

## Uso da Rigidez Arterial para Monitoramento Precoce de Eventos Adversos Cardiovasculares por Antracíclicos em Pacientes com Câncer de Mama. Um Estudo Piloto

*Arterial Stiffness Use for Early Monitoring of Cardiovascular Adverse Events due to Anthracycline Chemotherapy in Breast Cancer Patients. A Pilot Study*

Cláudio Antônio de Souza,<sup>1,2</sup> Ricardo Simões,<sup>1,2,3</sup> Karina Braga Gomes Borges,<sup>3</sup> Angélica Navarro de Oliveira,<sup>1</sup> Juliana Barroso Zogeib,<sup>1</sup> Bruno Alves,<sup>1</sup> Marcus Vinicius Bolívar Malachias,<sup>1</sup> Ana Paula Drummond-Lage,<sup>1</sup> Bruno Almeida Rezende<sup>1,3</sup>

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,<sup>1</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Alberto Cavalcanti,<sup>2</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),<sup>3</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O tratamento quimioterápico com doxorubicina e ciclofosfamida, apesar de eficiente no combate ao câncer de mama, está associado a complicações cardiovasculares. Trabalhos recentes identificam métodos que possam detectar alterações cardiológicas e vasculares precocemente, visando a uma estratégia para diminuição na incidência de comorbidades cardiovasculares.

**Objetivo:** Avaliar o papel da medida da rigidez arterial no acompanhamento da ocorrência de eventos adversos cardiovasculares induzidos por doxorubicina e ciclofosfamida em pacientes com câncer de mama.

**Métodos:** Estudo longitudinal prospectivo realizado com 24 pacientes com câncer de mama em tratamento com doxorubicina e ciclofosfamida. As pacientes foram submetidas à avaliação indireta da rigidez arterial, por mensuração não invasiva de parâmetros hemodinâmicos, como a velocidade de onda de pulso, pelo equipamento Mobil-O-Graph® 24H PWA em três diferentes momentos do tratamento quimioterápico (pré-quimioterapia, após o primeiro e após o quarto ciclos). Foi avaliada também a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ecoDopplercardiograma (pré-quimioterapia e após o quarto ciclo quimioterápico). Os valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados significativos.

**Resultados:** As pacientes apresentaram média de idade de  $52,33 \pm 8,85$  anos e índice de massa corporal de  $31 \pm 5,87$  kg/m<sup>2</sup>. Não houve diferença significativa entre os parâmetros hemodinâmicos avaliados pelo método oscilométrico ou na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, nos diferentes períodos avaliados.

**Conclusão:** As avaliações de rigidez arterial por oscilometria e medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo por ecoDopplercardiograma mostraram equivalência nos valores encontrados, sugerindo que o método de avaliação da rigidez arterial estudado possa ser utilizado como mais um marcador para eventos adversos cardiovasculares associados aos medicamentos quimioterápicos baseados em doxorubicina. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):721-728)

**Palavras-chave:** Neoplasias da Mama; Rigidez Vascular; Volume Sistólico/efeitos de fármacos; Cardiotoxicidade; Doxorubicina/efeitos adversos; Ciclofosfamida/efeitos adversos.

### Abstract

**Background:** Chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, although efficient for treating breast cancer, is associated with cardiovascular complications. Recent studies seek to identify methods that can early detect cardiological and vascular changes as a strategy to decrease the incidence of cardiovascular comorbidities.

**Objective:** To evaluate the role of arterial stiffness measurement in the monitoring of doxorubicin and cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in breast cancer patients.

**Methods:** Prospective longitudinal study in 24 breast cancer patients undergoing treatment with doxorubicin and cyclophosphamide. Patients underwent an indirect evaluation of arterial stiffness through non-invasive measurement of hemodynamic parameters such as pulse wave velocity with the Mobil-O-Graph® 24H PWA device at three different times of the chemotherapy treatment (pre-chemotherapy, after the first and the fourth cycle). The left ventricular ejection fraction was also evaluated by Doppler echocardiography (pre-chemotherapy and after the fourth chemotherapy cycle). Data were considered significant when  $p \leq 0.05$ .

**Results:** Patients had a mean age of  $52.33 \pm 8.85$  years and body mass index of  $31 \pm 5.87$  kg/m<sup>2</sup>. There was no significant difference between the hemodynamic parameters evaluated by the oscillometric method or in the left ventricular ejection fraction in the different evaluated periods.

**Conclusion:** Evaluations of arterial stiffness by oscillometry and measurement of left ventricular ejection fraction by Doppler echocardiography showed equivalence in the values found, suggesting that the evaluation method of arterial stiffness studied could be used as a marker for cardiovascular adverse events associated with doxorubicin-based chemotherapy drugs. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(5):721-728)

**Keywords:** Breast Neoplasms; Vascular Stiffness; Stroke Volume/drug effects; Cardiotoxicity; Doxorubicin/adverse effects; Cyclophosphamide/adverse effects.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Bruno Almeida Rezende •

Rua Clementino Viana Dotti, 162 apto 802. CEP 30575-139, Buritis, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: bruno.rezende@cienciasmedicasmg.edu.br, brunorezende01@yahoo.com.br

Artigo recebido em 20/02/2018, revisado em 08/05/2018, aceito em 23/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180168

## Introdução

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, depois do câncer de pele não melanoma, responsável por, aproximadamente, 25% de novos casos a cada ano.<sup>1</sup> Os avanços na terapêutica oncológica resultaram tanto na melhora da qualidade de vida, quanto no aumento da sobrevida dos pacientes com câncer.<sup>2</sup> No entanto, a despeito da evolução no tratamento farmacológico das diferentes neoplasias, vários trabalhos têm apontado aumento significativo na ocorrência de eventos adversos cardiovasculares, sobretudo a disfunção miocárdica em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico com drogas cardiotoxícas, como do grupo das antraciclínicas e, em menor grau, a ciclofosfamida.<sup>3-5</sup> Esquemas quimioterápicos que utilizam doxorubicina e ciclofosfamida são os mais empregados atualmente no tratamento do câncer de mama no Brasil.<sup>6</sup> Já é estabelecido o potencial cardiotoxíco destas drogas, que é avaliado principalmente por ecoDopplercardiograma em trabalhos que mostram aumento na incidência de Insuficiência Cardíaca (IC) em pacientes que receberam estes medicamentos.<sup>7</sup>

A identificação precoce do aparecimento de alterações cardiovasculares em pacientes durante o tratamento quimioterápico com fármacos considerados cardiotoxícos poderia adequar o tratamento do câncer, no sentido da adoção de medidas preventivas, substitutivas ou de sua interrupção, com o objetivo de minimizar eventos adversos cardiovasculares causados por estes agentes.<sup>7,8</sup>

A Rigidez Arterial (RA) caracteriza-se pela redução das propriedades elásticas das artérias devido a alterações estruturais ou funcionais intrínsecas.<sup>9</sup> O envelhecimento é um fator evolutivo normal para o enrijecimento vascular e que pode ser acelerado por fatores diversos, como diabetes e hipertensão.<sup>10</sup>

Vários estudos têm relacionado o aumento na RA com a progressão de doenças cardiovasculares.<sup>3,5,11</sup> O aumento precoce na RA pode ser estimado principalmente por meio da avaliação da Velocidade de Onda de Pulso (VOP) obtida por métodos de imagem ou hemodinâmicos indiretos.<sup>3,12,13</sup>

Uma vez que alterações cardiovasculares são observadas em alguns pacientes sob o uso de doxorubicina, e a medida de RA possibilita detectar o início e a progressão da doença cardiovascular, este estudo se justifica no sentido que objetiva estimar a RA, a partir da mensuração da VOP, por avaliação oscilométrica da artéria braquial, em pacientes com câncer de mama em fases iniciais do tratamento quimioterápico com doxorubicina combinado com ciclofosfamida (esquema AC). Além disso, propõe verificar se há correlação da RA com os valores da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), condição alterada nos pacientes com cardiotoxicidade, devido ao quimioterápico.

## Métodos

Trata-se de estudo prospectivo e longitudinal com amostra de conveniência. Foram acompanhadas 24 mulheres com idade acima de 18 anos, portadoras de câncer de mama e indicação de, pelo menos, quatro ciclos (a cada 3 semanas) de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante baseada no esquema AC (nas doses de 75 mg/m<sup>2</sup> para doxorubicina

e 600 mg/m<sup>2</sup> para ciclofosfamida em cada um dos ciclos, perfazendose total de 300 mg/m<sup>2</sup> e 2.400 mg/m<sup>2</sup> para a doxorubicina e ciclofosfamida, respectivamente). O recrutamento foi feito em um Ambulatório de Oncologia de uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia pública de Belo Horizonte (MG), no período de julho de 2016 e dezembro de 2017.

Foram excluídas gestantes e lactantes; pacientes com história prévia de quimioterapia ou radioterapia; avaliação pré-quimioterapia mostrando função sistólica ventricular esquerda anormal (FEVE < 50%) avaliada por ecoDopplercardiograma; história de/ou doença cardíaca ativa; disfunção hepática ou renal moderada à grave; doenças cérebro-degenerativas que requeressem ação de cuidadores; e aquelas em uso de outros quimioterápicos que não fosse o esquema AC no tratamento do câncer de mama.

A randomização deu-se em regime ambulatorial, em avaliação clínica por cardiologista com experiência na área. A seguir, as pacientes foram submetidas a estudo ecocardiográfico, de acordo com a metodologia proposta por Campos-Filho et al.,<sup>14</sup> para avaliação de parâmetros cardíacos que pudessem contraindicar a participação no estudo e também para acompanhamento da função cardíaca em diferentes tempos do tratamento quimioterápico, como sugerido pelas diretrizes atuais.<sup>5,7</sup> Após estes procedimentos, as pacientes eram encaminhadas para a quimioterapia com doxorubicina e ciclofosfamida, no mesmo hospital.

A medida da RA, em artéria braquial, foi realizada por meio do equipamento não invasivo Mobil-O-Graph® 24h PWA (I.E.M, Alemanha), por meio de aferição oscilométrica no membro superior. O equipamento possui um dispositivo para a medição da Pressão Arterial (PA) e fornece medidas de VOP, pressão sistólica e diastólicas centrais, e *augmentation index*, que são utilizadas como estimativa da RA. Este aparelho foi devidamente validado para uso em pesquisa científica pela *European Society of Hypertension*.<sup>13</sup> As medidas foram feitas no membro superior contralateral ao lado acometido pelo tumor, procurando excluir a influência de cirurgia de esvaziamento axilar e o consequente linfedema. Após a medida do perímetro do membro e a escolha do manguito adequado, o aparelho foi posicionado de maneira semelhante aos procedimentos definidos por diretrizes das sociedades de cardiologia.<sup>7</sup> O Mobil-O-Graph® 24h PWA é capaz de oferecer uma série de resultados úteis da condição cardiovascular da paciente avaliada, pois as medidas de PA e VOP são correlacionadas com os dados de peso, altura e idade previamente fornecidos pelo programa do aparelho (*software HMS Client-Server data management*).

A cronologia do acompanhamento foi feita com medições dos parâmetros hemodinâmicos pelo Mobil-O-Graph® 24H PWA em três momentos distintos: (1) pré-QT, prévio à quimioterapia, quando as medições dos parâmetros hemodinâmicos por método oscilométrico foram feitas 15 minutos antes do início da infusão dos quimioterápicos; (2) pós-1QT, medida até 30 minutos após a administração por infusão Intravenosa (IV) do primeiro ciclo do esquema AC; houve uma variação na infusão do quimioterápico de 45 a 90 minutos; e (3) pós-4QT, medida até 30 minutos após

a infusão IV do quarto ciclo do esquema AC; o intervalo de tempo desde o início da quimioterapia e seu término foi de 80 a 90 dias.

Após 1 semana do quarto ciclo quimioterápico, a paciente foi submetida a uma nova avaliação clínico-cardiológica e a estudo ecocardiográfico, para análise da FEVE e para comparação com o valor antes do primeiro ciclo.

Os resultados de todas as variáveis que o aparelho Mobil-O-Graph® 24H PWA fornece foram tabulados e submetidos a tratamento estatístico entre as três medidas das pacientes estudadas.

O protocolo deste estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinque, tendo sido liberado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, e todos os pacientes avaliados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### Análise estatística

As variáveis foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e apresentadas como média  $\pm$  Desvio Padrão (DP), em caso de normalidade, ou como mediana (Distância Interquartilica – DI –), que é a diferença entre o terceiro e o primeiro quartis). Variáveis categóricas foram expressas em frequência. As três medições fornecidas pelo aparelho foram expressas como média  $\pm$  DP. Na comparação entre os três momentos (pré-quimioterapia, logo após o primeiro ciclo de quimioterapia e após o quarto ciclo), adotou-se a análise de variância para medidas repetidas, sob a verificação de esfericidade, ou teste de Friedman. A comparação das medidas entre dois momentos foi realizada pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas, inclusive na análise *post hoc*. A análise foi desenvolvida no programa gratuito R versão 3.3.2, tendo sido adotado nível de significância de 5%.

### Resultados

A amostra foi composta por 24 mulheres, com média de idade de  $52,33 \pm 8,85$  anos e Índice de Massa Corporal (IMC) médio de  $31 \pm 5,87$  kg/m<sup>2</sup>. Cerca de 16,7% das mulheres eram etilistas, e 20,8% eram tabagistas. Mais da metade delas (58,3%) apresentava hipertensão arterial, enquanto 12,5% tinham diabetes melito tipo 2 (Tabela 1).

Os valores medianos de FEVE obtidos por ecoDopplercardiograma transtorácico antes e após o quarto

ciclo de quimioterapia foram  $67,8\% \pm 3\%$  e  $66,0\% \pm 3\%$ , respectivamente, e não mostraram diferença significativa entre os dois tempos (Figura 1). Também não observamos diferenças nas variáveis hemodinâmicas entre os três períodos analisados (pré-QT, pós-1QT e pós-4QT – todos com  $p > 0,05$ ), em relação aos parâmetros PA sistólica e diastólica periféricas e centrais, PA média, pressão de pulso, frequência cardíaca, amplificação da pressão de pulso, volume sistólico, débito cardíaco, resistência vascular total, índice cardíaco, pressão de aumentação, coeficiente de reflexão e *augmentation index* (Tabela 2). A VOP, variável que mais se correlacionou à rigidez arterial, também não mostrou diferença estatística significativa entre os três períodos analisados, com  $p = 0,507$  (Figura 2).

### Discussão

Desde a década de 1970, sabe-se que o tratamento quimioterápico com doxorrubicina está relacionado a um aumento na prevalência de IC.<sup>15-17</sup> Em menor grau, mas usada em altas doses, a ciclofosfamida também tem se mostrado tóxica para o sistema cardiovascular.<sup>18</sup> Atualmente, as principais diretrizes para o tratamento quimioterápico dos tipos de câncer mais prevalentes, sobretudo o câncer de mama, recomendam o uso combinado destes agentes.<sup>19,20</sup> Vários estudos têm mostrado um grande aumento na incidência de alterações cardiovasculares que se seguem ao tratamento quimioterápico do câncer. Muitas vezes, tais alterações só são clinicamente observadas meses ou anos após o uso destes medicamentos.<sup>2,8,12</sup>

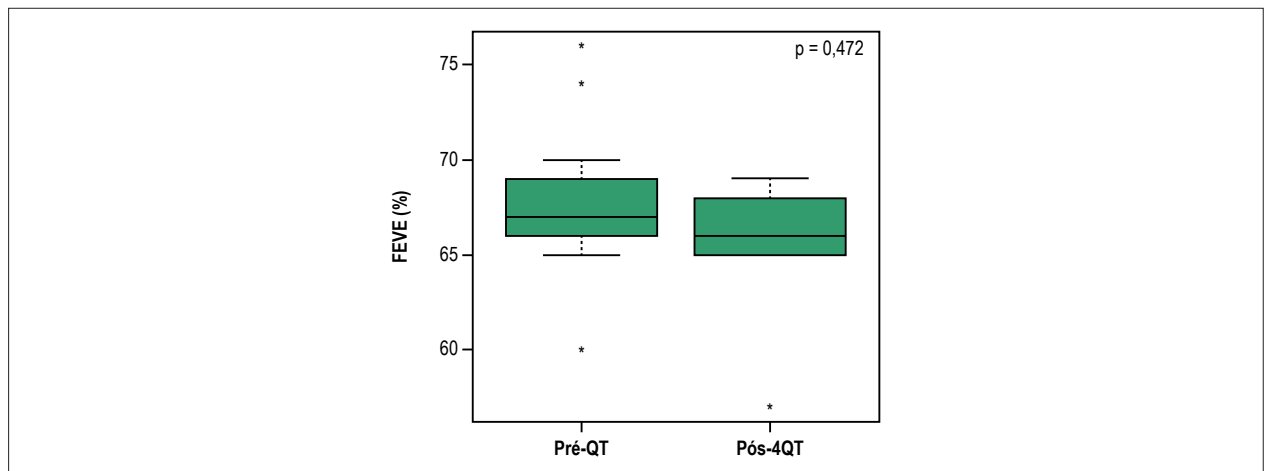
O protocolo para adjuvância e neoadjuvância para o tratamento do câncer de mama da instituição onde se realizou a pesquisa é baseado no esquema com doxorrubicina e ciclofosfamida. O uso de outros esquemas com taxanos e 5-fluoruracil pode ser aplicado na adjuvância e na neoadjuvância; no nosso estudo, optamos por não incluir as pacientes em uso destes medicamentos, visto que a incidência de IC é menor quando comparada aos antracíclicos (5% a 35% dos casos vs. 2% a 10%).<sup>6,7</sup> Também o número de pacientes em uso de 5-fluorouracil-doxorrubicina-ciclofosfamida ou 5-fluorouracil-epirrubina-ciclofosfamida na instituição é menor quando comparado ao esquema AC. Como a incidência de toxicidade cardiovascular com o uso do exclusivo de trastuzumabe é baixa, nos estudos clínicos prospectivos, com variação de 1% a 4%, comumente reversível se detectada precocemente e com boa resposta ao tratamento clínico, optamos por excluir as pacientes em seu uso.<sup>21,22</sup>

Segundo os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças oncológicas constituem, na atualidade, a segunda maior causa de mortes no mundo.<sup>23</sup> Os contínuos desenvolvimentos terapêuticos das últimas décadas permitiram aumento da sobrevida destes doentes. Os efeitos adversos causados pelos quimioterápicos, principalmente na área cardiovascular, passaram a constituir importante causa de morbimortalidade desta população. Estima-se que a taxa de mortalidade entre os doentes oncológicos que desenvolvem algum evento cardiovascular seja elevada, com valores superiores a 60% quando avaliados dentro de 2 anos. Com isso, a doença cardiovascular tornou-se uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os sobreviventes de câncer.<sup>24,25</sup>

**Tabela 1 – Características das pacientes avaliadas na amostra**

Variáveis	n = 24
Idade, anos	52,33 $\pm$ 8,85
IMC, kg/m <sup>2</sup>	31 $\pm$ 5,87
Tabagismo	5 (20,8)
Etilismo	4 (16,7)
Diabetes melito	3 (12,5)
Hipertensão arterial	14 (58,3)

Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão ou n (%). IMC: índice de massa corporal.



**Figura 1** – Valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) medidos por ecoDopplercardiograma transtorácico em pacientes com câncer de mama antes (pré-QT) e após o quarto ciclo de quimioterapia (pós-4QT) no esquema de tratamento quimioterápico com doxorubicina combinado com ciclofosfamida. Valores de *p* referem-se ao teste de Wilcoxon.

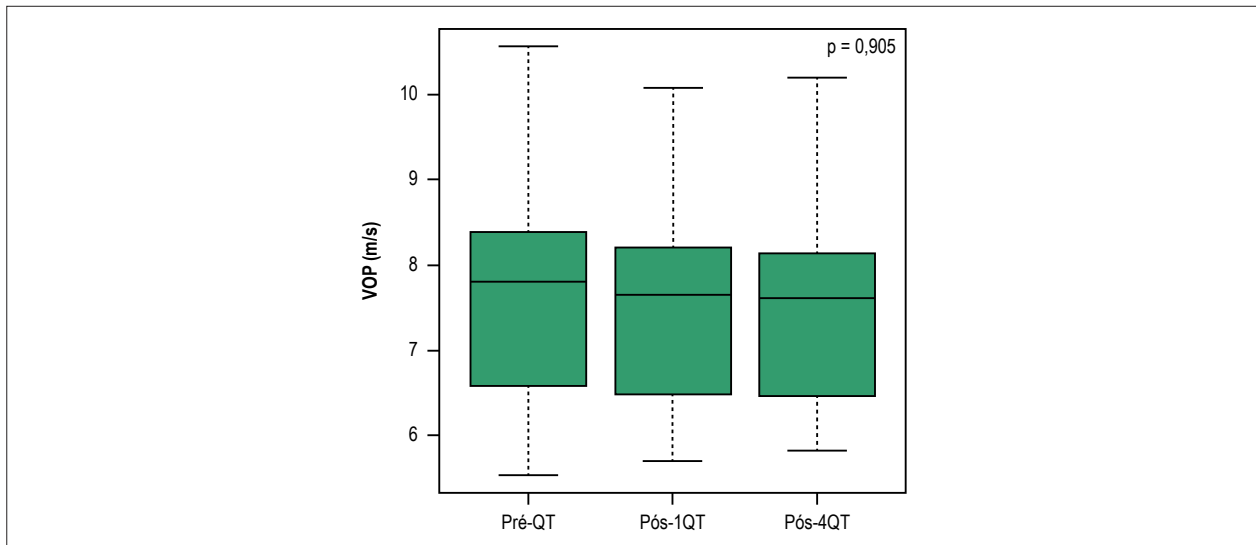
**Tabela 2** – Avaliação longitudinal dos parâmetros cardíacos

Variáveis hemodinâmicas	Pré-QT	Pós-1QT	Pós-4QT	Valor de <i>p</i>
PAS periférica, mmHg	125,7 ± 17	123,3 ± 18,2	123,7 ± 8,3	0,244 <sup>†</sup>
PAD periférica, mmHg	79,9 ± 14	78,4 ± 10,2	80 ± 11,7	0,988 <sup>†</sup>
Pressão arterial média, mmHg	100,3 ± 11,2	98,6 ± 11,4	100,3 ± 10,1	0,879 <sup>†</sup>
PP, mmHg	45,8 ± 12,4	42,5 ± 16,1	43 ± 7,6	0,527 <sup>†</sup>
Frequência cardíaca, bpm	76,4 ± 18,1	73,9 ± 16,8	78 ± 15,7	0,055 <sup>†</sup>
PAS central, mmHg	117,1 ± 14	115,3 ± 13,3	116,2 ± 9,7	0,731 <sup>†</sup>
PAD central, mmHg	79,7 ± 10,7	79,5 ± 10,9	81,8 ± 10,7	0,815 <sup>†</sup>
Amplificação da PP <sup>††</sup>	1,30 ± 0,11	1,25 ± 0,10	1,28 ± 0,10	0,428 <sup>†</sup>
Volume sistólico, mL/m <sup>2</sup>	67,4 ± 14,5	68,2 ± 13,5	64,4 ± 11,8	0,144 <sup>†</sup>
Débito cardíaco, L/minuto	5,1 ± 0,6	4,9 ± 0,6	5 ± 0,5	0,521 <sup>†</sup>
Resistência vascular total, mmHg/mL	1,2 ± 0,14	1,25 ± 0,16	1,24 ± 0,22	0,675 <sup>†</sup>
Índice cardíaco, L/min/m <sup>2</sup>	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,4	0,918 <sup>†</sup>
Pressão de aumentação, mmHg	8,8 ± 6,1	7,7 ± 5,1	7,7 ± 3,3	0,110 <sup>†</sup>
Coefficiente de reflexão, %	67,2 ± 7	69,8 ± 6,1	67,6 ± 6,2	0,136 <sup>†</sup>
Augmentation index	26,6 ± 10,8	23,2 ± 11,6	24,4 ± 10,6	0,144 <sup>†</sup>
VOP, m/s	7,61 ± 1,28	7,49 ± 1,20	7,45 ± 1,15	0,507 <sup>†</sup>

Resultados expressos como média ± desvio padrão, ou mediana ± diferença entre o terceiro e o primeiro quartis. Para todas as variáveis medidas, existiram três dados faltantes nas medições após quatro ciclos. \* Teste de Friedman; <sup>†</sup> análise de variância para medidas repetidas. Pré-QT: antes da quimioterapia; pós-1QT: após o primeiro ciclo de quimioterapia; pós-4QT: após o quarto ciclo de quimioterapia; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PP: pressão de pulso; VOP: velocidade da onda de pulso.

O principal mecanismo estabelecido para o aumento na IC secundário ao uso de doxorubicina é o dano miocárdico direto destes agentes (cardiotoxicidade tipo I). A gravidade das cardiopatias desencadeadas por agentes quimioterápicos parece depender da frequência e da dose dos medicamentos administrados; das características genéticas; e de outras comorbidades cardiovasculares previamente presentes.<sup>11,26</sup> O mecanismo relacionado ao dano miocárdico parece ocorrer por produção de radicais livres a partir da redução do grupo quinona do anel B na estrutura dos antracíclicos, levando à

produção de ânions superóxido e peróxido de hidrogênio, que saturam os sistemas antioxidantes e reagem com as estruturas celulares, principalmente nas membranas, ocasionando a citotoxicidade.<sup>27</sup> No entanto, recentemente, alguns autores têm mostrado que, além da disfunção miocárdica já estabelecida, alterações vasculares resultantes da disfunção endotelial também ocorrem secundariamente ao uso dos antracíclicos e podem ser utilizados como preditores para a toxicidade cardiovascular induzida por estes agentes.<sup>5,28</sup> Estas alterações podem ocorrer precocemente,<sup>29</sup> e o mecanismo proposto para



**Figura 2** – Diagramas de caixa para a velocidade da onda de pulso (VOP) nos três tempos avaliados: antes, após o primeiro ciclo de quimioterapia e após o quarto ciclo (pré-QT, pós-1QT e pós-4QT). Valor de *p* refere-se à análise de variância de fator único.

estas alterações vasculares também se relaciona à produção de radicais livres, com consequente morte celular ou alterações na produção de fatores vasoativos endoteliais.<sup>2,8,30</sup>

Alguns autores já propõem o uso de ferramentas clínicas para se avaliar a condição vascular dos indivíduos submetidos a terapias antineoplásicas com medicamentos antracíclicos.<sup>3,11,31</sup> Estas alterações vasculares poderiam justificar inclusive o aumento da incidência de hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose e acidentes tromboembólicos em pacientes após o tratamento quimioterápico.<sup>11,32,33</sup> A detecção precoce das disfunções no sistema vascular é sempre difícil de ser identificada por métodos não histoquímicos e parece se desenvolver a partir de uma disfunção endotelial, ocasionando remodelamento vascular progressivo.<sup>28</sup> Além disso, as alterações vasculares poderiam contribuir para o aumento da pré-carga e, consequentemente, diminuir o débito cardíaco. Assim, além do dano miocárdico direto, alterações vasculares poderiam, pelo menos em parte, estar relacionadas à diminuição na FEVE em pacientes submetidos à quimioterapia.

Vários trabalhos têm tentado encontrar marcadores precoces, que possam prever a ocorrência destas alterações em pacientes sob quimioterapia com potencial toxicidade cardiovascular e, consequentemente, detectar pacientes em risco.

Atualmente, a aferição da FEVE por ecoDopplercardiograma transtorácico é considerada a principal ferramenta para se monitorar a disfunção miocárdica induzida pela quimioterapia, sendo usada em vários protocolos de acompanhamento.<sup>7,34,35</sup> A FEVE pode também ser mensurada por outras técnicas. Drafts et al.,<sup>11</sup> em estudo envolvendo 53 pacientes que receberam quimioterápicos antracíclicos, mostraram que é possível detectar alterações na FEVE em 30 dias após o início das sessões de quimioterapia.<sup>11</sup> No entanto, estes autores, além de usarem amostragem maior, aplicaram técnicas mais acuradas, envolvendo

ressonância magnética para a detecção precoce das alterações nos volumes ventriculares, em comparação ao clássico ecoDopplercardiograma usado rotineiramente nos serviços de tratamento do câncer e também em nosso estudo. Apesar de outros estudos terem mostrado redução na FEVE em pacientes em diferentes tempos de tratamento com estes agentes, nosso estudo não foi capaz de evidenciar redução significativa na FEVE entre os valores medidos antes do início do tratamento quimioterápico e no pós-4QT. Tal fato pode ser devido ao curto período de acompanhamento das pacientes, que não permite mostrar uma alteração clínica por este método – apesar de microalterações estruturais e moleculares terem sido demonstradas precocemente neste perfil de pacientes, logo nos primeiros meses seguintes ao tratamento.<sup>3,11,12</sup> Há trabalhos apontando que a maior parte das alterações cardiovasculares ocorre em fase precoce, a partir do terceiro mês após o término da quimioterapia.<sup>2,12</sup> Além disso, por ser um estudo piloto, a amostragem reduzida pode ter contribuído para este resultado.

O termo genérico “rigidez arterial” refere-se a alterações nas propriedades mecânicas arteriais, em resposta a fenômenos agudos ou crônicos, resultando em aterosclerose e em disfunção endotelial, e correlacionando-se com aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular.<sup>9</sup> Atualmente, a melhor maneira de se estimar a RA é por meio da aferição da VOP, obtida medindo-se o tempo necessário para que uma onda formada pela distensão vascular percorra determinada distância entre dois pontos de um segmento arterial.<sup>9</sup> Assim, quanto maiores forem os valores da VOP, maior se mostra a RA. Algumas técnicas o fazem com exames de imagem, como técnicas ultrassonográficas e ressonância magnética com grande precisão. No entanto, dispositivos não invasivos, acoplados a sistemas computadorizados, têm sido cada vez mais utilizados para a realização de medidas de RA.<sup>12</sup>

A RA tem mostrado ser um marcador precoce de doenças cardiovasculares. Um estudo de 2010 mostrou, pela primeira vez, aumento significativo na VOP da artéria aorta, medida por ressonância magnética, em pacientes após 4 meses de quimioterapia com antracíclicos.<sup>3</sup> Em 2013, a mesma metodologia foi aplicada a pacientes em estágios mais precoces do mesmo esquema quimioterápico, mostrando que é possível observar alterações na VOP apenas 1 mês depois da administração destes agentes.<sup>11</sup> Apesar da relevância destes trabalhos na previsibilidade de alterações na RA em pacientes recebendo antracíclicos, os mesmos aplicam métodos que demandam maior custo e profissionais especializados para sua execução técnica. A partir de 2010, surgiram aparelhos portáteis capazes de estimar de maneira simples a RA da artéria braquial pela aferição oscilométrica do membro superior, fornecendo diversos dados hemodinâmicos, que podem ser marcadores preditores de alterações cardiovasculares, como a VOP, o *augmentation index* e índice cardíaco.<sup>13</sup> Por se tratar de metodologia de fácil aplicação, vários trabalhos têm avaliado o potencial do aumento da RA como marcador para doenças cardiovasculares em diversas condições clínicas.<sup>36,37</sup> Estudos clínicos confirmaram a validade deste instrumento que utiliza diversos algoritmos na obtenção de variáveis hemodinâmicas como a VOP, que é o padrão-ouro para avaliar a RA.<sup>9,13</sup> Com o mesmo equipamento, é possível medir a PA central e outras variáveis, que podem ser utilizadas para estimar a rigidez arterial, mas eles são influenciáveis pelas condições fisiopatológicas, medicamentosas e idade, o que os torna menos fidedignos.<sup>38,39</sup>

Devido à praticidade em se estimar a RA por este método, nosso trabalho propôs avaliar a aplicação desta metodologia e correlacioná-la com os dados obtidos pela FEVE pelo ecoDopplercardiograma. A utilização desta ferramenta poderia simplificar o monitoramento da toxicidade cardiovascular induzida por quimioterapia, uma vez que a utilização de ecoDopplercardiografia, como é feita rotineiramente para este propósito, é um método que exige maior custo, profissional médico qualificado, e consulta agendada em horário e local específicos. Esta dificuldade de acesso poderia diminuir a garantia do monitoramento da cardiotoxicidade em pacientes que tenham recebido tratamento quimioterápico.

Em nosso trabalho, todas as pacientes foram monitoradas por este sistema em três tempos diferentes (imediatamente antes e após o primeiro e o quarto ciclos de quimioterapia). Ao contrário do que foi observado em outros estudos, que fizeram estas medições precocemente durante o tratamento quimioterápico, principalmente por exames de imagem,<sup>3,11</sup> não conseguimos mostrar nenhuma diferença estatística significativa nos parâmetros avaliados nos diferentes tempos.

Estudo utilizou o método oscilométrico em membro superior para mostrar aumento na VOP e outros parâmetros hemodinâmicos em 53 crianças com tumores malignos submetidas a tratamento com antracíclicos.<sup>29</sup> No entanto, não ficou demonstrada diferença na VOP após o tratamento com antraciclina por período de pelo menos 1 ano e sem avaliação em momentos precoces do tratamento. Nenhum outro estudo, na literatura pesquisada, avaliou qualquer alteração imediata nos parâmetros hemodinâmicos logo após a infusão de quimioterápicos do esquema AC.

Apesar de termos feito esta avaliação, não observamos alterações significativas nesta fase do tratamento.

Nosso estudo mostrou concordância entre os parâmetros relacionados à estimativa da RA por método oscilométrico e aqueles observados nos valores da FEVE obtidos por ecoDopplercardiograma transtorácico, em período de tempo precoce da administração de agentes quimioterápicos. Estes dados sugerem que estudos posteriores, com acompanhamento mais longo e amostra maior, deveriam testar a estimativa da RA pelo método descrito como ferramenta prática e acessível ao monitoramento cardiovascular de pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico, utilizando drogas com potencial de toxicidade cardiovascular conhecido.

## Conclusão

A aplicação de medidas de parâmetros hemodinâmicos que se correlacionam com a rigidez arterial, avaliada por metodologia oscilométrica do membro superior, bem como os valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medidos pelo ecoDopplercardiograma transtorácico, não se mostrou alterada em fase precoce de tratamento quimioterápico – até o quarto ciclo de quimioterapia – em mulheres com câncer de mama em tratamento com doxorrubicina e ciclofosfamida.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza CA, Simões R, Malachias MVB, Drummond-Lage AP, Rezende BA; Obtenção de dados: Souza CA, Simões R, Oliveira AN, Zogeib JB, Alves B; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza CA, Simões R, Borges KBC, Oliveira AN, Zogeib JB, Alves B, Malachias MVB, Drummond-Lage AP, Rezende BA; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Rezende BA; Redação do manuscrito: Souza CA, Simões R, Borges KBC, Oliveira AN, Malachias MVB, Drummond-Lage AP, Rezende BA.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEMIG.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Cláudio Antônio de Souza pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 38538714.2.0000.5149) sob o número de protocolo 1408811. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Fayer VA, Guerra MR, Cintra JR, Bustamante-Teixeira MT. Ten-year survival and prognostic factors for breast cancer in the southeast region of Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2016;19(4):766-78.
2. Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart.* 2008;94(11):1503-9.
3. Chaosuwanakit N, D'Agostino R, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J, et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):166-72.
4. Koelwyn GJ, Lewis NC, Ellard SL, Jones LW, Gelinis JC, Rolf JD, et al. Ventricular-arterial coupling in breast cancer patients after treatment with anthracycline-containing adjuvant chemotherapy. *Oncologist.* 2016;21(2):141-9.
5. Mozos I, Borzak G, Caraba A, Mihaescu R. Arterial stiffness in hematologic malignancies. *Onco Targets Ther.* 2017 Mar 3;10:1381-8.
6. Brasil. Ministerio da Saúde. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. Brasília; 2018. p.38.
7. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MeP, Galas FR, et al; Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GEIC/SBC); Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. II Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
8. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ET. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2552-65.
9. Mikael LR, Paiva AM, Gomes MM, Sousa AL, Jardim PC, Vitorino PV, et al. Vascular aging and arterial stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):253-8.
10. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(41):2873-926.
11. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(8):877-85.
12. Jones LM, Stoner L, Brown C, Baldi C, McLaren B. Cardiovascular disease among breast cancer survivors: the call for a clinical vascular health toolbox. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):645-53.
13. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit.* 2010;15(4):229-31.
14. Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias W Jr, et al; Brazilian Society of Cardiology. [Guideline for indication and utilization of echocardiography in clinical practice]. *Arq Bras Cardiol.* 2004;82 Suppl 2:11-34.
15. Bönner F, Fenk R, Kochanek M, Pfister R. [2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142(24):1826-30.
16. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer.* 1973;32(2):302-14.
17. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-7.
18. Santos GW, Sensenbrenner LL, Burke PJ, Mullins GM, Blas WB, Tutschka PJ, et al. The use of cyclophosphamide for clinical marrow transplantation. *Transplant Proc.* 1972;4(4):559-64.
19. Mizuno Y, Fuchikami H, Takeda N, Iwai M, Sato K. Efficacy of reduced dose of pegfilgrastim in Japanese breast cancer patients receiving dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2017;47(1):12-7.
20. Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2014;32(22):2311-7.
21. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3422-8.
22. Muss HB, Berry DL, Cirincione C, Theodoulou M, Mauer A, Cohen H, et al. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: results of CALGB/CTSU 49907. *J Clin Oncol.* 2008;26(15\_suppl):507.
23. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
24. Lancellotti P, Anker SD, Donal E, Edvardsen T, Popescu BA, Farmakis D, et al. EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry)--EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(5):466-70.
25. Cadeddu C, Mercurio V, Spallarossa P, Nodari S, Triggiani M, Monte I, et al. Preventing antineoplastic drug-related cardiomyopathy: old and new therapeutic strategies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016 May;17 Suppl 1:S64-75.
26. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer.* 2012;118(8 Suppl):2270-6.
27. A. Velásquez C, González M, Mejía M, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica 2015. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(2):104-11.
28. Skrypnik I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol.* 2017;39(4):308-11.
29. Herceg-Cavrak V, Ahel V, Batinica M, Matec L, Kardos D. Increased arterial stiffness in children treated with anthracyclines for malignant disease. *Coll Antropol.* 2011;35(2):389-95.
30. Finkelman BS, Putt M, Wang T, Wang L, Narayan H, Domchek S, et al. Arginine-nitric oxide metabolites and cardiac dysfunction in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):152-62.
31. Krystal JL, Reppucci M, Mayr T, Fish JD, Sethna C. Arterial stiffness in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(10):1832-7.
32. Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study. *Int J Hypertens.* 2013;2013:379252.
33. Okur A, Karadeniz C, Özhan Oktar S, Pınarlı FG, Aral A, Oğuz A. Assessment of brachial artery reactivity, carotid intima-media thickness, and adhesion molecules in pediatric solid tumor patients treated with anthracyclines. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016;33(3):178-85.
34. Belham M, Kruger A, Mephram S, Faganello G, Pritchard C. Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline-containing chemotherapy. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(4):409-14.
35. Gulati G, Zhang KW, Scherrer-Crosbie M, Ky B. Cancer and cardiovascular disease: the use of novel echocardiography measures to predict subsequent cardiotoxicity in breast cancer treated with anthracyclines and trastuzumab. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(4):366-73.

36. Feistritz HJ, Klug C, Reinstadler SJ, Reindl M, Mayr A, Schocke M, et al. Oscillometric analysis compared with cardiac magnetic resonance for the assessment of aortic pulse wave velocity in patients with myocardial infarction. *J Hypertens*. 2016;34(9):1746-51.
37. Chi C, Yu SK, Auckle R, Argyris AA, Nasothimiou E, Tountas C, et al. Association of left ventricular structural and functional abnormalities with aortic and brachial blood pressure variability in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hum Hypertens*. 2017;31(10):633-9.
38. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RM, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1739-47.
39. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons