	Moderada	Necessidade de intensificação do tratamento diurético ou da terapia para insuficiência cardíaca
	Leve	Nova redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo para <40%
<b>Assintomática</b>	Moderada	Nova redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 10 pontos percentuais para 40-49% OU nova redução na GLS >15% OU novo aumento em biomarcadores cardíacos
	Leve	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≥50% E nova redução relativa na GLS >15% OU novo aumento em biomarcadores cardíacos (Troponina I ou T > percentil 99, BNP ≥ 35 pg/mL, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL ou novo aumento significativo em relação à linha de base além da variação biológica e analítica do teste utilizado)

Fonte: Adaptado da Diretriz de Cardio-oncologia do ESC (2022)<sup>16</sup>.

Em relação à função ventricular, a definição de cardiotoxicidade é a queda de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em >10% valor absoluto com valor final <50%, embora anteriormente tenha sido proposto um corte <53%<sup>11,16,17</sup>. Entretanto, a queda da FEVE e o desenvolvimento de sintomas de IC apresentam importantes limitações, pois são identificados quando já existe injúria miocárdica significativa e estratégias preventivas não são mais eficazes<sup>18</sup>. Além disto, um estudo demonstrou que quanto mais precoce a disfunção ventricular for identificada e tratada, inclusive em sua fase assintomática, maior a probabilidade de reversão. Após 12 meses do estabelecimento da disfunção a probabilidade de recuperação da função ventricular foi nula. Assim, estratégias de monitorização baseadas apenas no

desenvolvimento de sintomas podem levar a perda da janela de oportunidade terapêutica. Desde modo, estratégias de vigilância da função cardíaca capazes de identificar os danos de maneira mais precoce são fundamentais<sup>19</sup>.

## 1.2 CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA: BIOMARCADORES E STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL

A cardiotoxicidade é um processo contínuo que inicia com a injúria celular de cardiomiócitos seguida de alterações da deformação miocárdica que progride para disfunção ventricular assintomática e finalmente culmina com IC manifesta. Deste modo, modalidades de detecção precoce cardiotoxicidade, em estágios subclínicos, tem sido preconizada, como por exemplo o uso de biomarcadores e de strain longitudinal global (SLG) não apenas para identificar os indivíduos de maior risco, como para a instituição de estratégias cardioprotetoras e/ou tratamento precoce<sup>18</sup>. Cardiotoxicidade subclínica é definida como elevação de troponina ou redução do SLG  $\geq 5\%$  ou relativa  $\geq 15\%$ <sup>11</sup>.

A troponina é uma proteína exclusiva das células cardíacas, bem estabelecida como marcador de injúria miocárdica<sup>20</sup>. O aumento troponina após tratamento quimioterápico é capaz de detectar cardiotoxicidade antes da queda de FEVE e o valor do pico da troponina se correlaciona com a magnitude da queda da fração de ejeção. Desta forma, seu uso pode guiar monitorização mais intensa e estratégias cardioprotetoras em indivíduos de maior risco, e, por possuir alto valor preditivo negativo, permite excluir de monitorizarão a longo prazo os pacientes de baixo risco<sup>18,21</sup>. Um trabalho de cardioproteção com enalapril randomizou indivíduos que apresentaram aumento de troponina após uso de antraciclina. O grupo que usou a medicação teve 0% de disfunção ventricular versus 43% no grupo do placebo, demonstrando não apenas a eficácia da medicação, mas a possibilidade de estratégias guiadas para pacientes de alto risco<sup>22</sup>.

O Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) é um hormônio secretado predominantemente nos ventrículos em resposta a distensão da parede ventricular e ativação neuro-hormonal. Encontra-se aumentado em pacientes com IC sendo não apenas um bom marcador de diagnóstico, mas também um indicador da gravidade e prognóstico<sup>22</sup>. Existem diversos estudos que tentaram relacionar o aumento de BNP

com a cardiotoxicidade após quimioterápicos, porém a maioria dos estudos incluiu pequena amostra de pacientes, com diferentes tipos de câncer em diferentes estágios e tratados com múltiplos agentes quimioterápicos, não sendo ainda possível definir claramente as indicações de BNP para avaliação da cardiotoxicidade por quimioterápicos<sup>23</sup>.

Avaliação da função ventricular por métodos de imagem antes do início da quimioterapia é necessária. Essa mensuração é feita classicamente por ecodopplercardiograma ou ventriculografia radioisotópica<sup>24</sup>. Nos últimos anos, a ecocardiografia tridimensional (3D) e a avaliação do strain através da técnica de *speckle tracking* tem ganhado importância na vigilância desses pacientes.

O SLG é um forte marcador de disfunção ventricular subclínica e diversos estudos demonstraram alta sensibilidade do método quando comparado à avaliação de fração de ejeção. Estudos demonstram que a queda do strain é capaz de predizer futura queda de FEVE e desenvolvimento de cardiotoxicidade, oferecendo importante valor prognóstico. Tanto o valor absoluto do SGL durante o tratamento quanto as mudanças relativas em relação ao basal tem importância na predição de DCRTC. Reduções em SGL > 15% estão associadas a um declínio futuro na FEVE com alta especificidade, tornando-o um bom preditor de resultados. Essas descobertas levaram à incorporação desse parâmetro e limiar como recomendação por diretrizes internacionais para monitoramento de pacientes durante a terapia do câncer<sup>16, 17, 25-27</sup>. A importância clínica disto foi demonstrada em um estudo chamado SUCCOUR que avaliou duas estratégias de cardioproteção, uma guiada por alteração de strain e outra por alteração de FEVE. O grupo guiado por alteração de strain teve menos pacientes com critérios de disfunção cardíaca relacionada ao tratamento do câncer e apresentou menor queda de FEVE no seguimento, ressaltando a importância da detecção precoce da cardiotoxicidade<sup>28</sup>. Os dados de 3 anos mostraram uma melhora na disfunção do ventrículo esquerdo (VE) em comparação ao acompanhamento de 1 ano, com ambos os grupos de tratamento guiados por SLG e FEVE exibindo comprometimento funcional similar. Esses dados sugerem que o SLG pode ser uma opção viável para substituir a FEVE na avaliação da função cardíaca<sup>29</sup>. Já o estudo SUCCOUR-MRI foi realizado com pacientes que desenvolveram disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer mediada por SLG (redução relativa de >12% no SLG sem alteração na FEVE). Esses pacientes foram randomizados para cardioproteção com antagonistas neuro-hormonais versus cuidado usual. Este estudo demonstrou

que a cardioproteção guiada por SLG está associada a uma melhor preservação da FEVE na ressonância magnética cardíaca (RMC) em 12 meses em comparação ao cuidado usual<sup>30</sup>.

### 1.3 PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE

A busca de meios para a prevenção da cardiototoxicidade é assunto relevante e atual. O tratamento quimioterápico que potencialmente pode aumentar a sobrevida de pacientes com câncer pode precipitar o desenvolvimento de IC, doença que pode ser mais grave e com menor perspectiva de vida, já que a sobrevida de indivíduos com IC classe funcional IV é pior que o da maioria dos carcinomas<sup>31</sup>.

Limitar a dose cumulativa de doxorrubicina, administrar antraciclina por via endovenosa contínua, usar análogos da antraciclina (epirubicina) e usar antraciclina lipossomal são medidas aventadas para a prevenção da cardiotoxicidade<sup>13</sup>. Outra abordagem estudada é o uso de medicações cardioprotetoras como dexrazoxane (agente quelante de ferro)<sup>32</sup>.

Diversas drogas como betabloqueadores, inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), antagonistas mineralocorticoides e até mesmo estatinas já foram testadas no contexto de cardioprevenção, sua maioria em estudos pequenos e controversos<sup>33,34</sup>. Uma metanálise que combinou 17 estudos com 1.984 participantes avaliados para estratégia protetoras neuro-hormonais versus placebo encontrou apenas um discreto aumento de 3,96% na FEVE do grupo das estratégias cardioprotetoras, o que não justifica seu uso rotineiro para todos os indivíduos que vão se submeter a quimioterapia cardiotóxica<sup>35</sup>.

Sacubitril-valsartana é uma droga classe dos INRA (inibidor da neprilisina e bloqueador do receptor de angiotensina) composta por valsartana (que inibe o receptor de angiotensina II) e sacubitril (inibe a enzima neprilisina, responsável pela degradação do BNP), causando, desta forma, além do bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona o aumento dos peptídeos natriuréticos endógenos. A droga demonstrou benefícios clínicos significativos no tratamento de IC de fração de ejeção reduzida, quando comparado ao enalapril<sup>36</sup>. Além disto, a droga apresenta potencial de promover remodelamento reverso às custas de aumento de FEVE, redução de volumes ventriculares e atriais, redução de massa ventricular e melhora de parâmetros de função diastólica<sup>37</sup>. Iborra-Egea et.al publicou uma análise dos

mecanismos moleculares pelos quais, ativando ou inibindo proteínas específicas, a droga seria capaz de promover remodelamento reverso. A valsartana parece estar envolvida na inibição da proteína-G, responsável pela transdução de sinais celulares. Já o sacubitril está envolvido na diminuição da morte celular de cardiomiócitos, redução de hipertrofia e ação na contratilidade dos miócitos pela inibição da proteína PTEN, envolvida na modulação de apoptose e do ciclo celular. Porém o mais interessante é que o potencial de induzir remodelamento não parece ser consequência de ações individuais dos dois componentes, mas do efeito sinérgico que a combinação apresenta<sup>38</sup>. Em estudo com modelo animal de IC, foi demonstrado que o uso de sacubitril-valsartana está associado a incremento de função cardíaca com redução da fibrose quando comparado ao uso de placebo e de valsartana isoladamente<sup>39</sup>.

Em modelos animais de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, sacubitril-valsartana demonstrou uma redução no estresse oxidativo, proteção contra disfunção mitocondrial e endotelial, inibição da inflamação miocárdica, diminuição da hipertrofia e fibrose e melhoria no equilíbrio do SRAA. Essas descobertas sugerem que essa droga pode oferecer vantagens em relação à monoterapia com outros bloqueadores do SRAA também no contexto de cardiotoxicidade<sup>40</sup>. Existem estudos em cardio-oncologia mostrando o benefício de sacubitril-valsartana na reversão da disfunção ventricular estabelecida e causada por quimioterápicos<sup>41-43</sup>, com poucas evidências publicadas no contexto de cardioprevenção.

## 2. HIPÓTESE DO ESTUDO

Avaliar se sacubitril-valsartana difere do placebo na ocorrência do desfecho primário, definido como a incidência de uma redução > 15% no SLG do VE desde a randomização até 6 meses de tratamento.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 PRIMÁRIO

Avaliar se o uso de sacubitril-valsartana em pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclinas, que apresentam injúria miocárdica, é capaz de prevenir o desenvolvimento de cardiotoxicidade após 06 meses de tratamento.

#### 3.2 SECUNDÁRIOS

Os objetivos secundários são:

- Avaliar a da incidência de cardiotoxicidade definida por aumento de troponina cardíaca I ultrassensível (hs-cTnI) acima do percentil 99 em pacientes que serão submetidos a quimioterapia com antraciclinas;
- Avaliar alterações de biomarcadores: hs-cTnI e Peptídeo Natriurético Cerebral N-terminal; (NT-proBNP) após 06 meses de tratamento;
- Avaliar a queda de FEVE, dilatação de câmaras cardíacas, alterações dos parâmetros de função diastólica e de massa ventricular após 06 meses de tratamento;
- Avaliar o efeito de sacubitril-valsartana sobre o desenvolvimento de cardiotoxicidade, definida por queda da FEVE>10% com valor final<53% pelo ecocardiograma e pela RMC após 06 meses de tratamento;
- Avaliar o efeito de sacubitril-valsartana sobre a variação do SLG pelo ecocardiograma transtorácico após 06 meses de tratamento;
- Avaliar alterações de matriz extracelular e fibrose intersticial após 06 meses de tratamento;
- Avaliar taxa de IC sintomática, hospitalizações, transplante ou morte após 06 meses de tratamento;
- Avaliação de segurança pela ocorrência de qualquer efeito adverso relacionados a medicação após 06 meses de tratamento.

## 4. DESFECHOS

### 4.1 PRIMÁRIO

Incidência de cardiotoxicidade, definida por redução SLG do VE >15% após 6 meses de tratamento com sacubitril-valsartana ou placebo.

### 4.2 SECUNDÁRIOS

Todos os desfechos secundários foram avaliados após 6 meses de tratamento com sacubitril-valsartana ou placebo. São eles:

- Aumento de hs-cTnI e NT-proBNP após 06 meses de tratamento;
- Variação da FEVE, dilatação de câmaras cardíacas, alterações dos parâmetros de função diastólica e de massa ventricular pelo ecocardiograma e pela RMC após 06 meses de tratamento;
- Incidência de cardiotoxicidade definida por queda FEVE>10% com valor final <53%, pelo ecocardiograma e pela RMC após 06 meses de tratamento;
- Variação do SLG pelo ecocardiograma após 06 meses de tratamento;
- Alterações de matriz extracelular e fibrose intersticial pela RMC após 06 meses de tratamento;
- Incidência de IC sintomática, hospitalizações, necessidade de transplante ou morte após 06 meses de tratamento;
- Ocorrência de qualquer efeito adverso relacionados a medicação após 06 meses de tratamento.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo unicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado. Os pacientes foram selecionados, randomizados e acompanhados no Hospital Erasto Gaertner (Curitiba- PR) pela equipe de cardiologistas responsável pela pesquisa.

Os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa, exames que seriam submetidos e receberam um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pela comissão de ética.

Foram selecionados pacientes com diagnóstico prévio de câncer com plano de tratamento quimioterápico que incluísse o uso de antraciclinas. Os pacientes selecionados para participar do estudo foram submetidos a uma fase de *screening* com dosagem hs-cTnI imediatamente após cada sessão de quimioterapia.

Em seguida, foram randomizados para intervenção ou placebo (1:1) aqueles que demonstram aumento da hs-cTnI acima do percentil 99 após qualquer sessão. A randomização foi realizada pela dose cumulativa de antraciclina prevista de acordo com o tipo de câncer do paciente em  $\geq 300 \text{ mg/m}^2$  ou  $< 300 \text{ mg/m}^2$ .

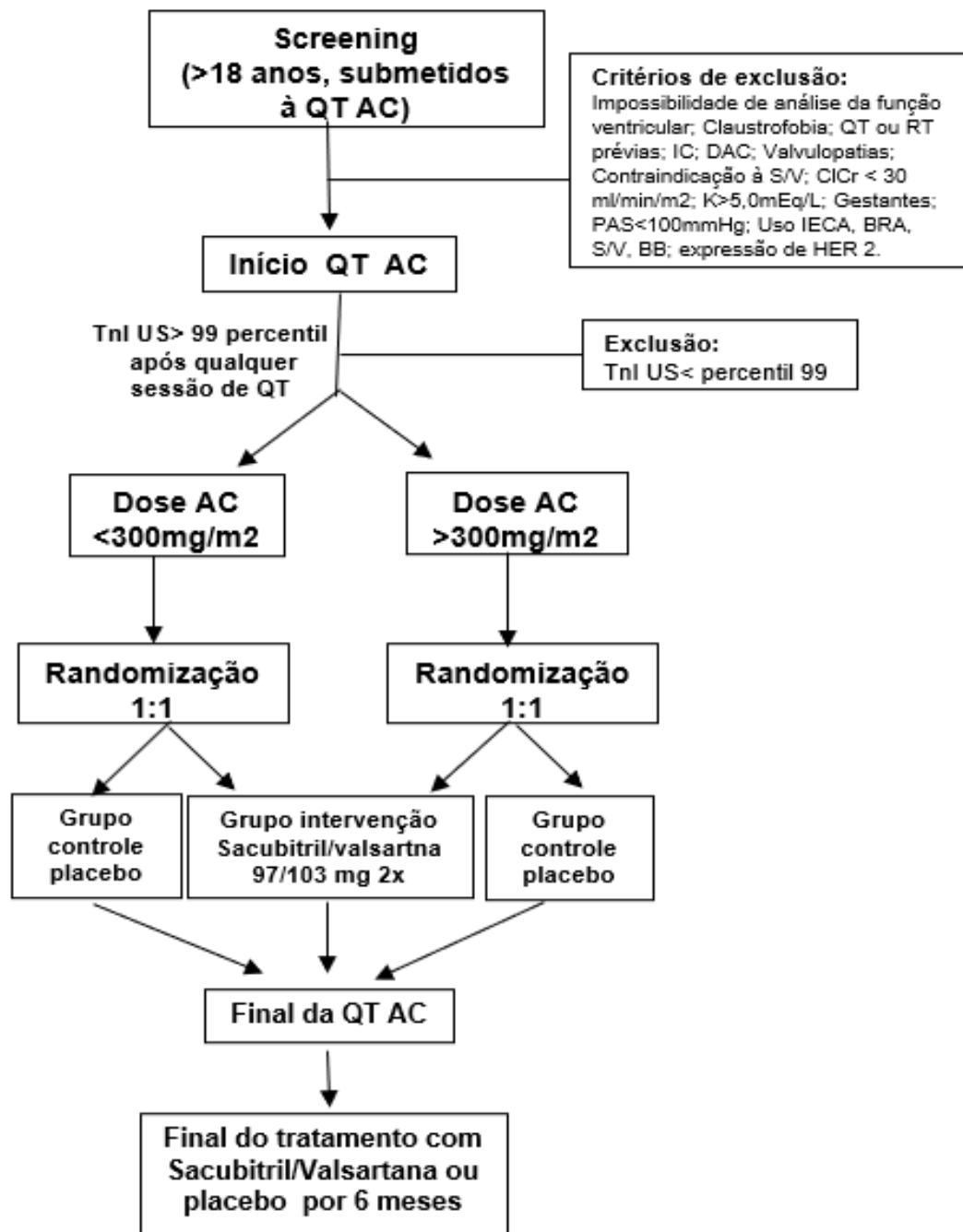
A intervenção consistiu no uso de sacubitril-valsartana com doses iniciadas em 24/26mg duas vezes ao dia e tituladas a cada 2 semanas até a dose alvo de 97/103mg duas vezes ao dia ou até a maior dose tolerada e mantida por 24 semanas. Os pacientes alocados no grupo placebo receberão a medicação de maneira presumidamente escalonada e progressiva de maneira equivalente ao grupo intervenção por 24 semanas (**Figura 1 e 2**).

Caso o paciente apresentasse qualquer sinal de cardiototoxicidade o paciente era encaminhado para seguimento conjunto com a equipe de cardiologia habitual do **Hospital Erasto Gaertner**.

- a) **Tipo de Estudo:** unicêntrico, randomizado, prospectivo, duplo cego, placebo controlado;
- b) **Seguimento:** 6 meses;
- c) **Centros Envolvidos:** Instituto do Coração do HCFMUSP; Hospital Erasto Gaertner;
- d) **População Envolvida:** pacientes com diagnóstico câncer em quimioterapia com antraciclinas;
- e) Avaliação clínica e exame físico com aferição de pressão arterial, frequência cardíaca;
- f) Dosagem de biomarcadores:
  - hs-cTnI: antes do início da quimioterapia, após cada sessão de quimioterapia com antraciclina, no momento da randomização, no final da quimioterapia e após 24 semanas do início do tratamento;
  - NT-proBNP: no momento da randomização e após 24 semanas de tratamento;
- g) Ecocardiograma bidimensional com Doppler e SLG: antes do início da quimioterapia, no momento da randomização, no final da quimioterapia e após 24 semanas de tratamento;
- h) RMC: no momento da randomização e após 24 semanas de tratamento.

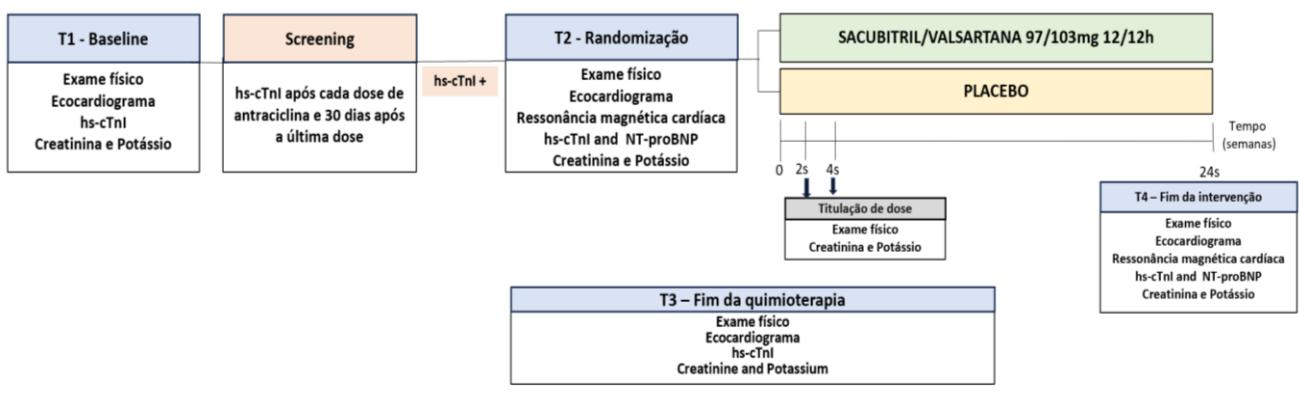
Os tempos de avaliação foram definidos da seguinte maneira: T1 (baseline: antes do início da antraciclina); T2 (baseline pré-randomização: aumento na hs-cTnI acima do percentil 99 e antes do início da intervenção do ensaio); T3 (final da quimioterapia); T4 (final da intervenção do ensaio em 24 semanas).

**Figura 1 – Fluxograma do protocolo**



QT: quimioterapia; AC: antraciclina, RT: radioterapia, IC: insuficiência cardíaca, DAC: doença arterial coronariana, S/V: Sacubitril/Valsartana; CICr: clearance de creatinina; K: potássio, PAS: pressão arterial sistólica, IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina II; BB: betabloqueadores, HER 2: Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano. Fonte: figura elaborada pela autora.

**Figura 2 – Desenho do estudo**



hs-cTnI: troponina cardíaca I ultrassensível; NT-proBNP: peptídeo natriurético cerebral N-terminal; h: horas; s: semanas. Fonte: figura elaborada pela autora.

## 5.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO

Os pacientes atendidos pela oncologia clínica com indicação de quimioterapia com antraciclinas foram convidados a participar do estudo após a consulta médica. Pacientes que cumpriram os critérios de inclusão, que não preencheram os critérios de exclusão e que concordaram em participar do estudo, após exposição oral, discussão e esclarecimento de dúvidas foram orientados a assinar o TCLE (**Anexo I**).

Este documento foi rubricado em todas as páginas, assinado e datado em duas vias originais, tanto pelo participante da pesquisa e/ou testemunha imparcial e/ou responsável legal assim como pelo responsável da obtenção do seu consentimento. Uma via foi entregue ao participante da pesquisa e a outra permanece em arquivo, junto ao investigador.

Após a assinatura, os pacientes foram submetidos ao exame clínico, exames laboratoriais, ecocardiograma transtorácico e iniciaram a fase de screening se ausência de critérios de exclusão. A randomização foi realizada por meio de sorteio aleatório independente, utilizando uma lista de randomização computadorizada em blocos de quatro, incluindo dois sacubitril-valsartana e dois placebos.

### 5.3 INTERVENÇÃO

5.3.1 Grupo intervenção - Os pacientes alocados no grupo intervenção receberam sacubitril-valsartana de maneira escalonada e progressiva (24/26 mg 12/12horas → 49/51 mg 12/12horas → 97/103 mg 12/12horas) a cada 2 semanas até atingir a dose alvo de 97/103mg a cada 12 horas ou máxima dose tolerada aparecimento de hipotensão arterial sintomática, clearance de creatinina<30ml/min/m<sup>2</sup> ou potássio sérico>5,5mEq/L. Sacubitril-valsartana foi mantido até completar 24 semanas de tratamento.

5.3.2 Grupo controle - Os pacientes alocados no grupo placebo receberam a medicação de maneira presumidamente escalonada e progressiva de maneira equivalente ao grupo intervenção. O placebo foi mantido até completar 24 semanas de tratamento.

### 5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico de câncer, submetidos ao tratamento quimioterápico com antraciclinas e que apresentavam aumento de hs-cTnI acima do percentil 99 (9 ng/L para mulheres e 12 ng/L para homens) após qualquer sessão de quimioterapia;
- Idade acima de 18 anos;
- Assinatura do TCLE.

### 5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Impossibilidade de análise da função ventricular;
- Claustrofobia;
- História de quimioterapia ou radioterapia;
- Sintomas prévios de IC;
- Presença de Cardiomielite;
- Presença de Doença Arterial Coronariana;
- Valvopatia aórtica ou mitral moderada a importante;
- Contraindicação ao uso de sacubitril-valsartana como história de

angioedema, estenose de artéria renal bilateral;

- Clearance de creatinina < 30ml/min/m<sup>2</sup>;
- Potássio sérico > 5,0mEq/L;
- Gestantes;
- Pressão arterial sistólica < 100mmHg;
- Uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina, bloqueador do receptor da angiotensina, sacubitril-valsartana, betabloqueador, antagonista mineralocorticoide ou inibidores do SGLT-2, visto que essas medicações também podem interferir com o remodelamento ventricular e ser um fator de confusão;
- Implante de marcapasso não compatível com RMC;
- Pacientes com fragilidade ou com médio-alto risco de hospitalização com mudança substancial do esquema de quimioterapia.

## 5.6 PROCEDIMENTOS

### 5.6.1 Amostras sanguíneas

As amostras sanguíneas foram coletadas para determinação de uréia, creatinina, potássio, hs-cTnI e NT-proBNP. A coleta e o armazenamento foram realizados pelo laboratório do Hospital da Erasto Gaertner.

Para a determinação da hs-cTnI, amostras de sangue periférico foram coletadas em tubetes de 4,5 ml contendo um separador de gel. Após a coleta, as amostras foram deixadas em repouso por aproximadamente 20 minutos para facilitar a formação do coágulo, após o que foram centrifugadas por 5 minutos a 3500 RPM para obter o soro. Após a centrifugação, as amostras do tubo principal foram sujeitas à quantificação de hs-cTnI utilizando um sistema automatizado, o Sistema Integrado VITROS XT 7600 da Ortho Clinical Diagnostics, empregando imunensaços quimioluminescentes. O nível de detecção foi de 1,5 ng/L. As concentrações abaixo ou iguais ao nível de detecção foram atribuídas a um valor de 1,5 ng/L. O percentil 99 foi superior a 9 ng/L para mulheres e 12 ng/L para homens.

Para a determinação do NT-proBNP, amostras de sangue periférico foram coletadas em tubetes de 4,5 ml contendo EDTA. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas por 15 minutos a 3500 RPM para obter o plasma. Após a centrifugação, as amostras de plasma foram separadas e armazenadas congeladas a -20°C. Uma

vez congeladas, as amostras foram enviadas para um laboratório de apoio no mesmo dia ou no dia seguinte, no qual os ensaios foram realizados utilizando um imunensaio eletroquimioluminescente (ECLIA) no analisador de imunensaio Cobas da Roche Diagnostics. O nível de detecção foi de 2,5 ng/L. Concentrações abaixo ou iguais ao nível de detecção foram atribuídas a um valor de 2,5 pg/ml.

#### 5.6.2 Ecocardiograma Bidimensional com strain

Os estudos ecocardiográficos foram realizados no departamento de ecocardiografia do Hospital Erasto Gaertner utilizando uma máquina de ultrassom digital (Philips EPIC CVX, Philips Medical Imaging, Eindhoven, Holanda).

Examinadores experientes realizaram exames ecocardiográficos incluindo avaliações unidimensionais e bidimensionais, complementadas por mapeamento de fluxo colorido e análise Doppler (pulsado, contínuo e tecidual). Os pacientes foram examinados na posição de decúbito lateral esquerdo sob monitoramento eletrocardiográfico contínuo. Imagens capturadas em segunda harmônica e escala de cinza, com taxas de 60 e 80 quadros por segundo, foram gravadas durante a pausa expiratória ao longo de 5 ciclos cardíacos em formato de cine-loop, compactadas em formato DICOM (Imagen Digital e Comunicações na Medicina) e armazenadas digitalmente para análise futura.

Os diâmetros diastólicos finais e o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DDVE e DSVE), assim como a espessura diastólica final do septo interventricular e da parede inferolateral, foram medidos. Essas medições foram obtidas utilizando a visão de eixo longo paraesternal, e os resultados são expressos em milímetros. A partir desses valores absolutos, a massa VE em gramas foi calculada utilizando a fórmula recomendada, assim como a massa VE indexada à área de superfície corporal em g/m<sup>2</sup>. A espessura relativa da parede (RWT) do VE foi determinada utilizando a fórmula RWT = (2 x espessura da parede) / (DDVE). O método de Simpson foi usado para determinar tanto os volumes diastólico quanto sistólico do VE, com os resultados apresentados em mililitros. A função sistólica foi avaliada pela FEVE, também utilizando o método de Simpson, e expressa como uma porcentagem.

A função diastólica do VE foi avaliada utilizando Doppler pulsado, com a medição das velocidades das ondas diastólicas E e A do anel mitral (em cm/s), e o índice E/A foi calculado. O Doppler tecidual foi utilizado para registrar as velocidades

máximas das ondas e' septal e lateral do anel mitral (em cm/s), e a média dessas velocidades foi utilizada para determinar a razão E/e'. Os critérios para diagnóstico de disfunção diastólica do VE incluíram: razão E/e' > 14, velocidade da onda e' septal < 7 cm/s ou lateral e' < 10 cm/s, índice de volume atrial esquerdo (AEVI) > 34 mL/m<sup>2</sup> e velocidade de regurgitação tricúspide > 2,8 m/s. A função diastólica foi classificada como normal se menos de 50% dessas variáveis apresentassem alteração, como disfunção diastólica se mais de 50% apresentassem alteração, e indeterminada se exatamente 50% das variáveis estivessem alteradas. Em pacientes com disfunção diastólica ou evidência de comprometimento miocárdico, a pressão do átrio esquerdo (PAE) foi avaliada considerando a razão E/A e a velocidade da onda E. A disfunção diastólica de grau I, com PAE normal, foi indicada por uma razão E/A < 0,8 e velocidade da onda E < 50 cm/s; grau III, com PAE elevada, por uma razão E/A ≥ 2. Para pacientes com uma razão E/A > 0,8 e < 2, ou com E/A ≤ e onda E > 50 cm/s, foram avaliados 3 critérios: razão E/e' > 14, AEVI > 34 mL/m<sup>2</sup> e velocidade de regurgitação tricúspide > 2,8 m/s. A disfunção diastólica foi classificada como grau I (PAE normal) se 2 ou 3 desses critérios fossem negativos e grau II (PAE elevada) se 2 ou 3 fossem positivos. Se apenas 2 critérios fossem avaliáveis, com 1 positivo e 1 negativo, a classificação da função diastólica e do PAE permaneceria indeterminada<sup>44</sup>.

Na avaliação do ventrículo direito (VD), o diâmetro diastólico basal foi medido na janela apical de 4 câmaras, com os resultados expressos em milímetros. A função sistólica do VD foi quantificada pela mudança percentual na área, calculada como a diferença entre as áreas diastólicas e sistólicas dividida pela área diastólica na janela apical de 4 câmaras, resultando na alteração percentual da área (FAC, %). Adicionalmente, a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE, em mm) foi medida usando modo M na mesma janela, e a velocidade sistólica do anel lateral da válvula tricúspide foi avaliada utilizando imagem Doppler tecidual (S', em cm/s).

Na avaliação do átrio esquerdo (AE), o diâmetro anteroposterior foi medido na visão de eixo longo paraesternal, e o volume foi determinado usando o método de Simpson nas janelas apical de 2 e 4 câmaras. Ambas as medições foram realizadas no final da sístole. O volume do AE foi então indexado à área de superfície corporal e expresso em mL/m<sup>2</sup>. Quanto ao átrio direito (AD), sua área sistólica foi avaliada na janela apical de 4 câmaras, com os resultados apresentados em cm<sup>2</sup>.

A deformação miocárdica VE foi avaliada utilizando rastreamento do método de Speckle tracking para medir a deformação ou SLG. O software Phillips Tomtec

versão 9.0.10 foi utilizado para análise quantitativa por rastreamento de Speckle tracking. A borda endocárdica do VE foi automaticamente delineada no final da diástole nas janelas apicais de 2, 3 e 4 câmaras, garantindo a visualização ideal do VE da base ao ápice. O sistema traçou automaticamente as bordas endocárdicas após a marcação manual em postos-chaves. O operador verificou e ajustou manualmente o rastreamento de pontos conforme necessário. Segmentos que não puderam ser adequadamente rastreados foram excluídos da análise. Além disso, os tempos de abertura e fechamento da válvula aórtica foram registrados. A deformação foi automaticamente calculada em 17 segmentos miocárdicos e expressa como uma porcentagem, com os resultados sendo agrupados para fornecer uma medida de deformação global.

O ecocardiograma foi realizado antes da quimioterapia, no momento da randomização, após o término da quimioterapia e 24 semanas após a intervenção. As medições convencionais das dimensões das cavidades cardíacas, parâmetros funcionais, função diastólica e deformação longitudinal global foram realizadas seguindo as recomendações da American Society of Echocardiography<sup>45,46</sup>.

### 5.6.3 Ressonância Nuclear Magnética Cardíaca

Todos os exames de RMC foram realizados em um scanner de 1,5 T (SIGNA Artist, GE Healthcare) no Instituto de Neurologia de Curitiba, Paraná, Brasil. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, monitorados com eletrodos compatíveis com Ressonância Magnética, e as imagens foram adquiridas preferencialmente durante a pausa expiratória. As sequências foram sincronizadas com o eletrocardiograma para aumentar a relação sinal-ruído e melhorar a qualidade da imagem. As principais sequências utilizadas estão detalhadas abaixo:

- a) Steady-State Free Precession (SSFP) Cine Imaging: As imagens foram adquiridas nas janelas de eixo curto, 4 câmeras, trato de saída do VE e 2 câmeras. Os parâmetros utilizados foram tempo de repetição (TR) 3,3 ms, tempo de eco (TE) 1,3 ms, ângulo de inversão 55 graus, espessura de corte de 8 mm, matriz 160 x 160 e resolução temporal de 39 ms;
- b) Mapeamento de T1: A sequência Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI), sincronizada com o eletrocardiograma e utilizando um padrão de amostragem 5(3)3, foi utilizada. Esta aquisição foi realizada em um único corte curto-axial médio-ventricular antes da injeção de um agente de contraste

paramagnético e 15 minutos após a administração intravenosa de 0,15 mL/kg de contraste à base de gadolínio (Gadovist®, Bayer AG, Berlim, Alemanha). Os parâmetros utilizados foram TR 3,2 ms, TE 1,3 ms, ângulo de flip 35 graus, espessura de corte de 8 mm, matriz 160 x 148, tempo mínimo de inversão (TI) de 178 ms com incremento de tempo de inversão de 80 ms;

- c) Mapeamento de T2: A sequência Fast Spin Echo (FSE) multi-eco com pulsos de preparação de Inversão Recovery (técnica Black Blood) foi utilizada. Um único corte curto-axial médio-ventricular foi adquirido antes da injeção do agente de contraste paramagnético. Os parâmetros foram os seguintes: valores incrementais de TE de 10 ms, 40 ms, 71 ms e 101 ms; espessura de corte de 8 mm; e matriz 180 x 180;
- d) Realce Tardio com Gadolínio: As imagens foram adquiridas utilizando a sequência Phase Sensitive MDE nas vistas de 4 câmeras, trato de saída do VE e 2 câmeras, iniciando 7 minutos após a injeção do agente de contraste. Os parâmetros utilizados foram TR 7,4 ms, TE 3,5 ms, ângulo de flip 25 graus e matriz 192 x 192. Imagens de eixo curto foram adquiridas utilizando a sequência Phase Sensitive MDE em Single Shot com TR 3,1 ms, TE 1,3 ms, ângulo de flip 45 graus e matriz 160 x 160.

Todas as imagens de RMC foram analisadas utilizando o software de pós-processamento Cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canadá). Os volumes finais diastólicos e finais sistólicos, assim como a fração de ejeção biventricular, foram calculados utilizando sequências cine-SSFP em eixo curto, delineando as bordas endocárdicas e epicárdicas na diástole e na systole (método de Simpson)<sup>47</sup>.

Para a análise de T1 miocárdico, os contornos endocárdicos e epicárdicos do VE foram traçados manualmente, excluindo todas as trabeculações, e uma região de interesse foi definida dentro da cavidade ventricular para análise do sinal sanguíneo em cortes médio-ventriculares pré e pós-contraste<sup>48,49</sup>. Assim, foram obtidos valores para T1 miocárdico pré-contraste, T1 sanguíneo pré-contraste, T1 miocárdico pós-contraste e T1 sanguíneo pós-contraste. O Volume Extracelular (VEC) foi calculado utilizando o coeficiente de partição e o hematócrito mais recente disponível antes da RMC. O cálculo do VEC foi realizado com a seguinte fórmula<sup>50</sup>:

$$ECV = (1 - \text{hematocrit}) \frac{\left( \frac{1}{T1_{myo\ post}} - \frac{1}{T1_{myo\ pre}} \right)}{\left( \frac{1}{T1_{blood\ post}} - \frac{1}{T1_{blood\ pre}} \right)}$$

O realce tardio foi definido como presente ou ausente e foi classificado qualitativamente como subendocárdico, mesocárdico, subepicárdico e/ou transmural. A análise das imagens de RMC foi realizada por 2 médicos especializados em Ressonância Magnética Cardiovascular, que permaneceram "cegos" em relação aos dados clínicos dos pacientes.

## 5.7 OUTROS ASPECTOS METODOLÓGICOS

Alguns termos foram utilizados durante o estudo e a descrição da definição utilizada foi a seguinte:

- a) IC Sintomática – Desenvolvimento de dispneia, fadiga ou intolerância ao exercício de acordo com a classificação NYHA e/ou a presença de sinais e sintomas de congestão ou baixo débito no contexto de alterações da função ventricular e sem qualquer outra causa aparente;
- b) Internação por IC – Internações principalmente devido a sintomas de IC que requerem tratamento com diuréticos intravenosos;
- c) Morte Cardiovascular – Morte devido a choque cardiogênico, morte súbita ou outras causas cardiovasculares (síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, tromboembolismo sistêmico ou pulmonar);
- d) Hipotensão – Definida como pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg;
- e) Redução de dose da medicação do estudo – Os participantes tiveram suas doses reduzidas na presença de hipotensão sintomática, clearance de creatinina <30 mL/min/m<sup>2</sup>, conforme avaliado pela Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), ou níveis séricos de potássio >5,5 mmol/L. Se qualquer uma dessas condições ocorreu, a dose foi ajustada para a dose anterior;
- f) Descontinuação da medicação do estudo – Em casos de eventos adversos persistentes, apesar da menor dose, ou quando os pacientes optaram por recusar a medicação, a medicação foi descontinuada. Independentemente da

descontinuação do medicamento do estudo, os pacientes eram incentivados a comparecer a todas as visitas e procedimentos programados;

- g) Perda de seguimento - Foi considerado perda de seguimento quando o paciente não veio às consultas programadas e/ou não realizou os exames previstos pelo protocolo ou não fez uso da medicação para a qual foi randomizado. Nesse caso, contatos telefônicos foram realizados para reagendar as visitas e exames. Na impossibilidade de manter o paciente aderente ao protocolo, ele foi considerado perda de seguimento e seus dados foram incluídos até a avaliação da última visita e analisados segundo o princípio de intenção-de-tratar.

## 5.8 CEGAMENTO

O placebo foi produzido pela farmácia Formédica. Tanto a medicação Sacubitril-valsartana quanto o placebo foram colocados dentro de cápsulas iguais e embalados em frascos que conterão as seguintes informações no rótulo: DOSE 01, 02 ou 03, lote e validade da medicação. A dose 01 poderia ser sacubitril-valsartana 24/26mg ou placebo, a dose 02 poderia ser sacubitril-valsartana 49/51mg ou placebo, a dose 03 poderia ser sacubitril-valsartana 97/103mg ou placebo. A farmacêutica da Formédica colocou em cada frasco uma etiqueta com o número do paciente que deveria recebê-lo de acordo com a lista de randomização. O frasco não tinha a identificação de sacubitril-valsartana ou placebo. A distribuição/entrega ao paciente foi realizada por outro funcionário cego. Assim, os pesquisadores e/ou pacientes que os receberam não conseguiram fazer essa identificação nem pelo frasco e nem pelas cápsulas.

Durante a visita de início do tratamento e as visitas de titulação, o médico pesquisador prescreveu a dose 01, 02 ou 03. A pessoa cega, responsável pela dispensação, entregou o frasco que continha o número do paciente e a dose solicitada. Definida a dose máxima tolerada pelo paciente, essa foi mantida e dispensada mensalmente até completar 24 semanas (6 meses) de tratamento.

O comitê de segurança que monitorizou eventuais efeitos adversos foi composto por outros membros da equipe e também cegos.

## 5.9 CÁLCULO DA AMOSTRA

Inicialmente, reconhecendo a natureza exploratória do nosso estudo, ele foi concebido como uma investigação piloto e o tamanho da amostra foi estimado em 100 pacientes (50 por grupo). Após a aprovação do protocolo inicial, tomamos conhecimento da publicação de um estudo com um desfecho primário comparável<sup>51</sup> e reavaliarmos o tamanho da amostra. O número estimado de pacientes foi considerado suficiente com base em uma taxa esperada de eventos de 35% no grupo placebo e 12% no grupo sacubitril-valsartana, com 80% de poder e uma taxa de erro tipo I de 0,05. Estimou-se menor taxa de eventos no grupo intervenção pois sacubitril-valsartana demonstrou superioridade sobre outros inibidores do sistema renina-angiotensina (SRAA), como ramipril, em modelos animais. Adicionalmente, o tamanho da amostra foi aumentado em 10% por potenciais perdas de seguimento.

## 5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados de todos os pacientes randomizados, referentes aos desfechos primários e secundários, foram analisados de acordo com o princípio de intenção de tratar, considerando todas as possíveis direções de efeito em relação ao placebo.

As variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e porcentagens. As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão, ou mediana e intervalo, dependendo de sua distribuição. Comparações entre os grupos de tratamento foram realizadas usando o teste t de Student para grupos independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney U para variáveis contínuas, e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Modelos de regressão logística foram ajustados para avaliar a probabilidade do desfecho primário e para verificar a independência do grupo de tratamento em relação às variáveis clínicas.

Para a análise longitudinal de medidas repetidas ao longo do tempo, modelos de regressão linear mista de efeitos mistos multilevel com intercepto e inclinação aleatórios foram utilizados, incluindo o grupo de tratamento, o momento da avaliação (T1, T2, T3 e T4) e a interação entre o grupo de tratamento e o tempo para avaliar a diferença entre os grupos. Além disso, foram realizadas análises de diferença-em-diferença (DiD) para comparar as mudanças ao longo do tempo entre os grupos. A estimativa de máxima verossimilhança e a variância-covariância não estruturada foram consideradas. Os desfechos secundários foram analisados individualmente,

sem hierarquia, e os valores de p foram ajustados para múltiplos testes usando o procedimento de Benjamini-Hochberg. O aumento nos biomarcadores e as variações nos parâmetros ecocardiográficos e de RMC foram definidos considerando esses parâmetros como variáveis contínuas. A incidência de redução da FEVE > 10%, resultando em um valor final < 53%, os desfechos clínicos compostos e os eventos adversos foram analisados como variáveis categóricas. Os desfechos primários e secundários foram avaliados entre T2 (baseline antes da randomização) e T4 (fim da intervenção do estudo).

Como uma análise exploratória, foram realizados modelos multivariados adicionais para avaliar um possível efeito de confusão do uso de trastuzumabe, presença de hipertensão ou diabetes no baseline, dose cumulativa de antraciclina, idade do paciente e alteração na pressão arterial sistólica durante o estudo. Devido ao poder limitado do estudo, essas subanálises foram realizadas ajustando apenas um preditor de confusão por vez. A significância estatística foi estabelecida em P<0,05. A análise estatística foi realizada com Stata/SE v.17 (StataCorpLP, EUA).

## 5.11 ARMAZENAMENTO, PROTEÇÃO E MONITORAMENTO DE DADOS

A coleta e armazenamento de dados foi realizada utilizando prontuário eletrônico do Hospital Erasto Gaertner, fichas físicas preenchidas e armazenadas pelos pesquisadores do estudo e tabelas de Excel. Após verificar a exatidão e integridade, os dados eletrônicos foram armazenados nos computadores do pesquisador principal e do coordenador do projeto. Adicionalmente, todos os arquivos do banco de dados estão protegidos por senha e somente a equipe do estudo tem acesso aos computadores ou o disco rígido. As imagens dos exames de ecocardiograma transtorácico e RMC foram armazenadas em HD externo sob cuidados dos pesquisadores responsáveis para eventuais conferências futuras.

## 5.12 COMITÊ DE SEGURANÇA E AVALIAÇÃO DE DESFECHOS

Um Comitê de Segurança foi instituído com objetivo de avaliar e julgar os eventos adversos submetidos pelos investigadores como possíveis desfechos de segurança. A ocorrência de eventos adversos graves direta ou indiretamente relacionados ou possivelmente relacionados com a medicação do estudo durante o período do

seguimento que poderiam vir a resultar em óbito, evento adverso potencialmente fatal, incapacidade, invalidez persistente ou significativa, que exigisse ou prolongasse internação hospitalar foram considerados para descontinuação do estudo e suspensão do recrutamento.

### 5.13 CONSIDERAÇÕES NORMATIVAS

Este ensaio foi submetido e aprovado pelo Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner e cadastrado na Plataforma Brasil (CAAE 50918621.0.0000.0098). O ensaio foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5q4gm5b>) antes do início do estudo. O código UTN do estudo é U1111-1274-1961.

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e suas versões, Guia de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização e as resoluções brasileiras aplicáveis, Resolução 466/12.

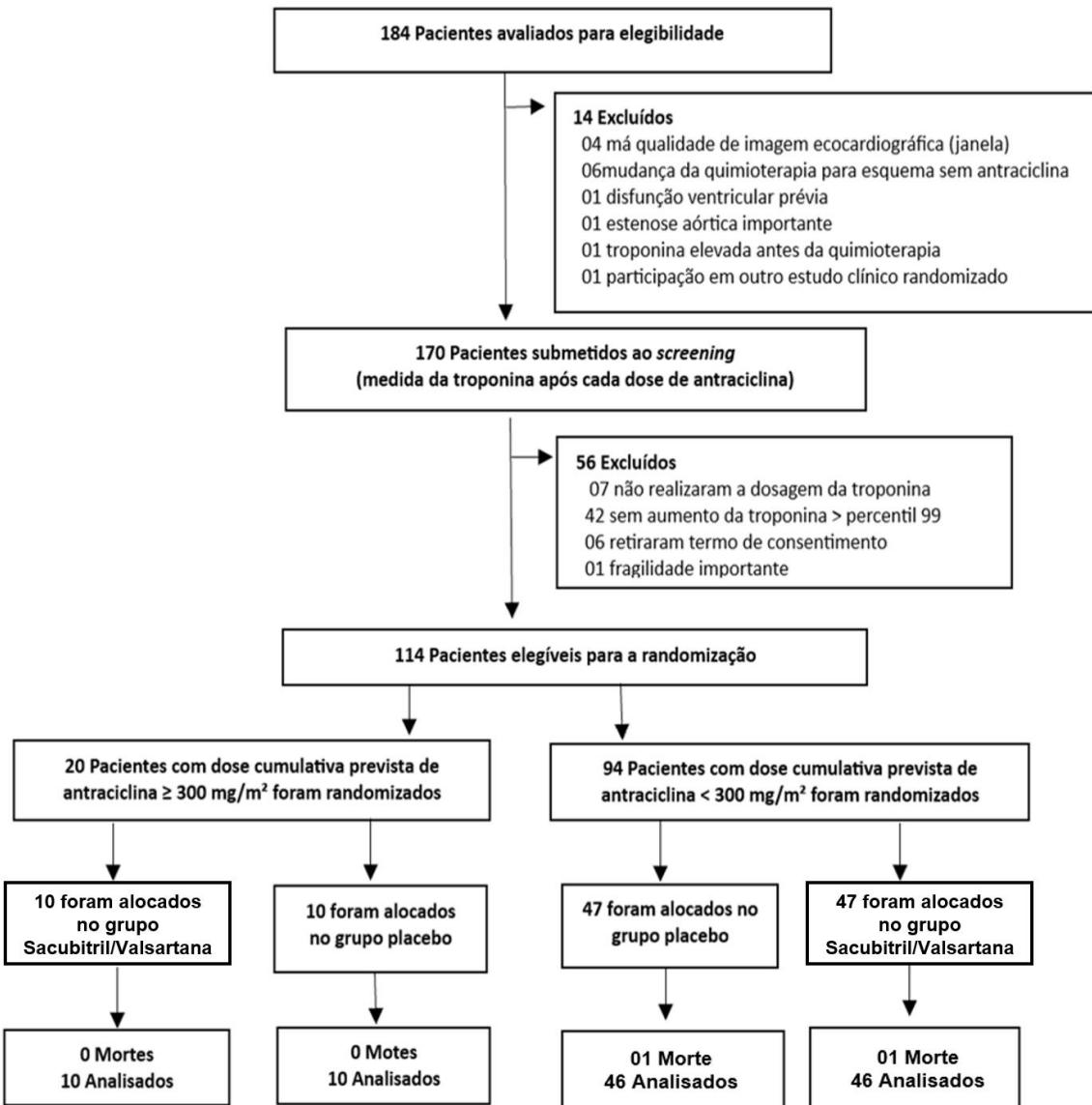
## 6. RESULTADOS

### 6.1 RECRUTAMENTO E RANDOMIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES

Foram avaliados para elegibilidade 184 pacientes, dos quais 14 apresentaram critérios de exclusão. Os 170 pacientes restantes foram submetidos a fase de screening. Destes 56 foram excluídos: 07 por não realizarem as medidas de hs-cTnI adequadamente, 42 por não apresentarem aumento de hs-cTnI acima do percentil 99 na fase de screening, 06 por desistirem de participar da pesquisa e retirarem o TCLE e 01 por deterioração clínica e importante fragilidade.

Entre julho de 2022 e fevereiro de 2024, 114 pacientes foram randomizados de acordo com a dose prevista de antraciclina, sendo 20 deles no braço de dose  $\geq 300\text{mg/m}^2$  e 94 no braço com dose  $<300\text{mg/m}^2$ . Dentro de cada braço os pacientes foram igualmente randomizados para intervenção ou controle. Durante o estudo 02 pacientes (01 grupo intervenção e 01 grupo controle) morreram de causa oncológica. Os dados foram analisados de acordo com o princípio de intenção de tratar (**Figura 3**).

Os regimes quimioterápicos aos quais os pacientes foram submetidos de acordo com o tipo de neoplasia e a quantidade de pacientes de submetidos à cada esquema estão detalhados na **Tabela 2**.

**Figura 3 – Flowchart**

Fonte: figura elaborada pela autora.

**Tabela 2 - Neoplasias e regimes quimioterápicos**

<b>Neoplasia</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Regime</b>	<b>Droga, dose, posologia</b>
Câncer de mama (HER2 -)	65	AC-T	Doxorrubicina (60mg/m <sup>2</sup> ) + ciclofosfamida (600mg/m <sup>2</sup> ) a cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de taxano (paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> semanal por 12 semanas ou docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas por 4 ciclos) Doxorrubicina (50mg/m <sup>2</sup> ) + ciclofosfamida (600mg/m <sup>2</sup> ) a cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de taxano (paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> semanal por 12 semanas ou docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas por 4 ciclos) + trastuzumabe a cada 3 semanas (dose inicial 8mg/kg; dose de manutenção 6mg/kg). O trastuzumabe foi mantido após a cirurgia até completar 1 ano de tratamento, e a terapia hormonal foi realizada com tamoxifeno ou anastrozol, conforme indicado.
Câncer de mama (HER2 +)	27	AC-TH	Doxorrubicina (60 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, vincristina (1,4 mg/m <sup>2</sup> - dose máxima de 2 mg) no dia 1, ciclofosfamida (750 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, prednisona 100 mg nos dias 1 a 5 e rituximabe (375 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, a cada 3 semanas, por 6 ciclos.
Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B	13	R-CHOP	Doxorrubicina (60 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, vincristina (1,4 mg/m <sup>2</sup> - dose máxima de 2 mg) no dia 1, ciclofosfamida (750 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, prednisona 100 mg nos dias 1 a 5 e rituximabe (375 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, a cada 3 semanas, por 6 ciclos.
Linfoma Folicular	3	R -CHOP	Doxorrubicina (60 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, vincristina (1,4 mg/m <sup>2</sup> - dose máxima de 2 mg) no dia 1, ciclofosfamida (750 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, prednisona 100 mg nos dias 1 a 5 e rituximabe (375 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, a cada 3 semanas, por 6 ciclos.
Linfoma de Células T Periféricas	1	CHOEP	Doxorrubicina (60 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, vincristina (1,4 mg/m <sup>2</sup> - dose máxima de 2 mg) no dia 1, ciclofosfamida (750 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, etoposídeo (100 mg/m <sup>2</sup> ) nos dias 1 a 3, prednisona 100 mg nos dias 1 a 5 e rituximabe (375 mg/m <sup>2</sup> ) no dia 1, a cada 3 semanas, por 6 ciclos.
Linfoma de Hodgkin	2	ABVD	Doxorrubicina (25 mg/m <sup>2</sup> ) nos dias 1 e 15, bleomicina (10 mg/m <sup>2</sup> ) nos dias 1 e 15, vimblastina (6 mg/m <sup>2</sup> ) nos dias 1 e 15, edacarbazina (375 mg/m <sup>2</sup> ) nos dias 1 e 15, a cada 4 semanas, por 4 a 6 ciclos.
Leucemia Mielóide Aguda	1	ATRA+DAUNO	Daunorubicina (60 mg/m <sup>2</sup> ) nos dias 1 a 3 e tretinoína (45 mg/m <sup>2</sup> ) nos dias 1 a 60.
Lipossarcoma pleomórfico	1	DOXO	Doxorrubicina (75 mg/m <sup>2</sup> ) a cada 3 semanas, por 6 ciclos.
Sarcoma pleomórfico indiferenciado	1	IFO+DOXO	Doxorrubicina (25 mg/m <sup>2</sup> ) nos dias 1 a 3, mais ifosfamide (1,2 a 1,8 g/m <sup>2</sup> ) nos dias 1 a 5, a cada 3 semanas, por 4 a 6 ciclos.

HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor.

## 6.2 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES

As características dos participantes do estudo estão detalhadas na **Tabela 3**. A maioria dos pacientes eram mulheres com neoplasia de mama recebendo baixa dose cumulativa média de antraciclina. Alguma comorbidade estava presente na maioria dos pacientes sendo hipertensão arterial sistêmica a mais prevalente. Sacubitril-valsartana foi bem tolerado com dose média semelhante ao placebo.

Em relação aos biomarcadores, os pacientes tinham níveis normais de hs-cTnI no basal e níveis semelhantes de hs-cTnI e NT-proBNP na randomização. Os dados ecocardiográficos e de RMC demonstram função ventricular normal no basal e na randomização quando avaliada pela média da FEVE e do SLG.

Com exceção do uso de Transtuzumab, as variáveis não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A maioria dos pacientes (81%) foi randomizada após a dose final de antraciclina. Entre os 19% restantes, 1% foi randomizado após receber 25% da dose total de antraciclina, 6% após receber 50% e 12% após receber 75%.

Após a conclusão das sessões com antraciclina, o regime quimioterápico pode ser finalizado ou continuado com outros medicamentos não antracicíclicos, dependendo da neoplasia e do esquema proposto. O término da quimioterapia (T3) foi definido como o momento em que todos os agentes quimioterápicos foram finalizados. Em 5,3% (6 pacientes), o T2 (randomização) ocorreu na mesma data que o T3 (fim da quimioterapia), pois a randomização foi feita após a última sessão de quimioterapia. Nos demais 75,7% (108 pacientes), T2 precede T3. Nessas condições, a randomização ocorreu durante a quimioterapia com antraciclina (22 pacientes) ou após a conclusão da antraciclina, mas antes do fim da quimioterapia com outros agentes (86 pacientes).

**Tabela 3 – Característica basais dos pacientes**

<b>Característica</b>	<b>Sacubitril-valsartana (n = 57)</b>	<b>Placebo (n = 57)</b>	<b>Total (N = 114)</b>
Idade, anos	51.6 ± 11.6	51.7 ± 11.6	51.7 ± 11.6
Sexo feminino, n (%)	53 (93.0)	50 (87.7)	103 (90.4)
Neoplasia			
Câncer de mama, n (%)	47 (82.5)	45 (79)	92 (80.7)
Leucemia, n (%)	0 (0)	1 (1.8)	1 (0.9)
Linfoma, n (%)	9 (15.7)	10 (17.4)	19 (16.7)
Sarcoma, n (%)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.7)
Comorbidades			
Alguma, n (%)	37 (64.9)	36 (63.2)	73 (64.0)
Hipertensão, n (%)	18 (31.6)	18 (31.6)	36 (31.6)
Diabetes mellitus, n (%)	6 (10.5)	5 (8.8)	11 (9.6)
Hipercolesterolemia, n (%)	10 (17.5)	3 (5.3)	13 (11.4)
Tabagismo, n (%)	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (2.6)
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27.4 ± 5.3	29.0 ± 5.0	28.2 ± 5.2
Pressão arterial sistólica, mmHg	120 (100 a 195)	130 (100 a 160)	120 (100 a 195)
Pressão arterial diastólica, mmHg	78.5 (60 a 127)	80 (60 a 100)	80 (60 a 127)
Frequência cardíaca, bpm	82.8 ± 12.6	78.0 ± 11.5	80.4 ± 12.2
Creatinina, mg/dl	0.8 (0.4 a 1.3)	0.7 (0.5 a 1.5)	0.7 (0.4 a 1.5)
Potássio, mmol/L	4.5 ± 0.4	4.4 ± 0.4	4.5 ± 0.4
Dose tolerada de sacubitril-valsartana ou placebo, mg/dia	345 (0 a 400)	344 (0 a 400)	345.5 (0 a 400)
Dose cumulativa de antraciclina (doxorrubicina equivalente) mg/m <sup>2</sup>	240 (144 a 357)	239 (174 a 473)	239 (144 a 473)
Trastuzumabe n (%)	9 (19.1)	18 (40.0)	27 (29.3)
Radioterapia, n (%)	41 (71.9)	41 (71.9)	82 (71.9)
hs-cTnI baseline, ng/L	1.5 (1.5 a 8.1)	1.5 (1.4 a 8.2)	1.5 (1.4 a 8.2)
hs-cTnI randomização, ng/L	24.9 (3.2 a 398.3)	19.1 (4 a 148.1)	22.4 (3.2 a 398.3)
NT-proBNP randomização, pg/ml	10 (2 a 238)	12 (2 a 277)	10.5 (2.0 a 277)
SLG baseline (%)	-20.2 (-28.9 a -15.9)	-20.1 (-29 a -15.5)	-20.1 (-29 a -15.5)
SLG randomização (%)	-18.8 ± 2.8	-19.1 ± 3.2	-19.0 ± 3.0
FEVE (ECO) baseline, (%)	64.4 ± 4.9	63.7 ± 3.9	64.0 ± 4.4
FEVE (ECO) randomização, (%)	63.3 ± 3.9	62.3 ± 4.3	62.8 ± 4.1
FEVE (RMC) randomização, (%)	58.8 ± 8.7	60.3 ± 5.8	60.3 ± 5.8

Valores são média ± desvio padrão, mediana (mín-max) ou número (porcentagem). Não houve diferenças significativas entre os 2 grupos ( $p > 0,05$ ), exceto para o trastuzumabe.

hs-cTnI: troponina I ultrassensível; NT-proBNP: peptídeo natriurético cerebral N-terminal; SLG: strain longitudinal global; ECO: ecocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A classificação de risco dos pacientes de acordo com o risco de cardiotoxicidade pelo escore da Heart Failure Association (HFA) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS) está demonstrada na **Tabela 4**.

**Tabela 4** – Classificação pelo Escore de Risco HFA-ICOS

Escore de risco	Randomizados			Não-randomizados		
	HFA- ICOS	Sacubitril-Valsartana, n (%)	Placebo, n (%)	Total, n (%)	p valor entre os grupos	Total, n (%)
<b>Baixo</b>	42 (73,7)	37 (65)	37 (65)	43 (76,8)		
<b>Moderado</b>	13 (22,8)	19 (33,3)	19 (33,3)	12 (21,4)		
<b>Alto</b>	2 (3,5)	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,8)	0.412	
<b>Muito alto</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

HFA-ICOS, Heart Failure Association (HFA) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS).

### 6.3 DESFECHOS

#### 6.3.1 Desfecho primário

O desfecho primário foi analisado em 112 pacientes que completaram o acompanhamento, pois dois pacientes, um de cada grupo, faleceram por causas oncológicas durante o estudo e não realizaram os exames após início do tratamento.

O desfecho primário ocorreu em 25% dos pacientes no grupo placebo e 7,1% no grupo Sacubitril-valsartana (Odds ratio [OR] 0,23; intervalo de confiança [IC] de 95% 0,07-0,75;  $p = 0,015$ ) pré-randomização (T2) até após 24 semanas de intervenção (T4) (**Tabela 5**). A redução do risco relativo foi de 77% e o número necessário para tratar de 5.59.

**Tabela 5** – Desfecho primário – variação da randomização (T2) até o final da intervenção (T4)

Desfecho primário	Sacubitril-valsartana (n=56)	Placebo (n=56)	Total (N=112)	OR (95% IC)	p valor
Redução SLG >15%	4 (7.1)	14 (25)	18 (16.1)	0.23 (0.07-0.75)	0.015

SLG: strain longitudinal global; IC: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio

Em modelo de regressão logística multivariada ajustada para o status de HER2, presença de hipertensão, presença de diabetes, dose cumulativa indexada de antraciclina e idade, o efeito do tratamento manteve-se significativo (**Tabela 6**).

**Tabela 6** – Análise de variáveis em relação ao desfecho primário

<b>Variável</b>	<b>Classificação</b>	<b>N</b>	<b>Desfecho Primário</b>		<b>p*</b>	<b>OR (95% IC)</b>
			<b>Não</b>	<b>Sim</b>		
Grupo	Placebo	56	42 (75.0%)	14 (25.0%)		
	Sacubitril-valsartana	56	52 (92.9%)	4 (7.1%)	0.015	0.23 (0.07 – 0.75)
Trastuzumabe, n (%)	Não	85	72 (84.7%)	13 (15.3%)		
	Sim	27	22 (81.5%)	5 (18.5%)	0.691	1.26 (0.40 – 3.02)
Hipertensão, n (%)	Não	76	65 (85.5%)	11 (14.5%)		
	Sim	36	29 (80.6%)	7 (19.4%)	0.505	1.43 (0.50 - 4.05)
Diabetes mellitus, n (%)	Não	101	84 (83.2%)	17 (16.8%)		
	Sim	11	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0.515	0.49 (0.06 - 4.12)
Dose cumulativa de antraciclina, mg/m <sup>2</sup>	(média ± desvio padrão)	112	241.4 ± 34.1	260.2 ± 64.9	0.093	1.01 (1.00 - 1.02)
Idade, anos	(média ± desvio padrão)	112	51.5 ± 11.7	52.6 ± 11.5	0.720	1.01 (0.97 - 1.05)

\*Modelo de regressão logística multivariado e teste de Wald test, p<0.05.

CI: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio.

Em relação ao uso de trastuzumabe, também realizamos uma análise estratificando os pacientes pelo status de HER2 (positivo ou negativo). Sacubitril–valsartana reduziu o desfecho primário na coorte geral e em pacientes HER2-negativos, mas não em pacientes HER2-positivos.

Nas análises de subgrupo, comparando sacubitril–valsartana com o placebo, a razão de chances (OR) para o desfecho primário foi 0,19 (IC 95%, 0,05–0,76; *p* = 0,018) em pacientes HER2-negativos e 0,44 (IC 95%, 0,04–4,62; *p* = 0,492) em HER2-positivos (**Tabela 7; Figura 4**).

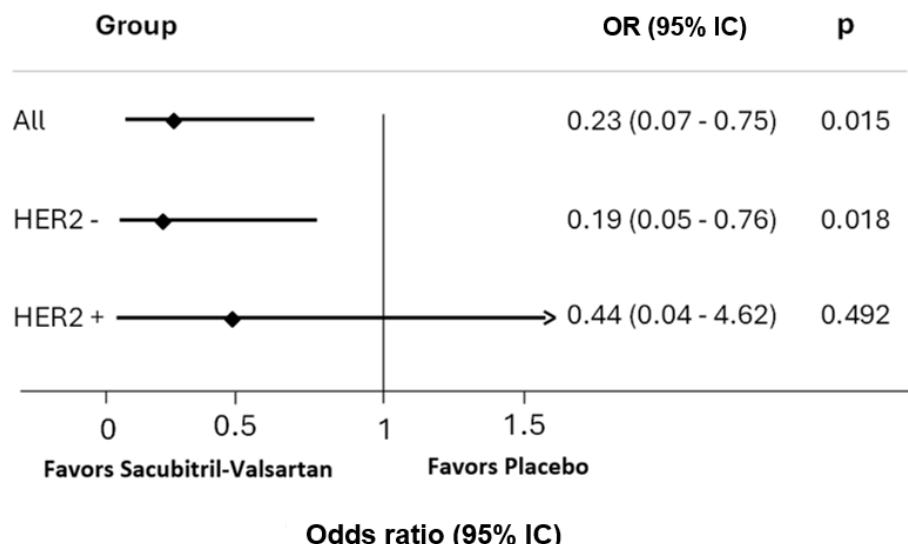
**Tabela 7** – Análise do status HER2 em relação do desfecho primário

<b>Subgrupo</b>	<b>Desfecho Primário</b>			<b>OR (96% IC)</b>
	<b>Sacubitril-valsartana</b>	<b>Placebo</b>	<b>p*</b>	
Todos (n=112)	n=56 4 (7.1%)	n=56 14 (25.0%)	0.015	0.23 (0.07–0.75)
HER2 negativo (n=85)	n=47 3 (6.4%)	n=38 10 (26.4%)	0.018	0.19 (0.05–0.75)
HER2 positivo (n=27)	n=9 1 (11.1%)	n=18 4 (22.2%)	0.492	0.44 (0.04–4.62)

\*Modelo de regressão logística univariado e teste de Wald test, p<0.05.

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança.

**Figura 4 – Desfecho primário associado ao sacubitril-valsartana em comparação ao placebo para toda a população e nos subgrupos HER2-negativo e HER2-positivo, desde antes da randomização (T2) até o fim da intervenção (T4)**



Fonte: figura elaborada pela autora.

Um modelo de regressão foi realizado incluindo o grupo de tratamento, o status de HER2 e a interação. Nem o status de HER2 nem a interação tratamento × HER2 foram estatisticamente significativos (**Tabela 8**).

**Tabela 8 – Análise de regressão logística do status HER2 e sua interação com o grupo de tratamento no desfecho primário**

Variável	Modelo 1*: Grupo	Modelo 2*: Grupo + HER	Modelo 3*: Grupo + HER + Interação
Grupo (Sacubitril-valsartana vs. Placebo)	p* = 0.015 OR = 0.23 IC 95%: 0.07–0.75	p* = 0.016 OR = 0.23 IC 95%: 0.07–0.76	p* = 0.179 OR = 0.08 IC 95%: 0.002–3.11
HER2 (positivo vs. negativo)	–	p = 0.932 OR = 0.95 IC 95%: 0.29–3.09	p* = 0.563 OR = 0.35 IC 95%: 0.01–12.3 p* = 0.551
Interação Grupo × HER2	–	–	OR = 2.29 IC 95%: 0.15–35.1

\*Modelo de regressão logística e teste de Wald, p<0.05. O Teste da Razão de Verossimilhança: Modelo 1 versus Modelo 2 (inclusão do HER2) p = 0,933 e Modelo 2 versus Modelo 3 (inclusão da interação Grupo x HER2) p = 0,565. A inclusão do HER2 (Modelo 2) não melhorou significativamente o Modelo 1. Da mesma forma, a incorporação do termo de interação (Modelo 3) não melhorou significativamente o Modelo 2.

IC: intervalo de confiança; OR: Odds ratio.

Dada a possibilidade de que o SLG possa ser sensível a alterações na pré-carga e pós-carga, realizamos uma análise estatística adicional para avaliar se os efeitos hemodinâmicos do sacubitril-valsartana contribuíram para os resultados observados. Os achados revelaram que o grupo de tratamento está significativamente associado ao desfecho primário, independentemente da mudança na pressão arterial sistólica da pré-randomização (T2) até o final da intervenção (T4) ( $p = 0,419$ ). Nenhum paciente no estudo estava utilizando diuréticos. A diferença na média do peso entre T2 e T4 foi nula no grupo placebo e aumentou em aproximadamente 0,8 kg no grupo Sacubitril-valsartana ( $p = 0,322$ ) (**Tabela 9**).

**Tabela 9** – Análises da mudança da pressão arterial sistólica em relação do desfecho primário

Variável independente	p-valor*	OR (IC 95%)
Grupo	0,008	0,19 (0,06 - 0,65)
Mudança na pressão arterial sistólica da pré-randomização (T2) até o fim da intervenção (T4)	0,022	1,04 (1,005 – 1,07)

IC: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio.

Variável	Sacubitril-valsartana (n = 57)	Placebo (n = 57)	p-valor*
Mudança na pressão arterial sistólica da pré-randomização (T2) até o fim da intervenção (T4) - (T4-T2)	4.5 (-36 a 56)	5.5 (-33 a 100)	0.419

\*Teste não paramétrico de Mann-Whitney

### 6.3.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários estão apresentados na **Tabela 10**. Os desfechos secundários também foram analisados com base no subgrupo de HER2, classificando-se como positivo ou negativo (**Tabelas 11 e 12**).

**Tabela 10 – Desfechos secundários – variação da randomização (T2) até o final da intervenção (T4)**

Desfechos secundários	Sacubitril-valsartana (n = 56) *	Placebo (n = 56) *	Total (N = 112) *	p valor	p valor ajustado**
<b>Redução FEVE &gt;10 pontos com valor final &lt;53% (ECO), n (%)</b>	4 (7.1)	4 (7.1)	8 (7.1)	1	1
<b>Redução FEVE &gt;10 pontos com valor final &lt;53% (RMC), n (%)</b>	2 (3.7)	6 (11.3)	8 (7.8)	0.161	0.322
<b>SGL (%)</b>					
Pré-randomização (T2)	-18,9 (-19,9; -18,6)	-19,3 (-20,3; -18,3)	(-19,6; -18,7)	0.623	0.623
Fim do tratamento (T4)	-19,7 (-20,2; -18,4)	-18,3 (-19,6; -17,3)	(-19,7; -18,4)	0.008	0.011
Variação absoluta	-0,5 (-1,4; 0,5)	1,4 (0,7; 1,9)	0,6 (-0,2; 1,0)	<0.001	0.002
Variação percentual	-2,5 (-9,1; 2,3)	6,6 (3,4; 10,2)	2,9 (-1,2; 6,0)	<0.001	0.002
DiD*** (variação absoluta)			<b>-1.9 (-2.9; -0.85)</b>		
<b>FEVE (ECO) (%)</b>					
Pré-randomização (T2)	63,2 (62,4; 64,6)	63 (62,9; 65)	(62,9; 64,3)	0.498	0.498
Fim da intervenção (T4)	64 (63; 65,1)	62 (61,3; 63,5)	(62,2; 64)	0.052	0.208
Variação absoluta	0,5 (-1,2; 2,5)	-0,7 (-1,8; 0,4)	(-0,9; 0,7)	0.304	0.405
Variação percentual	0,8 (-1,8; 3,9)	-1,1 (-2,7; 0,6)	(-1,4; 1,1)	0.294	0.405
DiD*** (variação absoluta)			<b>1.2 (-0.7; 3.2)</b>		
<b>FEVE (RMC) (%)</b>					
Pré-randomização (T2)	59 (58; 62)	60 (59; 63)	59 (58; 61)	0.756	0.756
Fim da intervenção (T4)	61 (61; 62)	58 (57; 61)	60 (59; 61)	0.027	0.036
Variação absoluta	0 (-1; 3)	-2 (-3; 0)	0 (0; 2)	0.011	0.024
Variação percentual	0 (-1,5; 4,3)	-3,4 (-6,2; 0)	0 (0; 3,4)	0.012	0.024
DiD*** (variação absoluta)			<b>2 (0; 6)</b>		
<b>VDFVE (ECO) (ml)</b>					
Pré-randomização (T2)	88,1 (78,6; 92,4)	88,5 (82,4; 93)	(82,6; 92,4)	0,554	0,554
Fim da intervenção (T4)	83,1 (78,6; 92,4)	92,4 (87,7; 102)	(83,1; 92,4)	0,026	0,104
Variação absoluta	-4,2 (-7,5; 5,7)	4,3 (-1; 9,1)	1 (-4; 5,8)	0,115	0,187
Variação percentual	-5,3 (-7,8; 7,4)	5,1 (-1,1; 10,9)	1 (-4,6; 6,6)	0,140	0,187
DiD (variação absoluta) ***			<b>-8.5 (-13.7; 2)</b>		

continua

Continuação Tabela 10

Desfechos secundários	Sacubitril-valsartana (n = 56) *	Placebo (n = 56) *	Total (N = 112) *	p valor	p valor ajustado**
<b>VSFVE (RMC) (ml)</b>					
Pré-randomização (T2)	43 (37; 49)	45 (42; 49)	45 (43; 49)	0.130	0.260
Fim da intervenção (T4)	43 (39; 49)	48 (44; 53)	45 (43; 49)	0.036	0.144
Variação absoluta	1,5 (-1; 5)	4 (0; 8)	3 (1; 8)	0.274	0.274
Variação percentual	5 (-2,9; 13,9)	10,5 (0; 21,1)	6,7 (2; 16)	0.262	0.274
DiD*** (variação absoluta)			<b>-2,5 (-7,5; 2,5)</b>		
<b>hs-cTnI, ng/L</b>					
Pré-randomização (T2)	25,2 (18,2; 31,1)	19,1 (13,8; 27,9)	22,4 (18,6; 27,9)	0.192	0.384
Fim da intervenção (T4)	2,9 (2,2; 3,5)	2,5 (2,1; 3,5)	2,7 (2,3; 3,2)	0.924	0.924
Variação absoluta	-22,5 (-26,9; -15,1)	-17,2 (-21,2; -11,2)	-19,1 (-23,5; -15,1)	0.254	0.339
Variação percentual	-89,3 (-91,2; -82,3)	-85,9 (-87,9; -79,2)	-86,9 (-89,1; -82,1)	0.230	0.339
DiD*** (variação absoluta)			<b>-5,3 (-13,2; 4,2)</b>		
<b>NT-proBNP, pg/mL</b>					
Pré-randomização (T2)	10 (7; 19)	12 (8; 17)	10,5 (8; 14)	0.742	0.872
Fim da intervenção (T4)	17 (11; 28)	17 (13; 24)	17 (13; 24)	0.872	0.872
Variação absoluta	6 (1; 12)	2 (0; 11)	4 (1; 8,5)	0.439	0.872
Variação percentual	50 (33,3; 138,5)	41,9 (0; 100)	49,1 (15,8; 81,5)	0.526	0.872
DiD*** (variação absoluta)			<b>4 (-5; 10)</b>		

Valores são média ± desvio padrão; mediana (mín-max) ou número (porcentagem); Os valores de p nesta tabela são provenientes de comparações entre os dois grupos usando o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. \*Valores ausentes de variáveis de RMC: 2 para o grupo sacubitril-valsartana e 3 para o grupo placebo, pois o exame não foi realizado, já que alguns pacientes se submeteram a procedimentos temporários de implante mamário com materiais metálicos; \*\*Valor P ajustado por Benjamini-Hochberg; \*\*\* DiD = Difference-in-Differences Estimado como a diferença nas mudanças medianas entre os grupos (sacubitril-valsartana – Placebo). Intervalos de confiança derivados de reamostragem por bootstrap.

OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança; SGL: strain longitudinal global; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; NT-proBNP: peptídeo natriurético cerebral N-terminal.

**Tabela 11 – Desfechos Secundários – Variação do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) — Subgrupo HER2 Negativo**

Desfechos Secundários	Sacubitril-valsartana (n = 47)	Placebo (n = 38)	p valor	p valor ajustado*
<b>Redução FEVE &gt;10 pontos com valor final &lt;53% (ECO). n (%)</b>	2 (4.3)	2 (5.3)	1	1
<b>Redução FEVE &gt;10 pontos com valor final &lt;53% (RMC). n (%)</b>	2 (4.3)	4 (10.8)	0.398	0.398
<b>SLG (%)</b>				
Pré-randomização (T2)	-19 (-20.8; -173)	-19.5 (-21; -17.1)	0.832	0.832
Fim do tratamento (T4)	-19.7 (-21.4; -18)	-18.5 (-20.1; -15.8)	0.016	0.021
Variação absoluta	-0.4 (-2.2; 1.5)	1.2 (-0.3; 3.2)	0.003	0.006
Variação percentual	2.3 (-6.7; 10.7)	-6.6 (-17; 1.9)	0.002	0.006
<b>FEVE (ECO) (%)</b>				
Pré-randomização (T2)	63.4 (61; 65.7)	63 (60; 65.1)	0.158	0.316
Fim do tratamento (T4)	64 (62.1; 66.1)	61.7 (60; 65.7)	0.024	0.096
Variação absoluta	0.4 (-3.4; 3.8)	-0.6 (-3.5; 3)	0.439	0.445
Variação percentual	0.6 (-5.3; 6.3)	-0.9 (-5.5; 5.4)	0.445	0.445
<b>FEVE (RMC) (%)</b>				
Pré-randomização (T2)	59 (56; 65)	60 (57; 65)	0.776	0.776
Fim do tratamento (T4)	61 (59; 63)	58 (56; 63)	0.026	0.035
Variação absoluta	1 (-4; 4)	-3 (-7; 1)	0.017	0.035
Variação percentual	1.7 (-6.1; 7.3)	-4.7 (-14; 1.8)	0.018	0.035
<b>VDFVE (ECO) (ml)</b>				
Pré-randomização (T2)	88.2 (74.2; 97)	88.1 (74.2; 102)	0.846	0.846
Fim do tratamento (T4)	83.1 (71; 105)	92.4 (79; 108)	0.048	0.091
Variação absoluta	-5 (-11; 9.4)	4.3 (-4.1; 19)	0.060	0.091
Variação percentual	-5.3 (-11.2; 11.3)	5.5 (-5.1; 19.4)	0.068	0.091
<b>VSFVE (RMC) (ml)</b>				
Pré-randomização (T2)	43 (32; 51)	45 (35; 55)	0.243	0.243
Fim do tratamento (T4)	43 (34; 53)	48 (42; 59)	0.044	0.176
Variação absoluta	1 (-4; 9)	5 (-2; 18)	0.193	0.243
Variação percentual	3.1 (-9.3; 28.9)	16.7 (-4.3; 43.5)	0.181	0.243
<b>hs-cTnI. ng/L</b>				
Pré-randomização (T2)	25.8 (15.3; 41.3)	21.8 (11.4; 34.2)	0.240	0.480
Fim do tratamento (T4)	3 (1.5; 5.3)	2.7 (2; 6.7)	0.654	0.654
<b>NT-proBNP. pg/mL</b>				
Pré-randomização (T2)	13 (4; 29)	11 (5; 31)	0.891	0.891
Fim do tratamento (T4)	17.5 (9; 31)	23 (8; 37)	0.524	0.891

Os valores são apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou número (percentual); teste exato de Fisher ou teste não paramétrico Mann-Whitney, p<0,05. \* Valores de p ajustados usando o método de Benjamini-Hochberg para todas as variáveis de desfechos secundários.

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; SGL: strain longitudinal global; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; hs-cTnI: troponina cardíaca I ultrassensível; NT-proBNP: peptídeo natriurético cerebral N-terminal.

**Tabela 12 – Desfechos Secundários – Variação do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) — Subgrupo HER2 Positivo**

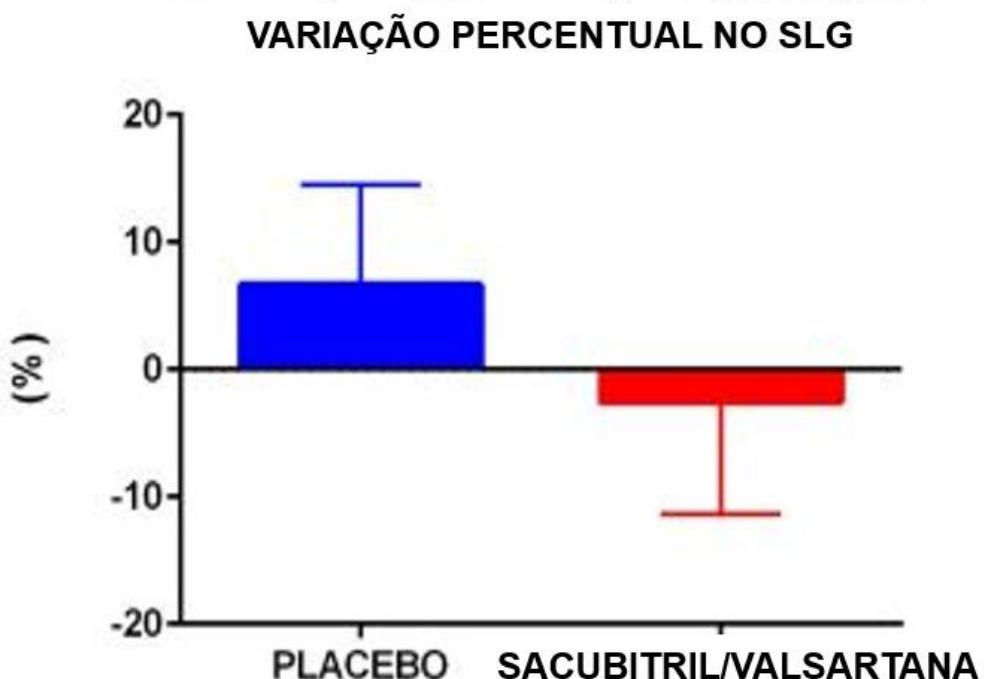
Desfechos Secundários	Sacubitril-valsartana (n = 9)	Placebo (n = 18)	p valor	p valor ajustado*
<b>Redução FEVE &gt;10 pontos com valor final &lt;53% (ECO). n (%)</b>	2 (22.2)	2 (11.1)	0.582	0.582
<b>Redução FEVE &gt;10 pontos com valor final &lt;53% (RMC). n (%)</b>	0 (0)	2 (12.5)	1	1
<b>SLG (%)</b>				
Pré-randomização (T2)	-18.6 (-20.5; -16.8)	-19.1 (-20.8; -17.9)	0.433	0.577
Fim do tratamento (T4)	-19.3 (-21.1; -14.4)	-18 (-20.4; -16.1)	0.631	0.631
Variação absoluta	-1.1 (-2.1; 0.1)	1.7 (0.6; 2.7)	0.012	0.034
Variação percentual	9.1 (-0.6; 11.6)	-7.5 (-12.9; -2.6)	0.017	0.034
<b>FEVE (ECO) (%)</b>				
Pré-randomização (T2)	61.4 (60.8; 65)	63.3 (61.8; 66)	0.232	0.781
Fim do tratamento (T4)	63.3 (57.3; 65)	63 (61; 65.1)	0.781	0.781
Variação absoluta	1.8 (-3.7; 2.5)	-0.7 (-4.2; 1.4)	0.596	0.781
Variação percentual	3 (-6.1; 4.1)	-1.1 (-6.3; 2.1)	0.527	0.781
<b>FEVE (RMC) (%)</b>				
Pré-randomização (T2)	59 (57; 62)	61 (57; 63)	0.631	0.720
Fim do tratamento (T4)	61 (55; 64)	58 (56.5; 63.5)	0.720	0.720
Variação absoluta	0 (-2; 1)	-1.5 (-4.5; 1)	0.535	0.720
Variação percentual	0 (-3.8; 1.7)	-2.5 (-7.9; 1.8)	0.579	0.720
<b>VDFVE (ECO) (ml)</b>				
Pré-randomização (T2)	74.9 (71.7; 100.2)	88.8 (78.6; 93)	0.238	0.696
Fim do tratamento (T4)	82.6 (74.2; 102)	92.9 (83; 102)	0.348	0.696
Variação absoluta	7.7 (-10.1; 16.7)	1.9 (-7.6; 12.8)	0.683	0.724
Variação percentual	10.3 (-9.6; 17.3)	2.1 (-10.2; 15.5)	0.724	0.724
<b>VSFVE (RMC) (ml)</b>				
Pré-randomização (T2)	43 (34; 49)	46.5 (38; 53)	0.495	0.820
Fim do tratamento (T4)	43 (32; 77)	46.5 (41; 62)	0.452	0.820
Variação absoluta	3 (-3; 28)	3.5 (-1; 8)	0.820	0.820
Variação percentual	9.4 (-12.5; 57.1)	8.6 (-1; 20.1)	0.769	0.820
<b>hs-cTnI. ng/L</b>				
Pré-randomização (T2)	22.7 (14.3; 32.9)	14.2 (9.6; 33.3)	0.561	0.668
Fim do tratamento (T4)	2.6 (2; 3.7)	2 (1.6; 4.3)	0.668	0.668
<b>NT-proBNP. pg/mL</b>				
Pré-randomização (T2)	7 (3; 9)	13.5 (5; 17)	0.059	0.118
Fim do tratamento (T4)	15 (5; 38)	12.5 (6; 17)	0.463	0.463

Os valores são apresentados como mediana (intervalo interquartil) ou número (percentual); teste exato de Fisher ou teste não paramétrico Mann-Whitney, p<0,05. \* Valores de p ajustados usando o método de Benjamini-Hochberg para todas as variáveis de desfechos secundários.

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; SGL: strain longitudinal global; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; hs-cTnI: troponina cardíaca I ultrassensível; NT-proBNP: peptídeo natriurético cerebral N-terminal.

O grupo Sacubitril-valsartana apresentou uma mudança percentual no SLG com uma melhora de 2,5%, enquanto o grupo placebo exibiu uma piora de 7,6% ( $p < 0,001$ ) (Figura 5 e 6A).

**Figura 5** – Variação percentual do SLG no ecocardiograma entre a randomização (T2) e o final da intervenção de 24 semanas (T4)



Fonte: figura elaborada pela autora.

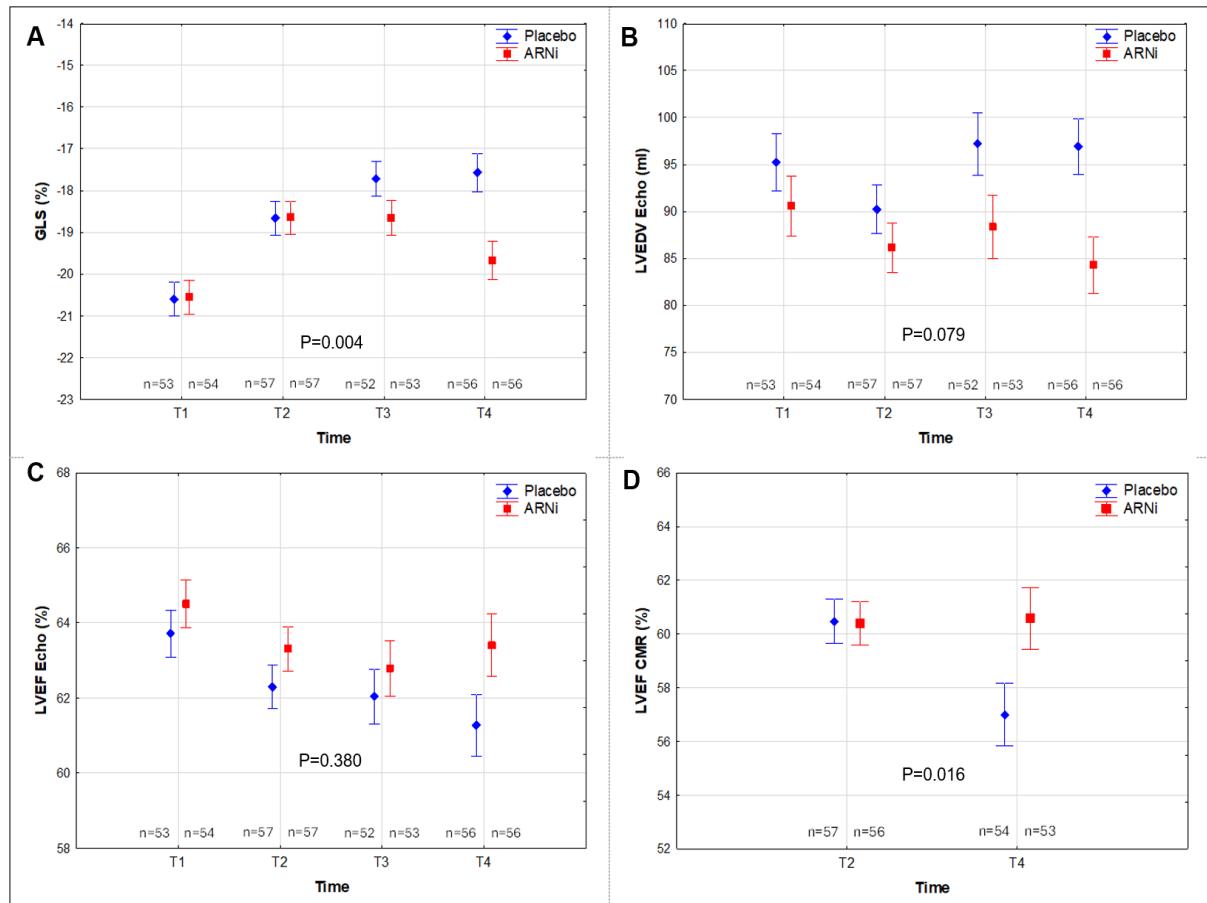
A cardiototoxicidade, definida como uma redução na FEVE > 10%, resultando em uma FEVE final < 53%, ocorreu em 8 pacientes (7,1%) quando avaliados por ecocardiograma, distribuídos igualmente entre os grupos, e foi detectada em 8 pacientes (7,8%) utilizando RMC. Desses, 2 pacientes (3,7%) estavam no grupo sacubitril-valsartana e 6 (11,3%) no grupo placebo. Apesar dessa diferença, ela não alcançou significância estatística entre os grupos (Tabela 10).

Na ecocardiografia, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) após 24 semanas de tratamento foi significativamente menor no grupo sacubitril-valsartana ( $p = 0,026$ ), e a FEVE mostrou uma tendência a ser maior nesse grupo ao final das 24 semanas ( $p = 0,052$ ) (Tabela 10; Figura 6B e 6C). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para outros parâmetros ecocardiográficos em 24 semanas, incluindo massa ventricular e os parâmetros de disfunção diastólica (Tabela 13).

Na avaliação por RMC, a FEVE no grupo placebo diminuiu em média 3%, enquanto permaneceu inalterada no grupo Sacubitril-valsartana ( $p = 0,011$ ) (Figura 6D). As mudanças da FEVE na RMC foram analisadas na amostra total (Tabela 14) e com base subgrupo de HER2, classificando-se como positivo ou negativo (Tabelas 15 e 16). O volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE) foi significativamente menor no grupo sacubitril-valsartana (Tabela 10). Outros parâmetros de RMC, como variações nas dimensões ventriculares, volume extracelular e mapeamento T1 e T2, foram semelhantes entre os grupos. (Tabela 17).

Os valores finais de hs-cTnI e NT-proBNP também não diferiram entre os grupos (Tabela 10).

**Figura 6 – Desfechos Secundários: Variação do SLG, FEVE e VDFVE do baseline pré-antraciclina (T1) até o final da intervenção (T4)**



Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão; O valor de  $p$  foi obtido utilizando regressão linear mista de efeitos mistos e corresponde à interação entre o grupo de tratamento e o tempo.

**A** – Strain longitudinal global (SLG); **B** – Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE); **C** – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) avaliada por ecocardiografia (ECO); **D** – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) avaliada por ressonância magnética cardíaca (RMC);

**T1** (baseline: antes do início da antraciclina); **T2** (baseline pré-randomização: aumento na hs-cTnI acima do percentil 99 e antes do início da intervenção do ensaio); **T3** (final da quimioterapia); **T4** (final da intervenção do ensaio em 24 semanas). Fonte: figura elaborada pela autora.

**Tabela 13** – Variação de Parâmetros Ecocardiográficos do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4)

Variável	Tempo	Sacubitril-valsartana	Placebo	Total	p*
Átrio direito (mm)	T2	29,7 ± 3,3	30 ± 2,8	29,9 ± 3,1	0,673
	T4	30,6 ± 3	30,2 ± 2,9	30,4 ± 3	0,505
Átrio esquerdo (mm)	T2	34,1 ± 3,7	32,8 ± 4,2	33,4 ± 4	0,100
	T4	33,5 ± 3,4	33 ± 3,8	33,3 ± 3,6	0,530
Ventrículo direito (mm)	T2	23,6 ± 3,2	23,2 ± 2,9	23,4 ± 3	0,540
	T4	23 (20,5; 25)	22 (20,5; 24)	23 (20,5; 24,5)	0,149
Septo (mm)	T2	9 (8; 10)	9 (8; 9)	9 (8; 10)	0,089
	T4	9 (8; 10)	9 (8; 10)	9 (8; 10)	0,143
Parede posterior (mm)	T2	9 (8; 9)	8 (8; 9)	8 (8; 9)	0,438
	T4	8 (8; 9)	8,5 (8; 9)	8 (8; 9)	0,332
DDVE (mm)	T2	43,7 ± 3,4	44,7 ± 5,1	44,2 ± 4,3	0,237
	T4	45,4 ± 6,8	45,6 ± 4,6	45,5 ± 5,8	0,892
DSVE (mm)	T2	28 (26; 29)	29 (27; 32)	28 (27; 30)	0,020
	T4	28 (27; 31)	28,5 (26,5; 31)	28 (27; 31)	0,473
VDFVE (ml)	T2	88,6 (74,2;97,3)	88,6 (75,6;98,9)	88,1 (74,2;97,3)	0,554
	T4	83,1 (71;105)	92,4 (79,9;108)	87,9 (74,7;106)	0,026
VSFVE (ml)	T2	30,4 (26,6;36,4)	32,9 (27;37,9)	31 (26,7; 37,3)	0,373
	T4	29,6 (26,7;35,2)	32,1 (26,5;38,1)	31 (26,7; 37,9)	0,177
FEVE - Simpson (%)	T2	63,2 (61,0;65,6)	63 (60,1;65,4)	63 (60,8;65,5)	0,498
	T4	64 (62,1;65,9)	62(60,4;65,4)	63,2 (61,0;65,8)	0,052
Massa (g)	T2	124,6 ± 29,9	128,6 ± 36	126,6 ± 33	0,519
	T4	126 ± 30,8	136,3 ± 43,4	131,1 ± 37,8	0,156
Massa Indexada (g/m <sup>2</sup> )	T2	70,4 ± 15,2	71,4 ± 19,1	70,9 ± 17,2	0,739
	T4	70,4 ± 17,3	76,3 ± 24,7	73,3 ± 21,5	0,146
VAE (ml)	T2	23,1 ± 6	23,5 ± 5,4	23,3 ± 5,7	0,699
	T4	23,8 ± 5,2	23,1 ± 6,4	23,5 ± 5,8	0,558
PSAP (mmHg)	T2	24 ± 5,3	23,6 ± 5,1	23,8 ± 5,1	0,793
	T4	23,3 ± 5	25,4 ± 5,3	24,2 ± 5,2	0,177
VRT (cm/s)	T2	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,3	0,862
	T4	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,3	0,279
TAPSE (mm)	T2	20,6 ± 2,5	21,2 ± 2,7	20,9 ± 2,6	0,249
	T4	20,7 ± 2,9	20,8 ± 2	20,8 ± 2,5	0,807
FAC (%)	T2	46,9 ± 6,7	48,6 ± 7,5	47,7 ± 7,1	0,222
	T4	45,5 ± 8,9	45,3 ± 6,4	45,4 ± 7,7	0,917
S'(cm/s)	T2	9,8 ± 2,6	10 ± 2,9	9,9 ± 2,8	0,623
	T4	11,4 (8,2; 12,8)	11,6 (7,9; 12,6)	11,5 (8,1; 12,6)	0,590
MAPSE (mm)	T2	12,3 ± 1,7	12,7 ± 2,3	12,5 ± 2	0,362
	T4	11,8 ± 2,1	11,8 ± 2,1	11,8 ± 2,1	0,906
E (cm/s)	T2	69,7 ± 20,1	68,3 ± 19,2	69 ± 19,6	0,707
	T4	72 ± 18,7	68,3 ± 14,4	70,2 ± 16,8	0,247
A (cm/s)	T2	74,2 ± 25,3	71,5 ± 17,9	72,8 ± 21,9	0,527
	T4	67,4 ± 21,8	66,6 ± 20,6	67 ± 21,1	0,856
E/A	T2	1 ± 0,4	1 ± 0,3	1 ± 0,4	0,953
	T4	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,223
E' septal (cm/s)	T2	7,5 ± 1,9	7,8 ± 2	7,6 ± 1,9	0,341
	T4	8,2 ± 1,9	7,5 ± 2,2	7,8 ± 2,1	0,078
E' lateral (cm/s)	T2	10,5 ± 2,7	10,9 ± 2,9	10,7 ± 2,8	0,497
	T4	10,9 ± 2,8	10,9 ± 2,8	10,9 ± 2,8	0,958
E/E'	T2	8,1 ± 2,5	7,8 ± 2,4	8 ± 2,4	0,481
	T4	8,1 ± 2,4	8,3 ± 2,6	8,2 ± 2,5	0,593

Valores são média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). Teste t de Student para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney não paramétrico, p<0,05. DDVE: Dimensão diastólica do Ventrículo esquerdo; DSVE: Dimensão sistólica do Ventrículo esquerdo; VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VAE: volume do átrio esquerdo; PSAP: Pressão sistólica da artéria

pulmonar; VRT: Velocidade de pico da regurgitação tricúspide (cm/s); TAPSE: Trabecula Anterior Pulmonar Septal Excursion; FAC: Fractional Area Change; MAPSE: Mitral Annular Plane Systolic Excursion.

**Tabela 14** – Análise da FEVE Avaliada por RMC do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) em Todos os Pacientes

FEVE (RMC) (%)	Sacubitril-valsartana (n = 56)	Placebo (n = 56)	Total (N = 112)	p valor	p valor ajustado *
Pré-randomização (T2)	59 (56; 64)	60 (57; 64)	60 (57; 64)	0.756	0.756
Fim da intervenção (T4)	61 (58; 63)	58 (56; 63)	60 (57; 63)	0.027	0.036
Variação absoluta	0 (-2; 4)	-2 (-6; 1)	0 (-4; 3)	0.011	0.024
Variação percentual	0 (-3.7; 6.9)	-3.4 (-8.3; 1.8)	0 (-7.4; 5.1)	0.012	0.024
DiD (variação absoluta) **	<b>2 (0; 6)</b>				

Os valores são apresentados como mediana (intervalo interquartil). \* Valores de p ajustados utilizando o método de Benjamini-Hochberg. \*\*DiD = Difference-in-Differences Estimado como a diferença nas mudanças medianas entre os grupos (sacubitril-valsartana – placebo). FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RMC: ressonância magnética cardíaca.

**Tabela 15** – Análise da FEVE Avaliada por RMC do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) no Subgrupo HER2- Negativo

FEVE (RMC) (%)	Sacubitril-valsartana (n = 47)	Placebo (n = 38)	p valor	p valor ajustado*
Pré-randomização (T2)	59 (56; 65)	60 (57; 65)	0.776	0.776
Fim da intervenção (T4)	61 (59; 63)	58 (56; 63)	0.026	0.035
Variação absoluta	1 (-4; 4)	-3 (-7; 1)	0.017	0.035
Variação percentual	1.7 (-6.1; 7.3)	-4.7 (-14; 1.8)	0.018	0.035
DiD (variação absoluta) *	<b>4 (0; 7)</b>			

Os valores são apresentados como mediana (intervalo interquartil). \* Valores de p ajustados utilizando o método de Benjamini-Hochberg. \*\*DiD = Difference-in-Differences Estimado como a diferença nas mudanças medianas entre os grupos (sacubitril-valsartana – placebo).

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RMC: ressonância magnética cardíaca.

**Tabela 16** – Análise da FEVE Avaliada por RMC do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4) no Subgrupo HER2- Positivo

FEVE (RMC) (%)	Sacubitril-valsartana (n = 9)	Placebo (n = 18)	p valor	p valor ajustado*
Pré-randomização (T2)	59 (57; 62)	61 (57; 63)	0.631	0.720
Fim da intervenção (T4)	61 (55; 64)	58 (56.5; 63.5)	0.720	0.720
Variação absoluta	0 (-2; 1)	-1.5 (-4.5; 1)	0.535	0.720
Variação percentual	0 (-3.8; 1.7)	-2.5 (-7.9; 1.8)	0.579	0.720
DiD (variação absoluta) *	<b>1.5 (-2, 4.5)</b>			

Os valores são apresentados como mediana (intervalo interquartil). \* Valores de p ajustados utilizando o método de Benjamini-Hochberg. \*\*DiD = Difference-in-Differences Estimado como a diferença nas mudanças medianas entre os grupos (sacubitril-valsartana – Placebo).

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RMC: ressonância magnética cardíaca.

**Tabela 17** – Parâmetros da Ressonância Magnética Cardíaca – Variação do Pré-randomização (T2) até o Final da Intervenção (T4)

Variável	Tempo	Sacubitril-valsartana	Placebo	Total	p*
Átrio esquerdo (mm)	T2	30 (27; 34)	32 (30; 35)	31 (28; 35)	0.017
	T4	32.4 ± 4.4	32.4 ± 5.5	32.4 ± 5	0.933
Septo (mm)	T2	8 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 9)	0.765
	T4	7.5 (7; 9)	7 (7; 8)	7 (7; 9)	0.854
Parede posterior (mm)	T2	7.2 ± 1.1	7.1 ± 1.2	7.2 ± 1.1	0.818
	T4	7.1 ± 1	6.9 ± 1.1	7 ± 1	0.225
DDVE (mm)	T2	45 (42; 47)	45.5 (43; 49)	45 (42; 48)	0.120
	T4	46 (44; 48)	47 (44; 51)	47 (44; 49)	0.140
DSVE (mm)	T2	28 (25; 31)	28 (25; 32)	28 (25; 32)	0.804
	T4	29 (26; 32)	30 (27; 35)	30 (27; 33)	0.074
VDFVE (ml)	T2	106.9 ± 22	117.4 ± 24.5	112.1 ± 23.8	0.019
	T4	113.5 (95; 131)	119 (107; 144)	118 (103; 134)	0.074
VSFVE (ml)	T2	43 (32; 51)	45 (36; 53)	43 (35; 52)	0.130
	T4	43 (34; 53)	48 (42; 59)	45 (36; 54)	0.036
Volume sistólico VE (ml)	T2	64.7 ± 14	71.3 ± 13.6	68 ± 14.1	0.012
	T4	64 ± 15.5	66.2 ± 14	65.1 ± 14.7	0.442
FEVE – Simpson (%)	T2	59 (56; 64)	60 (57; 64)	60 (57; 64)	0.756
	T4	61 (58; 63)	58 (56; 63)	60 (57; 63)	0.027
VDFVD (ml)	T2	104 (86; 116)	105 (93; 121)	105 (91; 118)	0.352
	T4	111 (91; 126)	108 (100; 119)	110 (95; 124)	0.772
VSFVD (ml)	T2	42.2 ± 13.6	44.8 ± 12.7	43.5 ± 13.2	0.304
	T4	44 (35; 53)	43 (35; 49)	44 (35; 52)	0.692
Volume sistólico VD (ml)	T2	59.8 ± 15.1	62.8 ± 13.3	61.3 ± 14.3	0.255
	T4	69.6 ± 13.6	70.9 ± 12.5	70.3 ± 13	0.63
FEVD (%)	T2	58.4 ± 6.6	58.1 ± 6.8	58.3 ± 6.7	0.627
	T4	58 (54; 65)	60 (54; 66)	59 (54; 65)	0.591
Mapa T2(ms)	T2	54 (51.8; 56)	54 (51; 58)	54 (51; 56)	0.315
	T4	55 (53; 57)	56 (52; 58)	55 (52; 58)	0.262
Volume extracelular (%)	T2	30 (25; 32)	28 (24; 33)	29 (25; 32)	0.356
	T4	29 (25; 32)	27 (24; 30)	28 (25; 31)	0.068

Valores são média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). Teste t de Student para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney não paramétrico, p<0,05.

DDVE: Dimensão diastólica do Ventrículo esquerdo; DSVE: Dimensão sistólica do Ventrículo esquerdo; VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; VDFVD: Volume diastólico final do ventrículo direito; VSFVD: Volume sistólico final do ventrículo direito; VD – ventrículo direito; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito.

A IC sintomática esteve presente em 2 pacientes no grupo placebo (1,7%) e um paciente foi hospitalizado por IC. Um paciente no grupo sacubitril-valsartana sofreu um infarto agudo do miocárdio e nenhum paciente foi submetido a transplante cardíaco. Houve 1 óbito em cada grupo devido a causas oncológicas. No total, 15,8% dos pacientes no grupo placebo e 19,3% dos pacientes no grupo Sacubitril-valsartana

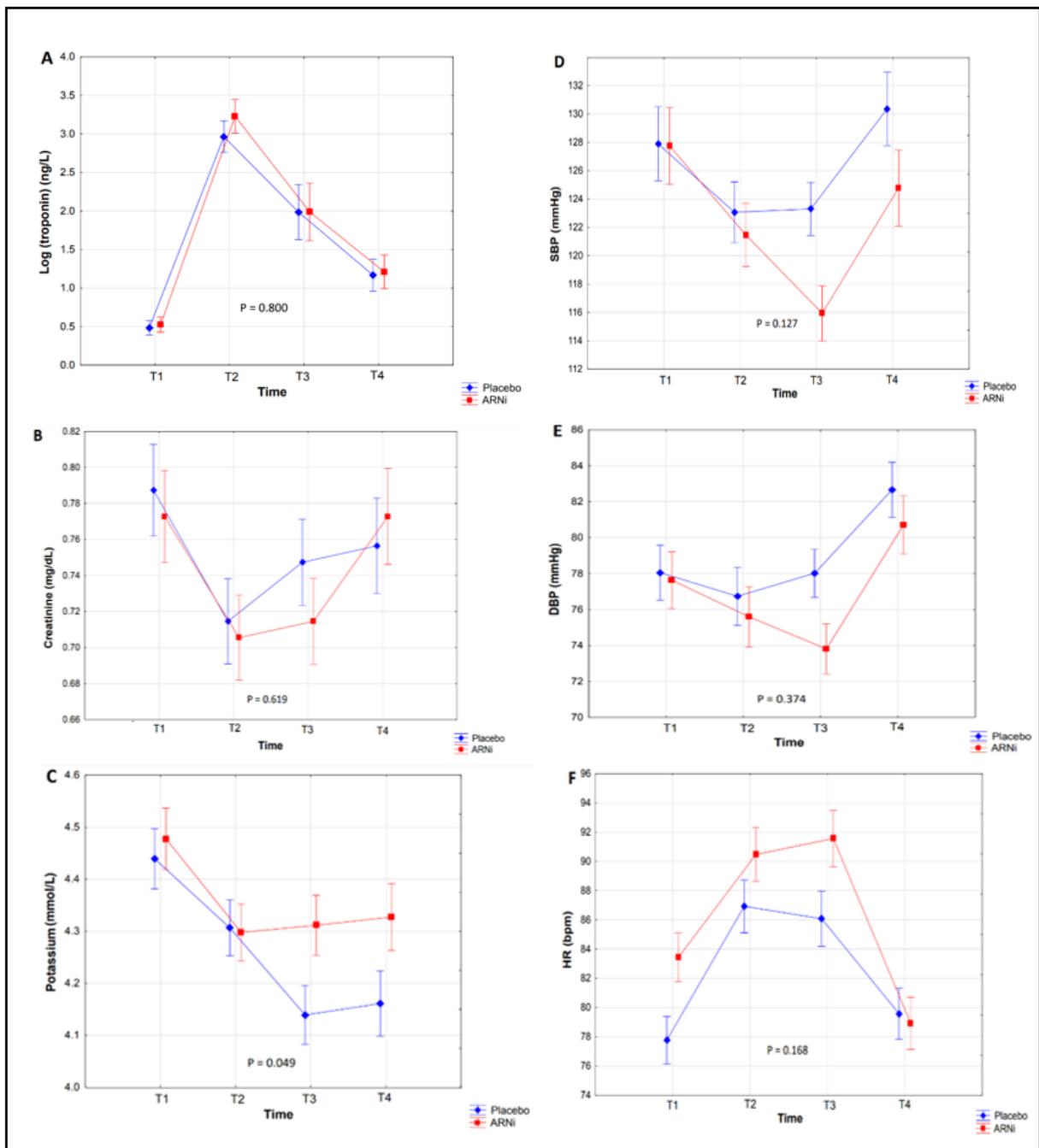
experimentaram efeitos adversos da medicação ( $p = 0,806$ ). A hipotensão foi mais frequente no grupo sacubitril-valsartana (14% vs 1,8%,  $p = 0,032$ ). A redução de dose ocorreu em 14% do grupo sacubitril-valsartana em comparação a 7% do grupo placebo; no entanto, uma porcentagem maior de pacientes no grupo placebo descontinuou a medicação. Notavelmente, a maioria dos episódios de hipotensão foi resolvida com a redução da dose, permitindo que os pacientes continuassem o tratamento com sacubitril-valsartana sem necessidade de descontinuação e sem implicações para seu cuidado oncológico (**Tabela 18**). Além disso, no momento da conclusão do estudo, quando a SLG final foi calculada, não houve diferença significativa na média da pressão arterial sistólica e/ou diastólica entre os grupos (**Tabela 19**). Não foram observadas diferenças significativas em relação à creatinina final e não houveram casos de piora da função renal necessitando ajuste ou interrupção da medicação em nenhum dos grupos. O nível final de potássio foi maior no grupo sacubitril-valsartana ( $p = 0,047$ ) (**Figura 7; Tabela 19**).

**Tabela 18** - Eventos clínicos e eventos adversos

	Sacubitril-valsartana (n = 57)	Placebo (n = 57)	Total (N = 114)	p
Eventos clínicos (todos), n (%)	1 (1.8)	4 (7.0)	5 (4.5)	0.364
• IC sintomática, n (%)	0 (0)	2 (3.5)	2 (1.8)	0.495
• Hospitalização por IC, n (%)	0 (0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1
• Transplante cardíaco, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
• Morte (todas as causas), n (%)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)	1
• Morte cardiovascular, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Eventos adversos (todos), n (%)	11 (19.3)	9 (15.8)	29 (25.9)	0.806
• Hipotensão, n (%) (PAS<100mmHg com sintomas)	8 (14)	1 (1.8)	9 (8.0)	0.032
• Fraqueza ou mal-estar inespecífico, n (%)	3 (5.3)	6 (10.5)	9 (8.0)	0.490
• Tontura, n (%)	0 (0)	2 (3.5)	2 (1.8)	0.495
• Síncope, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Redução de dose, n (%)	8 (14)	4 (7)	12 (10.7)	0.361
Descontinuação, n (%)	2 (3.5)	6 (10.5)	8 (7.1)	0.271

IC: insuficiência cardíaca

**Figura 7 – Parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais do baseline pré-antraciclina (T1) até o final da intervenção (T4)**



Os valores são apresentados como média ± erro padrão; Os dados da troponina passaram por uma transformação logarítmica. T1 (linha: antes do início da antraciclina); T2 (baseline pré-randomização: aumento na hs-cTnI acima do percentil 99 e antes do início da intervenção do ensaio); T3 (final da quimioterapia); T4 (final da intervenção do ensaio em 24 semanas).

SBP: pressão arterial sistólica; DBP: pressão arterial diastólica; HR: frequência cardíaca. Fonte: figura elaborada pela autora.

**Tabela 19** – Parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais após 24 semanas de intervenção

	<b>Sacubitril-valsartana (n = 56)</b>	<b>Placebo (n = 56)</b>	<b>Total (N = 112)</b>	<b>p</b>
PAS (mmHg)	124.7 ± 18.2	130.4 ± 20.3	127.5 ± 19.4	0.121
PAD (mmHg)	80.1 ± 11.6	82.7 ± 11.5	81.4 ± 11.6	0.242
FC (bpm)	78.7 ± 12.2	79.3 ± 13.4	79 ± 12.8	0.814
Creatinina (mg/dl)	0.70 (0.50 a 1.20)	0.70 (0.50 a 1.40)	0.7 (0.5 a 1.4)	0.759
Potássio (mmol/L)	4.31 ± 0.42	4.16 ± 0.39	4.24 ± 0.41	0.047
Troponina cardíaca I ultrassensível (ng/L)	2.9 (1.5 a 27.1)	2.5 (1.5 a 26)	2.7 (1.5 a 27.1)	0.924
NT-proBNP (pg/ml)	17 (2 a 499)	17 (2 a 1475)	17 (2 a 1475)	0.872

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; NT-proBNP: peptídeo natriurético cerebral N-terminal.

### 6.3.3 Desfechos exploratórios

Uma maior proporção de participantes no grupo placebo concluiu o estudo com disfunção do ventrículo esquerdo, definida por FEVE <50% em RMC ( $P = 0,029$ ) ou uma SLG > -18% ( $p = 0,018$ ) (**Tabela 20**).

**Tabela 20** – Disfunção ventricular esquerda avaliada por ecocardiograma e ressonância nuclear magnética

	Randomização			p	Após 24 semanas			p
	<b>Sacubitril- valsartana (n = 57)</b>	<b>Placebo (n = 57)</b>	<b>Total (N = 114)</b>		<b>Sacubitril- valsartana (n = 56) *</b>	<b>Placebo (n = 56) *</b>	<b>Total (N = 112) *</b>	
FEVE <50%	0	0	0	-	3	6	9	0.489
(ECO), n (%)	(0)	(0)	(0)		(5.4)	(10.7)	(8.0)	
FEVE <50% (RMC), n (%)	2 (3.5)	2 (3.6)	4 (3.5)	1	2 (3.7)	9 (17.0)	11 (10.3)	0.029
SLG > - 18%, n (%)	18 (31.6)	18 (31.6)	36 (31.6)	1	14 (25.0)	27 (48.2)	41 (36.6)	0.018

\*Valores ausentes para variáveis de RMC após 24 semanas: 2 no grupo Sacubitril-valsartana e 3 no grupo placebo, pois o exame não foi realizado, já que alguns pacientes se submeteram a procedimentos temporários de implante mamário com materiais metálicos.

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; SGL: strain longitudinal global.

## 7. DISCUSSÃO

Este é o primeiro ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo cego, placebo controlado que avaliou o efeito do sacubitril-valsartana na cardiotoxicidade de pacientes com aumento nos níveis de hs-cTnI devido à tratamento de câncer com antraciclina. Os resultados demonstraram uma redução significativa na incidência do desfecho primário, disfunção sistólica subclínica do VE—definida como redução de 15% ou mais no SLG—, no grupo de sacubitril-valsartana em comparação ao grupo de placebo. Além disso, sacubitril-valsartana foi associado à menor deterioração em desfechos secundários, incluindo a FEVE avaliada por RMC.

Em comparação com estudos anteriores, a relevância de nossas descobertas pode ser contextualizada sob dois aspectos principais: a seleção de pacientes considerados de maior risco para cardiotoxicidade, com base no aumento dos níveis de hs-cTnI após o uso de antraciclina, e a avaliação da eficácia do sacubitril-valsartana na cardiotoxicidade subclínica por meio de alterações no SLG do VE e da FEVE na RMC.

Quanto à inclusão de pacientes, a seleção de indivíduos com maior risco de cardiotoxicidade, os quais podem se beneficiar mais de estratégias cardioprotetoras, tem sido importante foco dos estudos em cardiooncologia. Nesse contexto, a estratificação de risco por meio de sistemas de pontuação, como o escore de risco HFA-ICOS,<sup>52,16</sup> tem sido proposta como uma abordagem valiosa. No entanto, a elevação de troponina no escore HFA-ICOS é avaliada pelos níveis basais de troponina, medidos antes do início da quimioterapia,<sup>52,16</sup> enquanto no estudo SARAH, a seleção de indivíduos com risco aumentado de cardiotoxicidade foi baseada em evidência de lesão miocárdica, caracterizada por aumento nos níveis de hs-cTnI após a administração de antraciclina. Essa distinção não é abordada pelo escore HFA-ICOS ou por outros sistemas semelhantes. Portanto, acreditamos que nosso critério de inclusão, que serve como principal estratificador de risco, não é contemplado por esses sistemas.

Além disso, o escore HFA-ICOS inclui variáveis para avaliação de risco, como doença cardíaca prévia, elevações de troponina e/ou NT-proBNP basal e tratamento anterior com agentes cardiotóxicos (quimioterapia e/ou radioterapia no tórax),<sup>52</sup> que são critérios de exclusão do estudo SARAH. Assim, o escore pode subestimar o risco dos pacientes selecionado em nossa amostra e dificultar a diferenciação entre os grupos randomizados e não randomizados.

Nosso estudo identificou pacientes com maior risco de cardiototoxicidade monitorando aumentos na hs-cTnI acima do percentil 99 após cada sessão de antraciclina. Evidências indicam que, frequentemente, os níveis de troponina cardíaca aumentam imediatamente após a exposição à antraciclina,<sup>53,54</sup> e o percentil 99 é usado, atualmente, como ponto de corte para definir lesão miocárdica na prática clínica,<sup>16</sup> em conformidade com nosso protocolo. O estudo PROACT também encontrou altas taxas de positivação de troponina devido ao tratamento com antraciclinas, frequentemente após algumas sessões (efeito cumulativo da cardiotoxicidade)<sup>55</sup>. Cardinale et al. demonstrou que o aumento de troponina após uso de antraciclina é um forte preditor de declínio da FEVE e da ocorrência de eventos adversos nos meses subsequentes. Por outro lado, a manutenção de níveis de troponina normais após exposição à antraciclina apresenta alto valor preditivo negativo para o desenvolvimento de cardiotoxicidade.<sup>53,54,56</sup>

Estratégias de cardioproteção guiadas por troponina já foram propostas anteriormente<sup>54,57</sup> e já foram empregadas em dois outros estudos<sup>56,58</sup>. O primeiro estudo demonstrou benefício significativo do enalapril na redução da cardiotoxicidade em populações recebendo altas doses de antraciclina, associadas a alta incidência de eventos cardiovasculares. Esse considerou como parâmetro o maior valor entre várias medidas de hs-cTnI realizadas nos primeiras 72h após ciclo da quimioterapia<sup>56</sup>. Já o segundo estudo, não encontrou benefícios da combinação de carvedilol e candesartana na redução do SLG, FEVE ou incidência de cardiotoxicidade. Apesar desse estudo utilizar hs-cTnI, os pacientes foram randomizados baseados na hs-cTnI medida antes de cada ciclo de quimioterapia de cordo com valores de corte pré-definidos que poderiam ser abaixo do percentil 99<sup>58</sup>. Os protocolos de quimioterapia evoluíram ao longo do tempo com o uso de doses de antraciclina cada vez menores. Em nosso estudo, a dose média de antraciclina utilizada foi menor do que nos outros dois estudos.<sup>56,59</sup> Nossos achados demonstram que a prevenção de cardiotoxicidade subclínica avaliada por SGL, ou a redução da função do VE, é possível mesmo com doses reduzidas de antraciclina. Entretanto, vale destacar que nossa estratégia foi capaz de identificar os pacientes com risco aumentado. Isso pode ser evidenciado pela incidência de cardiotoxicidade subclínica avaliada por SLG no nosso grupo placebo maior em comparação ao previamente reportado em outros trabalhos<sup>58-60</sup> e semelhante ao encontrado no estudo PROACT, o qual randomizou pacientes com HFA-ICOS mais elevado e dose cumulativa de antraciclina mais alta que o nosso

estudo<sup>55</sup>. Esta abordagem nos permitiu excluir indivíduos sem lesão miocárdica induzida por antracíclicos, minimizando assim o tratamento desnecessário em pacientes de baixo risco, que provavelmente não se beneficiariam, além de reduzir custos e o risco de efeitos adversos<sup>54</sup>. Importante ressaltar também que a detecção precoce de cardiototoxicidade subclínica permite que uma intervenção seja prontamente iniciada com potencial de prevenir o desenvolvimento de alterações estruturais que podem culminar em IC.<sup>61</sup>

No que tange às intervenções terapêuticas, o estudo SARAH foi um dos primeiros a avaliar o uso de sacubitril-valsartana como estratégia preventiva contra a cardiototoxicidade. Nossos resultados estão alinhados com um estudo randomizado, aberto, com um grupo de intervenção pequeno, no qual doses baixas de sacubitril-valsartana reduziu a cardiotoxicidade, mitigaram o declínio do SLG e demonstraram boa tolerabilidade sem afetar os biomarcadores<sup>62</sup>. Tanto os estudos PRADA II quanto SARAH mostraram alguns benefícios na atenuação da redução da SLG. No entanto, o estudo PRADA II não encontrou uma redução significativa na diminuição FEVE avaliada por RMC ou em subgrupos (HER2-positivo ou troponina elevada), embora o sacubitril-valsartana tenha atenuado o aumento dos biomarcadores. Por outro lado, o estudo SARAH demonstrou uma redução na diminuição da FEVE avaliada por RMC em pacientes com hs-cTnI elevada, mas não foram observados efeitos significativos nos biomarcadores<sup>63</sup>. Uma hipótese para explicar essa diferença é que, no estudo SARAH, os pacientes já tinham sido estratificados com hs-cTnI elevada, indicando um risco maior de cardiotoxicidade, o que pode ter potencializado os benefícios observados na GLS e na LVEF. Outros estudos documentaram o valor de sacubitril-valsartana em pacientes com IC manifesta por cardiotoxicidade<sup>64,65</sup>. Em modelos animais de toxicidade cardíaca induzida por antracíclicos, sacubitril-valsartana reduziu o estresse oxidativo, protegeu contra a disfunção mitocondrial e endotelial, inibiu a inflamação miocárdica, diminuiu a hipertrrofia e a fibrose, além de melhorar o equilíbrio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esses achados sugerem que o sacubitril-valsartana pode oferecer vantagens potenciais em relação à monoterapia com outros bloqueadores do SRAA.<sup>66</sup>

Embora estudos prévios com outros inibidores do SRAA tenham relatado benefícios, tais resultados derivam predominantemente de protocolos de quimioterapia convencionais, que utilizavam doses maiores de antracíclicos. Em contraste, investigações recentes com doses reduzidas destes agentes têm produzido

resultados menos conclusivos no que tange à prevenção da cardiototoxicidade.<sup>67</sup> O estudo OVERCOME demonstrou uma redução modesta no declínio da FEVE com o uso de enalapril e carvedilol, sem redução correspondente na incidência de cardiotoxicidade.<sup>68</sup> Da mesma forma, o estudo PRADA indicou uma atenuação mínima na redução da FEVE com o uso de candesartana, sem diferenças estatisticamente significativas na seguimento de dois anos<sup>69,70</sup>. O estudo CECCY concluiu que o carvedilol não previniu a queda da FEVE, enquanto o estudo CARE falhou em demonstrar benefícios relevantes na preservação da FEVE ou do SLG com a combinação de carvedilol e candesartana.<sup>71</sup> Em conjunto, esses resultados inconsistentes limitam o uso rotineiro dessas estratégias em pacientes submetidos a doses reduzidas de antracílicos.

Um aspecto relevante de nosso estudo foi a utilização do SLG como critério de definição de cardiotoxicidade. O SGL representa uma medida sensível e precoce de disfunção subclínica do VE, sendo considerada um bom indicador de desfechos clínicos.<sup>16,70-73</sup> Uma redução > 15% foi descrita como preditor de declínio da FEVE, com alta especificidade, motivo pelo qual esse valor de corte é recomendado pelas diretrizes na monitorização do SGL durante a terapia do câncer.<sup>16</sup> Sacubitril-valsartana demonstrou reduzir significativamente a incidência de cardiotoxicidade avaliada pelo SGL, apresentando um efeito mais pronunciado no SLG do que os fármacos estudados previamente.<sup>67,69,70,74</sup> O estudo SAFE, que avaliou o uso de ramipril e/ou bisoprolol concomitantemente à terapia com antracílicos, é um dos poucos a reportar achados positivos usando uma definição de cardiotoxicidade que inclui a diminuição do SGL. Importante frisar que esse estudo utilizou um limiar de redução do SLG > 10%, abaixo do limite atualmente recomendado de 15% usado no estudo SARAH. Além disso, o estudo SAFE registrou uma atenuação modesta na redução do SGL com o uso de carvedilol ou terapia combinada (carvedilol mais ramipril), não evidenciando benefício com o uso de ramipril isoladamente.<sup>75</sup>

A incidência de eventos clínicos foi baixa em nosso estudo, refletindo os dados de estudos contemporâneos,<sup>58,69</sup> os quais demonstram que doses reduzidas de antracílicos estão associadas a menores taxas de eventos cardiovasculares.

A estratégia empregada neste estudo mostrou-se segura e bem tolerada. Apesar de uma maior incidência de hipotensão e da maior necessidade de redução de dose no grupo sacubitril-valsartana, poucos pacientes tiveram que interromper a medicação. Notavelmente, 81% dos participantes foram randomizados após a última

sessão do tratamento com antraciclinas, destacando a natureza acumulativa da toxicidade associada a esses agentes. Assim, é possível que a implantação de uma estratégia cardioprotetora após a conclusão da quimioterapia possa aprimorar a tolerabilidade do tratamento.

Os pontos de destaque deste estudo incluem seu desenho randomizado, duplo-cego, realizado em uma coorte contemporânea de pacientes submetidos a doses baixas de antraciclicos. O estudo envolveu pacientes com lesão miocárdica estabelecida, caracterizada por níveis elevados de hs-cTnI, grupo potencialmente mais beneficiado por estratégias cardioprotetoras. Além disso, empregou um protocolo estruturado, prospectivo, com monitoramento avançado, incluindo hs-cTnI, SGL e RMC. Este também é um dos primeiros estudo a avaliar a eficácia clínica do sacubitril-valsartana na prevenção da cardiototoxicidade subclínica.

Contudo, a interpretação dos resultados deve considerar suas limitações, incluindo seu caráter unicêntrico, tamanho limitado da amostra, período de seguimento de seis meses e baixa incidência de eventos, fatores que podem restringir a avaliação completa das implicações clínicas desses achados. Outra limitação foi o desequilíbrio no uso de trastuzumabe entre os grupos placebo e sacubitril–valsartana, com maiores taxas no grupo controle. Essa diferença poderia ter influenciado os desfechos de FEVE, devido aos efeitos cardiotóxicos conhecidos do trastuzumabe. No entanto, a análise de sensibilidade sugere que o status de HER2 não afetou significativamente o desfecho primário. Além disso, análise exploratória do subgrupo de pacientes negativos para HER2 revelou efeitos benéficos persistentes do sacubitril–valsartana sobre o SGL. O pequeno número de pacientes positivos para HER2 limita o poder da análise estatística; no entanto, numericamente, a porcentagem de desfechos primários foi menor neste subgrupo.

Adicionalmente, embora o uso da troponina I cardíaca no estudo CARE<sup>58</sup> não tenha sido um preditor de progressão da cardiotoxicidade, estudos de Cardinale et al.<sup>53,54,56-58</sup> contrariam esses achados e embasam o desenho de nossa pesquisa. Finalmente, embora a definição de uma redução no SGL > 15% como desfecho primário possa ser questionada, ela está alinhada às diretrizes de cardio-oncologia da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2002<sup>16</sup>, que recomenda a utilização desse valor de corte como critério pelo seu elevado poder preditivo das alterações de FEVE. Além disso, o estudo SUCCOUR demonstrou que os grupos guiados por SLG e FEVE apresentaram impactos funcionais similares, sugerindo que o SGL do VE é uma

ferramenta alternativa à FEVE na avaliação da função cardíaca.<sup>76</sup> A determinação de SGL por RMC não foi incluída na pesquisa inicial. Entretanto, é provável que tenha melhorado baseada na avaliação de FEVE por RMC.

## 8. CONCLUSÃO

O estudo SARAH demonstra que a terapia com sacubitril-valsartana reduz significativamente a incidência de disfunção ventricular esquerda, avaliada por SGL, em pacientes com hs-cTnI elevada após o uso de antraciclinas. Nossos achados sugerem que sacubitril-valsartana pode desempenhar um papel na prevenção da progressão da lesão miocárdica causada pela cardiotoxicidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bocchi E, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart.* 2009 Mar;95(3):181-189.
2. Brasil, Ministério da Saúde [Internet]. Sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS). 2009 Jul 10 [cited 2009 Jul 10]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/>.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul-Aug;59(4):225-249.
4. Vincent L, Leedy D, Masri SC, Cheng RK. Cardiovascular Disease and Cancer: Is There Increasing Overlap? *Curr Oncol Rep.* 2019 Jun;21(6):47.
5. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse Cardio-Oncology: Cancer Development in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 11;9(2):e013754.
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart diseases and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014 Feb 25;129(3):e28-e292.
7. Brasil, Ministério da Saúde [Internet]. Sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS). 2017 Jan 13 [cited 2017 Jan 13]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/>.
8. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004 Sep;25(18):1614-9.
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2020 Nov;70(4):313-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
10. Omland T, Heck SL, Gulati G. The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2022 Mar 15;4(1):19-37. doi: 10.1016/j.jaccao.2022.01.101. PMID: 35492815; PMCID: PMC9040117.
11. Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020; [online]. ahead print, PP.0-0.
12. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart.* 2018 Dec;104(12):971-7.

- 13.** Wouters K, Kremer L, Miller T, Herman E, Lipshultz S. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005 Dec;131(5):561-578.
- 14.** Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015 Jun 2;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
- 15.** Gent DG, Rebecca D. The 2022 European Society of Cardiology Cardio oncology Guidelines in Focus. *Eur Cardiol.* 2023;18:e16.
- 16.** 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 (ICOS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361.
- 17.** Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Čeponienė I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Buccicarelli-Ducci C, SchulzMenger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkoy Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020 Sep;22(9):1504-1524. doi: 10.1002/ejhf.1957.
- 18.** Daniela Cardinale & Carlo Maria Cipolla. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: importance of early detection. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(12):1297-1299. DOI: 10.1080/14779072.2016.1239528.
- 19.** Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-220.
- 20.** Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21(18):1502-1513.
- 21.** Singal P, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;339(13):900-905.
- 22.** Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(24):2474-2481.

- 23.** Tsuchida K, Tanabe K. Plasma brain natriuretic peptide concentrations and the risk of cardiovascular events and death in general practice. *J Cardiol.* 2008;52(3):212-223.
- 24.** Cardinale D, Sandri M. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):121-129.
- 25.** Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100(21):1673-1680.
- 26.** Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt A):2751-68.
- 27.** Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007-1018.
- 28.** Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-year results of the SUCCOUR trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2530-2542. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.06.003.
- 29.** Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Murbraech K, Miyazaki S, Shirazi M, Santoro C, GY P, Popescu BA, Kosmala W, Costello B, la Gerche A, Mottram P, Thomas L, Seldrum S, Hristova K, Bansal M, Kurosawa K, Fukuda N, Yamada H, Izumo M, Tajiri K, Sinski M, Vinereanu D, Shkolnik E, Banchs J, Kutty S, Negishi K, Marwick TH. Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 3-year results of the SUCCOUR trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023 Mar;16(3):269-278. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.10.010. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36435732.
- 30.** Marwick TH, Dewar E, Nolan M, Shirazi M, Dias P, Wright L, Fitzgerald B, Kearney L, Srivastava P, Atherton J, Negishi K, Sverdlov AL, Wahi S, Otton J, Selvanayagam J, Thomas L, Thavendiranathan P. Strain surveillance during chemotherapy to improve cardiovascular outcomes: the SUCCOUR-MRI trial. *Eur Heart J.* 2024 Nov 7;45(41):4414-4424. doi: 10.1093/eurheartj/ehae574. PMID: 39217601; PMCID: PMC11542702
- 31.** Cardinale D, Colombo A, Cipolla C. Prevention and treatment of cardiomyopathy and heart failure in patients receiving cancer chemotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2008 Dec;10(6):486-495.
- 32.** Yue T, Cheng H, Lysko P, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Oct;263(1):92-98.

- 33.** Avila MS, Siqueira SRR, Ferreira SMA, Bocchi EA. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019;15(4):267-273. doi:10.14797/mdcj-15-4-267.
- 34.** Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Sep 2;64(9):938-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1167.
- 35.** Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncol.* 2019 Sep;1(1):54-65. doi: 10.1016/j.jaccao.2019.08.006.
- 36.** McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(13):993-1004.
- 37.** Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA.* 2019;322(11):1085–1095. doi:10.1001/jama.2019.12821.
- 38.** Iborra-Egea O, Gálvez-Montón C, Roura S, Perea-Gil I, Prat-Vidal C, Soler-Botija C, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl.* 2017;3:12.
- 39.** Suematsu Y, Miura S, Goto M, et al. LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Heart Fail.* 2016 Apr;18(4):386-93.
- 40.** Sobiborowicz-Sadowska AM, Kamińska K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Neprilysin Inhibition in the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Cancers (Basel).* 2023;15(1).
- 41.** Boutagy NE, Feher A, Pfau D, Liu Z, Guerrera NM, Freeburg LA, et al. Dual angiotensin receptor-neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan attenuates systolic dysfunction in experimental doxorubicin-induced cardiotoxicity. *JACC CardioOncol.* 2020 Dec;2(5):774-787. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.09.007.
- 42.** Gregorietti V, Fernandez TL, Costa D, Chahla EO, Daniele AJ. Use of sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardio-Oncology.* 2020;6(1):24.
- 43.** Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, Chaparro-Muñoz M, Moliner P, Martin-García AC, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020 Apr;7(2):763-7.

- 44.** Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277-314.
- 45.** Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 Mar;24(3):277-313.
- 46.** Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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 Jan;28(1):1-39.e14.
- 47.** Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):19.
- 48.** Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease--the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):78.
- 49.** Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):92.
- 50.** Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):63.

- 51.** Livi L, Barletta G, Martella F, Saieva C, Desideri I, Bacci C, et al. Cardioprotective strategy for patients with nonmetastatic breast cancer who are receiving an anthracycline-based chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7:1544–1549.
- 52.** Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1945–1960.
- 53.** Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:517–522.
- 54.** Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109:2749–2754.
- 55.** Austin D, Maier RH, Akhter N, et al. Preventing Cardiac Damage in Patients Treated for Breast Cancer and Lymphoma: The PROACT Clinical Trial. *JACC CardioOncol.* 2024;6(5):684-696.
- 56.** Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114:2474–2481.
- 57.** Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, Cucchi G, Menatti E, Mangiavacchi M, Cavina R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer.* 2018;94:126–137.
- 58.** Henriksen PA, Hall P, MacPherson IR, Joshi SS, Singh T, Maclean M, Lewis S, Rodriguez A, Fletcher A, Everett RJ, et al. Multicenter, prospective, randomized controlled trial of high-sensitivity cardiac troponin I-guided combination angiotensin receptor blockade and beta-blocker therapy to prevent anthracycline cardiotoxicity: the Cardiac CARE trial. *Circulation.* 2023;148:1680–1690.
- 59.** Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, Byth K, Stuart K, Clarke JL, Thomas L. Left ventricular systolic function in HER2/neu negative breast cancer patients treated with anthracycline chemotherapy: a comparative analysis of left ventricular ejection fraction and myocardial strain imaging over 12 months. *Eur J Cancer.* 2013;49:3396–3403.

- 60.** Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, de Simone G, Trimarco B, De Placido S, Galderisi M. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:930–936.
- 61.** Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M, Sandri MT, Cipolla CM. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17:245–256.
- 62.** Hsu YL, Lee CH, Chung WP, Lee WH, Lee KT, Tsai JH, et al. Primary cardioprotective effect of sacubitril/valsartan in breast cancer patients receiving adjuvant therapy. *Eur J Heart Fail*. Published online July 10, 2025. doi:10.1002/ejhf.3758.
- 63.** Omland T, Heck SL, Holte E, Mecinaj Lilleaasen A, Gynnild MN, Fagerland MW, Vinje-Jakobsen V, Næs AL, Blix ES, Larsen AI, Geisler J, Gulati G, Wethal T. Sacubitril-Valsartan and Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy: The PRADA II Randomized Clinical Trial. *Circulation*. Published online August 29, 2025. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.125.076616.
- 64.** Martín-Garcia A, López-Fernández T, Mitroi C, Chaparro-Muñoz M, Moliner P, Martín-Garcia AC, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7:763–767.
- 65.** Gregorietti V, Fernandez TL, Costa D, Chahla EO, Daniele AJ. Use of sacubitril/valsartan in patients with cardiotoxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardio-Oncology*. 2020;6:24.
- 66.** Sobiborowicz-Sadowska AM, Kamińska K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Neprilysin inhibition in the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancers (Basel)*. 2023;15:312.
- 67.** Sobczuk P, Czerwińska M, Kleibert M, Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system—from molecular mechanisms to therapeutic applications. *Heart Fail Rev*. 2022;27:295–319.
- 68.** Bosch X, Rovira M, Sitges M, Dómenech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355–2362.
- 69.** Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37:1671–1680.
- 70.** Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): extended follow-up of a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431–2440.

- 71.** Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2281–2290.
- 72.** 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:911–939.
- 73.** Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, Thavendiranathan P. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4:1007–1018.
- 74.** Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessì M, Madeddu C, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J.* 2010;160:487.e1–7.
- 75.** Livi L, Barletta G, Martella F, Saieva C, Desideri I, Bacci C, et al. Cardioprotective strategy for patients with nonmetastatic breast cancer who are receiving an anthracycline-based chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7:1544–1549.
- 76.** Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Murbraech K, Miyazaki S, et al. Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 3-year results of the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16:269–278.

## ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

**“ESTUDO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO E CONTROLADO SOBRE O EFEITO DE SACUBITRIL/VALSARTANA NA PREVENÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES DE ALTO RISCO SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA COM ANTRACICLINAS”**

### **Informações aos participantes**

O Sr (a) está sendo convidado(a) para participar voluntariamente do estudo acima citado. Antes de concordar em participar, é importante que entenda os objetivos deste estudo, bem como das possibilidades de riscos e benefícios, e esclareça todas as suas dúvidas. Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) Sr(a), ou seu familiar, e o pesquisador, assinem duas vias deste documento. A decisão de fazer parte do estudo é **voluntária** e o(a) senhor(a), pode recusar ou retirar-se do estudo a qualquer momento sem nenhum tipo de consequência para o seu tratamento.

### **Quais os objetivos deste estudo?**

O objetivo dessa pesquisa é avaliar se um medicamento chamado Sacubitril/Valsartana é capaz de prevenir alterações no coração com aumento de tamanho e perda de força, causadas pelo efeito da quimioterapia.

### **Quem serão os participantes do estudo e qual é a duração de minha participação?**

Serão convidados para participar do estudo pessoas com câncer que farão quimioterapia com um tipo de remédio chamado antraciclinas. A sua participação no estudo vai durar 06 meses.

### **Procedimentos realizados nesta pesquisa**

O Sr (a) precisará realizar exames durante a pesquisa. Esses exames são: coleta de amostras de sangue, realização de ecocardiograma e ressonância do coração. Os exames de sangue serão coletados com uma agulha da veia do antebraço. Eles servem para avaliar se o coração está liberando substâncias que indicam dano/sofrimento do músculo cardíaco. As amostras de sangue serão analisadas no laboratório do Hospital Erasto Gaertner. O ecocardiograma é realizado passando um gel sobre o peito usando o aparelho de ultrassom. A ressonância é realizada entrando dentro de um tubo por cerca de 20 minutos que captura as imagens. O aparelho não encosta no Sr (a). Durante o exame será necessário injetar uma substância (contraste – gadolíneo) na veia do antebraço. As ressonâncias nucleares magnéticas de coração serão realizadas no Hospital Instituto de Neurologia de Curitiba (INC) e o custo do seu será pago pelos pesquisadores. O ecocardiograma e a ressonância servem para avaliar o tamanho e o funcionamento do coração.

O estudo terá as seguintes etapas, visitas e procedimentos:

- 1) **ETAPA 01 – Triagem:** Será realizada a VISITA 01. Nessa visita avaliaremos se o Sr (a) é um candidato a pesquisa de acordo com alguns critérios e se o Sr (a) deseja participar do estudo. Serão necessárias a realização de exames de sangue iniciais. Se o Sr(a) for incluído na pesquisa será necessário realizar um exame de sangue chamado troponina no dia de cada sessão de quimioterapia.
- 2) **ETAPA 02 – Tratamento:** Se a sua troponina (exame de sangue) estiver alterada, o Sr(a) será incluído na fase de tratamento da doença e será realizada a VISITA 02. Nessa visita os participantes serão randomizados em 02 grupos de forma aleatória, por um programa de computador, para usar o remédio Sacubitril/Valsartana ou placebo de modo duplo-cego.

- **Randomizado** significa que você será escolhido ao acaso (como jogar uma moeda) para um grupo de tratamento com Sacubitril/Valsartana ou com placebo. Existe 50% de chance de cair em cada grupo. Isso ajuda a garantir que os medicamentos sejam escolhidos de maneira justa e que a comparação dos resultados dos medicamentos seja a mais precisa possível.

- **Placebo** é um comprimido que tem a mesma aparência que o medicamento do estudo, mas não contém nenhuma medicação ativa nele. O uso de um placebo ajuda a descobrir se o medicamento do estudo funciona.

- **Duplo cego** significa que você, seu pesquisador e qualquer pessoa da equipe do estudo não saberão qual medicamento (Sacubitril/Valsartana ou placebo) você estará tomando. O Sr(a)

não saberá em qual grupo está durante os 6 meses do estudo para que não haja interferência no resultado. Após isso, o poderá ter conhecimento dessa informação. No caso de ocorrer uma emergência, vocês terão acesso a essa informação. Se você precisar saber essa informação antes que todos os participantes tenham concluído a pesquisa, converse com o pesquisador. Você terá acesso a essa informação, mas depois que ela for revelada, você não poderá continuar participando do estudo."

Nessa VISITA 02 serão realizados exames de sangue e serão agendados ecocardiograma e ressonância nuclear magnética de coração que deverão ser realizados antes de começar a medicação.

Após 10 dias acontecerá a VSITA 03 e após mais 10 dias a VISITA 04. Nessas visitas, a dose do medicamento ou do placebo poderá ser aumentada nas de acordo com a sua tolerância. Serão realizados exames de sangue em cada visita.

A cada consulta o Sr(a) receberá um frasco com a medicação para tomada até a próxima consulta. Não é necessário trazer o frasco antigo e vazio nas consultas.

Se o Sr (a) cair no grupo placebo seguiremos exatamente da mesma maneira que se caísse no grupo do medicamento, com a mesma rotina de consultas e exames.

O placebo e o medicamento Sacubitril/Valsartana são comprimidos que devem ser tomados 1 unidade de 12/12 horas (2 vezes ao dia). Devem ser conservados em local fresco e arejado, na temperatura ambiente e longe do sol.

- 3) **ETAPA 03 – Seguimento:** nesta fase o Sr (a) realizará mais uma consulta médica (VISITA 05) quando acabar a sua quimioterapia. Nessa visita serão realizados exames de sangue e ecocardiograma. Ao completar 06 meses de tratamento com a medicação ou placebo o Sr (a) realizará novamente uma consulta médica (VISITA 06) que marca o final do estudo. Nessa visita serão realizados exames de sangue, e agendados ecocardiograma e uma ressonância nuclear magnética de coração.

### **Riscos e inconveniências**

A coleta de sangue pode gerar um pouco de dor no local da picada da agulha e um hematoma (mancha roxa) no local. O exame do ecocardiograma não dói e não traz nenhum risco à sua saúde. A máquina da ressonância pode causar um pouco de barulho durante o exame, mas o Sr (a) usarão um protetor de ouvidos. A injeção do contraste durante o exame pode causar um pouco de dor no braço (pela picada da agulha) e um hematoma (mancha roxa). O contrate não é tóxico para o rim. O exame não dói e não tem radiação.

O uso do medicamento em teste (Sacubitril/Valsartana) pode trazer problemas. O efeito adverso esperado mais comum é a queda da pressão arterial. Pode ocorrer também aumento da creatinina (piora da função do rim) e aumento do potássio no sangue. Mais raramente pode acontecer tontura, diarréia e coceira. Esses efeitos são reversíveis e serão avaliados e monitorizados frequentemente.

O Sr (a) realizará exames de sangue e consultas periódico para monitorizar qualquer tipo de efeito colateral decorrente do uso da medicação. Também haverá um telefone pelo qual o Sr (a) terá acesso aos pesquisadores para esclarecimento de dúvidas e para comunicar qualquer tipo de efeito para que possa ser avaliado o mais rápido possível. Eventuais efeitos adversos pelo uso da medicação poderão ser revertidos com a redução da dose ou suspensão do uso da medicação.

A qualquer momento o Sr (a) terá acesso a todas as informações obtidas a seu respeito no estudo ou a respeito dos resultados gerais do estudo. A desistência em participar desse estudo e/ou término do estudo não afetará em nada a assistência médica oferecida ao Sr (a).

### **Garantia de confidencialidade**

Este projeto foi avaliado e está sendo acompanhado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deste hospital para garantir que os direitos e bem-estar sejam protegidos. Toda a informação médica coletada para esta pesquisa será sigilosa e somente a equipe do estudo terá acesso, para evitar quebra de confidencialidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes, não sendo divulgado a identificação de nenhum participante.

Em nenhum momento, o seu nome, ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer pessoa que não seja da equipe do estudo. **As informações serão confidenciais e utilizadas somente para fins desta pesquisa.**

Somente os pesquisadores poderão ter acesso às informações como documentos, resultados de exames, dados pessoais. Essas informações ficarão arquivadas em locais seguros e protegidos por senhas e chaves.

Os resultados do estudo serão divulgados, para fins acadêmicos e científicos, sem a identificação de nenhum dado que revele a identidade do Sr(a).

O estudo poderá ser interrompido, mediante autorização do CEP e/ou CONEP, ou quando for necessário, para manter a segurança dos participantes. Nesse caso, o Sr(a) será informado e continuará sendo acompanhado e tratado pelo tempo que for necessário.

#### **Benefício da sua participação no estudo**

Ao participar da pesquisa, o Sr(a) estará ajudando a avaliar se esse novo remédio é capaz de proteger o coração de efeitos negativos da quimioterapia. Se esse resultado for positivo, poderá beneficiar o Sr(a) reduzindo a chance de ter o coração aumentado ou mais fraco pela quimioterapia. Essa descoberta poderá beneficiar muitas pessoas.

#### **Quais são minhas responsabilidades ou de meu familiar?**

É sua responsabilidade realizar os exames nas datas certas conforme indicado pela equipe de pesquisadores, bem como comparecer às consultas, tomar o remédio conforme prescrito e notificar a equipe de qualquer efeito colateral que possa ocorrer.

#### **Direitos do participante, Indenização e Ressarcimento**

O Sr (a) tem o direito de receber informações sobre os resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

A sua participação não terá nenhum custo proveniente deste estudo, com transporte ou alimentação, assim como também não receberá pagamento pela sua participação.

O Sr(a) não precisará abrir mão a quaisquer de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento, incluindo o direito de pedir indenização ao hospital por eventuais danos resultantes da participação no estudo.

#### **Garantia de esclarecimento**

O Sr (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa em qualquer momento para esclarecer qualquer dúvida relacionada ao estudo todos os dias e a qualquer hora. O contato deve ser com a Dra. Marcely Gimenes Bonatto pelo telefone 41 99946-2729.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), que é um grupo de pessoas (um colegiado) que tem a função de aprovar os estudos envolvendo seres humanos, e zelar pela proteção dos participantes de pesquisa. Para qualquer dúvida geral e/ou relacionada a seus direitos como participante, indicar que o participante deve entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner no telefone 41 3361-5271/ e-mail cep@erastogaertner.com.br, ou no endereço: Rua Dr Ovande do Amaral, 201 – Curitiba/PR.

#### **Declaração de consentimento e assinatura**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**ESTUDO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO E CONTROLADO SOBRE O EFEITO DE SACUBITRIL/VALSARTANA NA PREVENÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES DE ALTO RISCO SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA COM ANTRACICLINAS**”

Eu discuti com a equipe do estudo sobre a minha decisão em participar, ou meu familiar participar, dessa pesquisa. Ficaram claros quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação, ou a de meu familiar, é isenta de despesas e que tenho, ou meu familiar tem, garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordei voluntariamente em participar, ou do meu familiar participar, deste estudo e poderei, ou meu familiar poderá retirar o consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu ou meu familiar possa ter adquirido, ou no atendimento neste Serviço.

Nome completo do participante da pesquisa

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Assinatura do participante da pesquisa

Nome completo e legível do pesquisador responsável pela aplicação do TCLE

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável pela aplicação do TCLE

Nome completo do representante legal ou da testemunha imparcial

(analfabetos ou portadores de deficiência auditiva, visual ou com incapacidade de consentir)

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Assinatura do representante legal ou da testemunha imparcial

## APÊNDICE – CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES NÃO RANDOMIZADOS

<b>Variable</b>	<b>Total (N = 56)</b>
Idade, anos	$48 \pm 14.8$
Sexo feminino, n (%)	44 (78.6)
Neoplasia	
Câncer de mama, n (%)	31 (55.4)
Leucemia, n (%)	3 (5.4)
Linfoma, n (%)	14 (24.9)
Sarcoma, n (%)	8 (14.3)
Comorbidades	
Hipertensão, n (%)	13 (23.2)
Diabetes mellitus, n (%)	6 (10.7)
Hipercolesterolemia, n (%)	2 (3.6)
Tabagismo, n (%)	5 (8.9)
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	$27.5 \pm 5.1$
Pressão arterial sistólica, mmHg	125.4 (110; 130)
Pressão arterial diastólica, mmHg	80 76.7 (70; 83)
Frequência cardíaca, beats/min	$81.5 \pm 12$
Creatinina sérica, mg/dL	0.8 (0.7; 0.9)
Potássio sérico, mmol/L	$4.5 \pm 0.5$
Dose cumulativa de antraciclina (doxorrubicina equivalente) mg/m <sup>2</sup>	227.1 (189.6; 260)
Trastuzumabe, n (%)	2 (6.5)
Radioterapia, n (%)	10 (17.9)
HFA-ICOS Risk Score	
Baixo, n (%)	43 (76.8)
Moderado, n (%)	12 (21.4)
Alto, n (%)	1 (1.8)

Valores são apresentados como média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou número (percentual).