

Cardiotoxicidade associada à quimioterapia

Avaliação do índice de Trabalho Miocárdico

Maria Simão¹ ; Catarina Azevedo¹; Vlada Cobas¹; Gilda Cunha²; Rui Sousa³; Virgínia Fonseca⁴

1. Estudante do Curso de Licenciatura em Fisiologia Clínica da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa do Instituto Politécnico de Lisboa (ESTeSL-IPL)
2. Prof^a Coordenadora do Departamento das Ciências Exatas, da Vida, Sociais e Humanas da ESTeSL-IPL
3. Técnico de Cardiopneumologia no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil
4. Prof^a Coordenadora do Departamento das Ciências do Diagnóstico, Terapêutica e Saúde Pública da ESTeSL-IPL

CONFLITO DE INTERESSES

- Nada a declarar



Introdução

Cancro da mama

O cancro da mama é uma das neoplasias mais frequentes a nível mundial, com uma elevada taxa de mortalidade e morbilidade¹

Antraciclina e trastuzumab → Cardiotoxicidade

Efeitos secundários:

- Alterações cardiovasculares
- Disfunção miocárdica
- Insuficiência cardíaca²

1. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. Biomed Res Int. 2022
2. Luis Zamorano J, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. ESC CPG POSITION PAPER 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)



Risco de cardiotoxicidade



Vigilância cardíaca

Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE)

Strain Longitudinal Global (SLG)

Em indivíduos cuja pressão arterial (PA) difere muito ao longo do tratamento, a avaliação da função miocárdica pode ser influenciada ^{4,5}



Surge um novo método de análise, devido à necessidade de realizar uma melhor avaliação da função cardíaca, especialmente em doentes oncológicos, considerando a PA e a deformação ventricular ^{4,5}

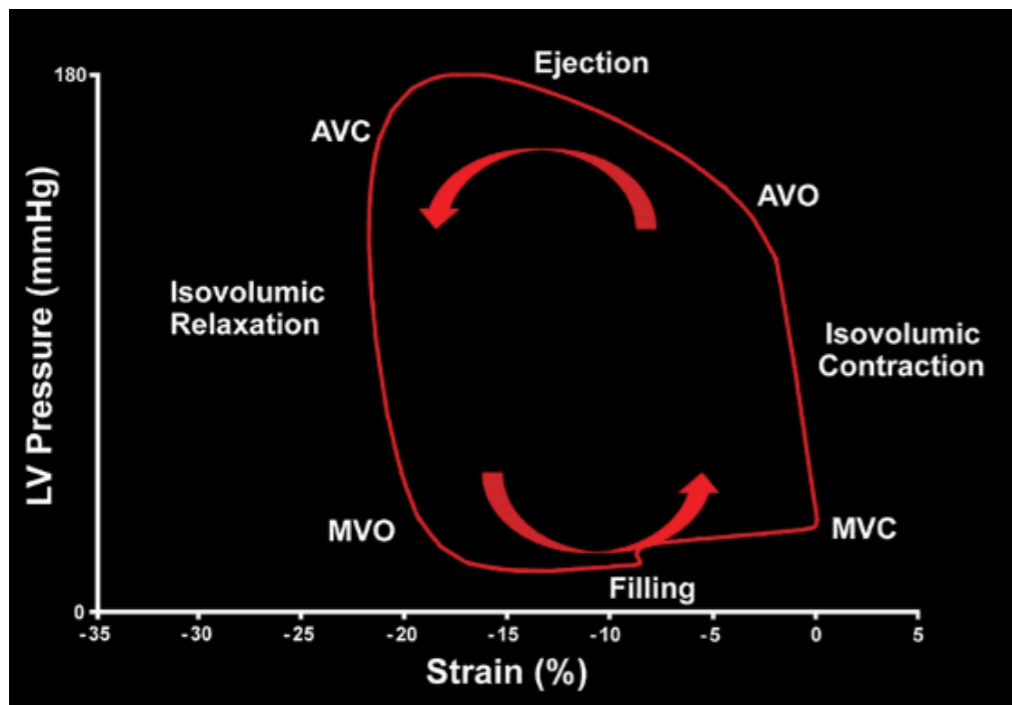
Índices de trabalho miocárdico (ITM)

4. Li X, Zhang P, Li M, Zhang M. Myocardial work: The analytical methodology and clinical utilities. 2022

5. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. 2019

Índices de trabalho miocárdio

Figura 1: Loop de tensão-pressão do ventrículo esquerdo



Fonte: <https://blog.escolaecope.com.br/myocardial-work-trabalho-miocardico-mw/>

Estimados utilizando a técnica Loop de tensão-pressão do ventrículo esquerdo (LTP-VE), que integra componentes sistólicos, diastólicos e isovolumétricos ^{6,7}

Índice de Trabalho Global (ITG)

Trabalho Global Desperdiçado (TGD)

Trabalho Global Construtivo (TGC)

Trabalho Miocárdico Eficiente (TME)

6. Ilardi F, D'andrea A, D'ascenzi F, Bandera F, Benfari G, Esposito R, et al. Myocardial work by echocardiography: Principles and applications in clinical practice. J Clin Med. 2021

7. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. Eur Heart J. 2012

Objetivo geral



Determinar o valor adicional dos índices de trabalho miocárdio relativamente ao SLG no diagnóstico de cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica em mulheres com cancro da mama

Objetivos específicos



Determinar a vantagem na análise precoce do ITM, para inclusão de terapêutica cardioprotetora, em relação ao SLG



Determinar a influência no diagnóstico da cardiotoxicidade da utilização combinada de ambos os parâmetros, o SLG e ITM



Descrever os resultados obtidos nos índices em doentes com cardiotoxicidade e sem cardiotoxicidade

Materiais e métodos



Estudo observacional, descritivo-correlacional e retrospectivo

População

Mulheres

Idade superior ou igual a 18 anos

Diagnosticadas com neoplasia da mama

Acompanhadas no IPO entre 2020 e 2023




Amostra



40 mulheres com
neoplasia da mama do
tipo de HER2+

Critérios de inclusão



Mulheres com neoplasia da mama com avaliação da função sistólica por Ecocardiograma Transtorácico (ETT) antes, durante e após o tratamento

Mulheres com neoplasia da mama com avaliação da pressão arterial não invasiva aquando da avaliação da função sistólica por ETT antes, durante e após o tratamento

Quimioterapia e imunoterapia com antraciclinas e trastuzumab

Critérios de exclusão

Terapêutica oncológica prévia

Outro tipo de terapêuticas antineoplásicas

Patologia cardíaca estrutural e/ ou funcional conhecida, prévia
ao tratamento





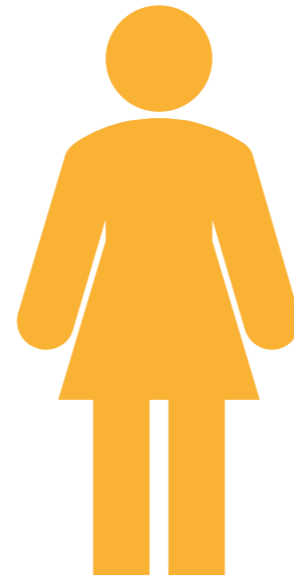
Variáveis atributo



Idade

Altura

Peso



Fatores de risco
cardiovasculares

Raça/Etnia



Variáveis de investigação



Tempo Médio de Seguimento

Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD)

Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

Strain Longitudinal Global

Trabalho Global Construtivo

Trabalho Global Desperdiçado

Trabalho Global Eficiente

Índice de Trabalho Global



Protocolo

Medição da PA em cada momento (ETT1, ETT2, ETT3 e ETT4), previamente à realização do ETT

Aquisição de imagens do VE por ETT, nomeadamente Apical 4, 2 e 3 câmaras



A FEVE foi estimada através do Método Biplanar de Simpson

O SLG foi estimado através do método *Speckle-Tracking*

O TGC, TGD, TGE e ITG foram calculados através da técnica do *loop* tensão-pressão do ventrículo esquerdo



Recolha e tratamento de dados



Plataformas de registos médicos do IPO entre março e abril de 2024



Julho de 2020 e junho de 2023



4 Técnicos de Cardiopneumologia do IPO



Ecógrafos GE Vivid E9® e GE Vivid S70N®



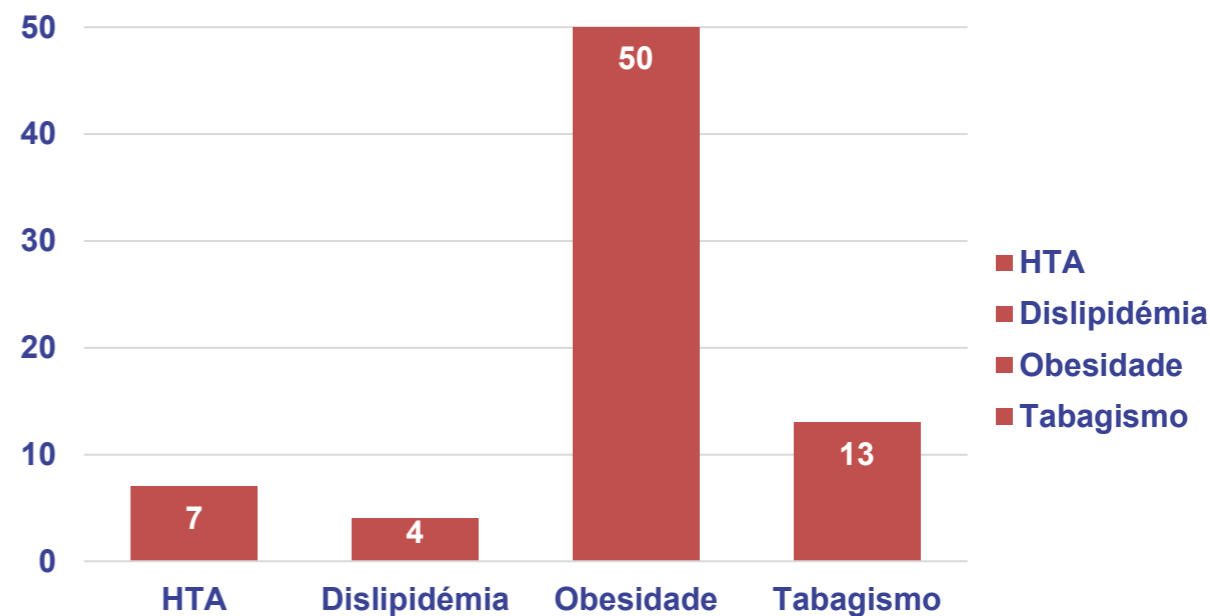
Imagens e medições foram analisadas através do software EchoPAC™

Apresentação e Discussão dos Resultados



Resultados: Variáveis atributo e Fatores de risco

| Variáveis | Média | Desvio-Padrão |
|--------------------------|---------|---------------|
| Idade (anos) | 50,82 | 10,935 |
| Peso (kg) | 68 | 12,330 |
| Altura (cm) | 163,780 | 5,951 |
| IMC (kg/m ²) | 24,870 | 5,754 |
| SC (m ²) | 1,735 | 0,155 |





Resultados: Média das variáveis de investigação ao longo dos 4 ETT

| | ETT 1 | ETT 2 | ETT 3 | ETT 4 |
|---|---------|---------|---------|---------|
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | 130,75 | 126,73 | 125,33 | 128,25 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 70,50 | 69,63 | 70,00 | 71,34 |
| FEVE (%) | 66,75 | 63,00 | 60,83 | 62,43 |
| SLG (%) | -21,46 | -19,70 | -19,07 | -19,17 |
| TGC (mmHg) | 2619,65 | 2361,9 | 2297,53 | 2396,65 |
| TGD (mmHg) | 189,15 | 199,35 | 228,53 | 217,65 |
| TGE (%) | 93 | 92 | 90 | 91 |
| ITG (mmHg) | 2113,9 | 1894,78 | 1812,28 | 1925,13 |

- PS com diminuição entre o ETT1 e o ETT3, com uma ligeira recuperação no ETT4
- PAD com pequena variação ao longo dos 4 ETT
- FEVE e no SLG com comportamentos semelhantes: diminuição gradual entre ETT1 e ETT3 com recuperação parcial no ETT4
- Diminuição gradual dos índices entre ETT1 e ETT3 com recuperação parcial no ETT4 exceto o TGD que aumenta ao longo do tempo e diminui no ETT4



Resultados: Média das variáveis de investigação para o grupo de mulheres que desenvolveu cardiotoxicidade ao longo dos quatro ETT

| | ETT 1 | ETT 2 | ETT 3 | ETT 4 |
|-------------------|---------|---------|----------|---------|
| FEVE (%) | 65,62 | 58,38 | 53,69 | 58 |
| SLG (%) | -20,64 | -17,20 | -15,69 | -16,11 |
| TGC (mmHg) | 2643,39 | 2249,15 | 2058,31 | 2231,85 |
| TGD (mmHg) | 242,46 | 272,08 | 295,3077 | 278,46 |
| TGE (%) | 91 | 89 | 86 | 88 |
| ITG (mmHg) | 2131,15 | 1764,08 | 1559,769 | 1756,85 |

- FEVE, SLG e Índices com comportamento semelhante: diminuição entre ETT1 e ETT3 com aumento no ETT4. Com exceção do TGD



Resultados: Média das variáveis de investigação para o grupo de mulheres que não desenvolveu cardiotoxicidade ao longo dos quatro ETT

| | ETT 1 | ETT 2 | ETT 3 | ETT 4 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|
| FEVE (%) | 67,29 | 65,22 | 64,26 | 64,56 |
| SLG (%) | -21,85 | -20,90 | -20,70 | -20,64 |
| TGC (mmHg) | 2608,22 | 2416,19 | 2412,70 | 2476 |
| TGD (mmHg) | 163,48 | 164,33 | 196,37 | 188,37 |
| TGE (%) | 93 | 93 | 92 | 93 |
| ITG (mmHg) | 2105,59 | 1957,70 | 1933,85 | 2006,15 |

- Tendência sobreponível entre os dois grupos e também entre o grupo das 40 mulheres.



Resultados: Contabilização das pacientes com índices acima ou abaixo do seu valor de referência correspondente, em doentes com e sem cardiotoxicidade



| Índices | Valores de Referência | ETT 1 | ETT 2 | ETT 3 | ETT 4 |
|------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| ITG | < 1310 | 0 | 2 | 2 | 2 |
| TGC | < 1543 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| TGD | > 278 | 5 | 3 | 8 | 6 |
| TGE | < 90 | 5 | 3 | 11 | 6 |



| Índices | Valores de Referência | ETT 1 | ETT 2 | ETT 3 | ETT 4 |
|------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| ITG | < 1310 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| TGC | < 1543 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TGD | > 278 | 2 | 2 | 4 | 2 |
| TGE | < 90 | 2 | 2 | 7 | 4 |

- No grupo das mulheres que desenvolveram cardiotoxicidade verificou-se a existência de parâmetros alterados, TGD e TGE, previamente ao tratamento
- No grupo de mulheres que não desenvolveu cardiotoxicidade, observa-se os mesmos parâmetros alterados em menor número
- Parece existir uma tendência para desenvolver cardiotoxicidade quando os valores dos índices já se encontram alterados previamente ao tratamento



Resultados: Correlação de Pearson entre a variação relativa entre os índices e o SLG, valor p e a sua força de associação

| Varição relativa | Coefficiente de Pearson (r) | Valor p | Força de correlação |
|--------------------------------|-----------------------------|---------|---------------------|
| ITG_ett2_ett1 vs SLG_ett2_ett1 | 0,717** | <0,001 | Forte |
| ITG_ett3_ett1 vs SLG_ett3_ett1 | 0,628** | <0,001 | Moderada |
| ITG_ett4_ett1 vs SLG_ett4_ett1 | 0,313* | 0,050 | Fraca |
| TGC_ett2_ett1 vs SLG_ett2_ett1 | 0,707** | <0,001 | Forte |
| TGC_ett3_ett1 vs SLG_ett3_ett1 | 0,588** | <0,001 | Moderada |
| TGC_ett4_ett1 vs SLG_ett4_ett1 | 0,316* | 0,047 | Fraca |
| TGD_ett2_ett1 vs SLG_ett2_ett1 | 0,037 | 0,820 | Muito fraca |
| TGD_ett3_ett1 vs SLG_ett3_ett1 | 0,108 | 0,507 | Muito fraca |
| TGD_ett4_ett1 vs SLG_ett4_ett1 | 0,036 | 0,828 | Muito fraca |
| TGE_ett2_ett1 vs SLG_ett2_ett1 | 0,570** | <0,001 | Moderada |
| TGE_ett3_ett1 vs SLG_ett3_ett1 | 0,418** | 0,007 | Fraca |
| TGE_ett4_ett1 vs SLG_ett4_ett1 | 0,188 | 0,245 | Muito fraca |

- Sugere-se que existe uma tendência de que uma diminuição na variação relativa do SLG esteja correlacionada com uma diminuição na variação relativa no ITG e no TGC
- No TGD, não se encontram resultados significativos



Resultados: Médias da variação absoluta entre cada ETT (2, 3 e 4) e o seu respetivo ETT1

Variação absoluta ETT2 para ETT1

| ITG | TGC | TGD | TGE | FEVE | SLG |
|-----------------|----------------|--------------|-----|-------|-------|
| 219,125 mmHg | 257,75 mmHg | 10,2 mmHg | 1% | 3,75% | 1,76% |

Variação absoluta ETT3 para ETT1

| ITG | TGC | TGD | TGE | FEVE | SLG |
|-----------------|-----------------|----------------|-----|--------|---------|
| 301,625 mmHg | 322,125 mmHg | 30,375 mmHg | 2% | 5,925% | 2,3875% |

Variação absoluta ETT4 para ETT1

| ITG | TGC | TGD | TGE | FEVE | SLG |
|-----------------|-------------|--------------|-----|--------|-------|
| 188,775 mmHg | 223 mmHg | 28,5 mmHg | 2% | 4,325% | 2,29% |

- A maior variação absoluta ocorre entre o ETT 3 e o ETT1



Considerações finais

Resultados sugerem que a combinação dos ITM e do SLG pode contribuir para a deteção precoce de cardiotoxicidade em doentes oncológicas tratadas com antraciclinas e trastuzumab



Obrigada pela vossa atenção!

Questões?



Referências Bibliográficas



1. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. Biomed Res Int [Internet]. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35480139/>
2. Luis Zamorano J, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. ESC CPG POSITION PAPER 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC); Available from: <http://www.escardio.org/guidelines>.
3. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging; Available from: <https://academic.oup.com/ehjcm/article/16/1/1/2403449>
4. Li X, Zhang P, Li M, Zhang M. Myocardial work: The analytical methodology and clinical utilities. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.07.007>
5. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging [Internet]. 2019; 20:582–90. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcm/article/20/5/582/5253820>
6. Ilardi F, D'andrea A, D'ascenzi F, Bandera F, Benfari G, Esposito R, et al. Myocardial work by echocardiography: Principles and applications in clinical practice. J Clin Med [Internet]. 2021;10(19). Available from: https://www.researchgate.net/publication/354957380_Myocardial_Work_by_Echocardiography_Principles_and_Applications_in_Clinical_Practice
7. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. Eur Heart J [Internet]. 2012 Mar;33(6):724–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315346/>