

**PREVALÊNCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES
TARDIOS APÓS RADIOTERAPIA PARA CÂNCER DE MAMA
EM PACIENTES ACIMA DE 65 ANOS**

CLARISSA SOARES DA FONSECA CARVALHO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Vladmir Cláudio Cordeiro de Lima

Co-orientadora: Dra. Cláudia Maria Rodrigues Alves

São Paulo

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

C331i Carvalho, Clarissa Soares da Fonseca
Incidência de eventos cardiovasculares tardios após tratamento do câncer de mama / Clarissa Soares da Fonseca Carvalho - São Paulo, 2021.
45p.
Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
Orientador: Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima

Descritores. 1. Neoplasias de Mama/terapia/Breast Neoplasms/therapy. 2. Sobreviventes/Survivors. 3. Doenças Cardiovasculares/Cardiovascular Diseases.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

*“Os sonhos vêm e os sonhos vão
O resto é imperfeito”.*

Renato Russo

Esta dissertação é para:
Tereza e Caio, meu porto seguro.
Victor, que sonha junto comigo.
Mengo, o melhor dos amigos.
Dadá, pelo cuidado amoroso.

In Memoriam:
Maria Thereza e Durval
Margarida e Caio
Maria Célia e Maria Michol
Rosa Helena

AGRADECIMENTOS

À Tereza e Caio, que me amam muito e não me deixaram desistir.

À Victor, pela paciência e tolerância.

Ao Dr. Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima, mestre, orientador, pelos ensinamentos valiosos.

À Dra. Cláudia Maria Rodrigues Alves, orientadora, amiga, pelas contribuições fundamentais no processo de elaboração desta dissertação.

Ao Dr. Antônio Cássio Assis Pellizzon e sua equipe, pelo acesso às informações.

Ao Dr. Humberto João Rigon Júnior, pela abertura de caminhos.

Ao Dr. Ederlon Alves de Carvalho Rezende, pela solidariedade e amizade.

À Dra. Ana Luiza de Figueiredo Steiner, pelo aporte propositivo e fortalecedor.

À estatística Janaína Naiara Germano, pela eficiência na análise estatística deste trabalho dissertativo.

Às bibliotecárias Josélia Pereira Rodrigues e Suely Francisco, pela competência no processo de normatização desta dissertação.

Aos colegas do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo e do Hospital São Luiz Jabaquara, pelo apoio para que eu pudesse cumprir os créditos necessários.

Aos pacientes do A.C.Camargo Cancer Center.

RESUMO

Carvalho CSF. **Prevalência de eventos cardiovasculares tardios após radioterapia para câncer de mama em pacientes acima de 65 anos.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

INTRODUÇÃO: Câncer de mama é a forma mais frequente de câncer feminino. Com a melhora gradativa dos métodos de diagnóstico e de tratamento, espera-se aumento da sobrevida e do crescimento das doenças cardiovasculares nessa população. O tratamento dessa neoplasia pode levar à cardiotoxicidade. **OBJETIVOS:** Avaliar a evolução cardiovascular em pacientes submetidas à radioterapia para tratamento de tumores primários da mama, acompanhadas no A.C.Camargo Cancer Center. **MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectivo, a partir de dados de prontuários, com análise em amostra de conveniência e não sequencial. Incluídas pacientes com neoplasia de mama, com idade maior ou igual a 65 anos e de qualquer tipo histológico e estadiamento no momento do diagnóstico, tratadas de 2002 a 2013, que permaneceram vivas após 1 ano do diagnóstico, e que tiveram, no mínimo, 1 ano de acompanhamento na instituição. **RESULTADOS:** Do total de 201 pacientes, a idade média no momento do diagnóstico foi de $72,2 \pm 4,8$ anos e o tempo médio de seguimento de 68 ± 32 meses. Fatores de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) estavam presentes em 165 pacientes (82,1%) ao diagnóstico do câncer e 31 pacientes (15,4%) já apresentavam histórico de DCV. A Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) média após tratamento foi de 66 ± 8 ($p < 0,001$). Trinta e cinco pacientes (17,4%) apresentaram pelo menos um Evento Cardiovascular (ECV). O tempo médio entre diagnóstico do câncer e ocorrência de ECV foi de $34,6 \pm 35,6$ meses. A mortalidade total foi de 9% ($n=18$), sendo de causa cardiovascular em 3 pacientes (1,5%). A sobrevida estimada pelo método de Kaplan-Meier foi significativamente afetada pela ocorrência de ECV ($p=0,012$). Na análise por regressão logística simples, hipertensão arterial sistêmica (HAS) provocou significativo aumento da chance de ECV (OR=3,4; 95% IC 1,3-9,4; $p=0,014$), bem como a presença de doença cardíaca prévia (OR=4,03; 95% IC 1,7-9,4; $p=0,001$). Em regressão logística múltipla, HAS apresentou OR=2,7 (95% IC 0,9-7,6; $p=0,057$) para ocorrência de ECV, enquanto que presença de doença cardíaca prévia resultou em uma OR=3,1 (95% IC 1,3-7,6; $p=0,009$). Uso de drogas cardioprotetoras ao diagnóstico do câncer não apresentou relação com a incidência

de ECV. A frequência de ECV foi maior nos pacientes submetidos ao tratamento com antracíclicos (n=64), porém sem diferença estatística em relação a quem não o fez (42,9% vs 30,2 %; p=0,2). A frequência de queda da FEVE maior do que 10% nos ecocardiogramas pré- e pós-tratamento foi mais alta nos pacientes que utilizaram antraciclina (9,3% vs 4,7%; p=0,004). A frequência de ECV foi significativamente maior entre aqueles com quedas maiores do que 10% na FEVE (16,6% vs 9%, p=0,033). Lateralidade, dose total de radiação e uso de terapia hormonal não afetaram a frequência de ECV. **CONCLUSÕES:** A frequência encontrada de novos eventos cardiovasculares em pacientes portadoras de doença cardiovascular antes do início do tratamento oncológico reforça a importância da presença de um time de especialistas em cardio-oncologia em centros oncológicos, com elaboração de rotinas para atuação em todos os níveis de cuidado com os pacientes com câncer.

Descritores: Neoplasias de Mama/terapia. Sobreviventes. Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

Carvalho CSF. [Prevalence of late cardiovascular events after breast cancer radiotherapy in patients over 65 years]. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

INTRODUCTION: Breast cancer is the most common form of female cancer. With the gradual improvement of diagnostic and treatment methods, it is expected to increase the survival and growth of cardiovascular diseases in this population. The treatment of this cancer can lead to cardiotoxicity. **OBJECTIVES:** To assess cardiovascular evolution of patients that underwent radiotherapy for the treatment of primary breast cancer and are followed up at the A.C.Camargo Cancer Center. **METHODS:** Retrospective cohort study, based on the review of from medical records from a convenience and non-sequential non-breast cancer patient sample. We included patients with breast cancer, aged 65 years or older, and with any histological breast carcinoma subtype and staging at the time of diagnosis, treated from 2002 to 2013, who remained alive after 1 year of diagnosis, and who had, at least, 1 year of follow-up at the institution. **RESULTS:** Among 201 patients, the average age at the time of diagnosis was 72.2 ± 4.8 years and the average follow-up time was 68 ± 32 months. Risk factors for the development of cardiovascular disease (CVD) were present in 165 patients (82.1%) at the time of cancer diagnosis and 31 patients (15.4%) already had a history of CVD. The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) after treatment was 66 ± 8 ($p < 0.001$). Thirty-five patients (17.4%) had at least one Cardiovascular Event (ECV). The average time between cancer diagnosis and the occurrence of ECV was 34.6 ± 35.6 months. Total mortality was 9% ($n=18$), being of cardiovascular cause in 3 patients (1.5%). The estimated overall survival was significantly affected by the occurrence of ECV ($p=0.012$). In the analysis by simple logistic regression, hypertension caused a significant increase in the chance of ECV (OR=3.4; 95% CI 1.3-9.4; $p=0.014$) and the presence of previous heart disease increased chance of ECV (OR=4.03; 95% CI 1.7-9.4; $p=0.001$). After multivariate logistic regression, hypertension resulted in an OR=2.7 (95% CI 0.9-7.6; $p=0.057$), while the presence of previous heart disease resulted in an OR=3.1 (95% CI 1.3-7.6; $p=0.009$). Use of cardioprotective drugs at the diagnosis of cancer was not associated with the incidence of ECV. The frequency of ECV was higher in patients undergoing treatment with anthracycline ($n=64$), but this difference was not statistically different (42.9% vs 30.2%; $p=0.2$). The

frequency of LVEF fall greater than 10% in pre and post-treatment echocardiograms was higher in patients who used anthracycline (9.3% vs 4.7%; $p=0.004$). The frequency of ECV was significantly higher among those with falls greater than 10% in LVEF (16.6% vs 9%, $p=0.033$). Laterality, total radiation dose and use of hormone therapy did not affect the frequency of ECV. **CONCLUSIONS:** The frequency found of new cardiovascular events in patients with cardiovascular disease before the start of cancer treatment reinforces the importance of the presence of a team of specialists in cardio-oncology in oncology centers, with the elaboration of routines to work at all levels of care for cancer patients.

Keywords: Breast Neoplasms/therapy. Survivors. Cardiovascular Diseases.

LISTA DE FIGURA E TABELAS

Figura 1	Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com e sem evento cardiovascular	22
Tabela 1	Frequência de fatores de risco para doença cardiovascular no momento do diagnóstico da neoplasia	19
Tabela 2	Comparação dos resultados ecocardiográficos para FEVE (%) na população total, divididos em diferentes subgrupos e em relação aos momentos basal e seguimento	19
Tabela 3	Especificação do tipo histológico da neoplasia de mama.....	20
Tabela 4	Detalhamento dos tipos de tratamento radioterápico, quimioterapia e terapia hormonal	21
Tabela 5	Especificação do número de pacientes por tipos de eventos	21
Tabela 6	Resumo das variáveis na comparação entre grupos com e sem evento cardiovascular	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
AVEI	Acidente Vascular Encefálico Isquêmico
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
ECV	Evento Cardiovascular
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HER2	Fator de Crescimento Epidérmico Humano
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IGRT	Radioterapia Guiada por Imagem
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
OD	<i>Odds Ratio</i>
RE	Receptor de Estrogênio
RH	Receptores Hormonais
RM	Revascularização Miocárdica
RP	Receptor de Progesterona

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Tipos de tratamento no câncer de mama e sua interface com doença cardíaca.....	4
1.1.1	Tratamento cirúrgico	4
1.1.2	Terapia sistêmica	4
1.1.3	Radioterapia	6
1.1.4	Cardiopatias relacionadas à radioterapia torácica.....	11
1.1.5	Estratégias de cardioproteção	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivos Específicos	13
3	MÉTODOS.....	14
3.1	Critérios de inclusão	14
3.2	Critérios de exclusão.....	14
3.3	Identificação do grupo de estudo.....	14
3.4	Definições das variáveis e eventos clínicos.....	16
3.5	Análise estatística	17
4	RESULTADOS	18
5	DISCUSSÃO	25
6	LIMITAÇÕES	32
7	CONCLUSÕES.....	33
8	REFERÊNCIAS.....	34

ANEXO

Anexo 1 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICE

Apêndice 1 Curvas de Kaplan-Meier e suas respectivas estatísticas para sobrevida em relação ao tipo histológico do tumor, status nodal, uso de antraciclina e uso de tamoxifeno

1 INTRODUÇÃO

Câncer é um dos principais problemas de saúde no mundo, com aumento crescente da taxa de diagnóstico e de morbimortalidade. Estima-se que 1.806.590 novos casos de câncer tenham sido diagnosticados nos Estados Unidos, no ano de 2020, com a previsão de 606.520 mortes por esta patologia, correspondendo a mais de 1.600 mortes por dia ¹.

Com a melhora gradativa dos métodos de diagnóstico e de tratamento, espera-se, portanto, um número significativo de sobreviventes nos próximos anos. A taxa de sobrevivência englobando todos os tipos de câncer de 2009 a 2015 foi de 67%. Estatísticas publicadas em conjunto pela *American Cancer Society* e pelo *National Cancer Institute* mostram que 15,5 milhões de americanos com história prévia de câncer encontravam-se vivos em 1º de janeiro de 2016, projetando-se para 1º de janeiro de 2026, atingir-se a marca de 20,3 milhões de sobreviventes ².

Aproximadamente 75% dos sobreviventes de câncer possuem algum problema crônico de saúde, sendo que doenças cardiovasculares representam a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população ^{3,4}. O risco de doença cardiovascular em sobreviventes de câncer é oito vezes maior do que o da população em geral. Os riscos relativos de doença arterial coronariana e de insuficiência cardíaca em sobreviventes de câncer são dez vezes e quinze vezes maiores, respectivamente, do que em seus irmãos sem câncer ⁴ e evidências de lesões cardíacas e vasculares subclínicas são observadas em mais de 50% dos sobreviventes de câncer 5 a 10 anos após seu tratamento ⁵. Soma-se a este fato, o agravamento dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais pelos tratamentos específicos (anti-neoplásicos) ou adjuvantes (como, por exemplo, corticosteróides) para câncer, podendo induzir a um envelhecimento precoce e contribuindo para os problemas crônicos de saúde característicos deste grupo ³.

O câncer de mama é a forma mais frequente de câncer feminino e a principal causa de morte por câncer entre mulheres em todo o mundo ⁶. De acordo com dados do *National Cancer Institute*, estima-se que, nos Estados Unidos, cerca de 276.480 mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama em 2020 ¹. No Brasil, a incidência e a prevalência do câncer de mama têm aumentado progressivamente nos últimos anos, sendo encontrados 59.700 novos casos em 2018 e 16.724 mortes associadas a esse tipo de câncer em 2017 ⁷. Sabe-se que 82% dos cânceres de mama são diagnosticados em mulheres de 50 ou mais anos

de idade e 90% das mortes por câncer de mama ocorrem nesse grupo ⁸. A idade média ao diagnóstico do câncer de mama em mulheres brasileiras é de 53 a 58 anos ⁷.

Durante as duas últimas décadas, avanços significativos na detecção precoce e na terapia para câncer de mama têm diminuído significativamente as taxas de mortalidade, aumentando os índices de sobrevida em 5 anos que, no período de diagnóstico entre 1975 e 1977 encontravam-se na casa de 75%, para 91% no período de 2006 a 2012 ⁹. Em razão deste aumento de sobrevida, estima-se que mais de 3,8 milhões de mulheres tenham sobrevivido ao câncer de mama (diagnosticado em qualquer data anterior a 1º de janeiro de 2019) nos Estados Unidos ⁸, com esta estimativa incluindo mais de 150 mil mulheres com câncer metastático, sendo que 3/4 dos casos foram originalmente diagnosticados nos estágios I, II ou III ¹⁰, com perspectiva de 4.571.210 mulheres sobreviventes ao câncer de mama, naquele país, em 2026 ². As taxas de sobrevida global em 5 anos relatadas no Brasil para câncer de mama foram de 96,8% (estágio I), 94,1% (estágio II) e 70,4% (estágio III) ⁷. Aproximadamente 64% das sobreviventes de câncer de mama (mais de 2,4 milhões de mulheres) tem 65 anos ou mais de idade, enquanto somente 7% dessas sobreviventes têm menos de 50 anos ¹¹.

No entanto, com o aumento da sobrevida, as sequelas secundárias, como as doenças cardiovasculares, tornaram-se crescentemente importantes ¹². Em relação ao risco cardiovascular para doença aterosclerótica, o *American College of Cardiology* estima que em 10 anos a maioria das sobreviventes de câncer estará nos grupos de risco intermediário ou alto, devido à idade e aos fatores de risco cardiovascular concomitantes ¹³.

Todos os tipos de câncer de mama surgem das unidades ductolobulares terminais dos ductos coletores. Várias classificações com base nas características histológicas e moleculares tumorais foram descritas e têm implicações fundamentais para o tratamento. O câncer de mama é uma doença complexa, de alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica, com diferenças de prognóstico e respostas terapêuticas, o que pode ser, pelo menos em parte, justificado pela existência de diversos subtipos moleculares de carcinoma de mama, que exigem tratamentos específicos ¹⁴.

Importante ressaltar a classificação dos tumores de mama, a partir da detecção dos receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e da superexpressão do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), que é uma proteína de crescimento localizada na membrana das células da glândula mamária. Os tumores da mama com níveis maiores que os normais de HER2 são denominados HER2 positivos e tendem a crescer e a se disseminar mais rapidamente do que os dos outros cânceres da mama, embora respondam a tratamentos com fármacos que tem HER2 como alvo ¹⁵.

Com bases nessas determinações, pode-se classificar os tumores de mama por subtipos intrínsecos em: a) triplo-negativos (10-15% dos casos): RE negativo, RP negativo, HER2 negativo, alto índice de Ki-67 e pior prognóstico; b) superexpressores de HER2, não luminal: RE e RP negativos e HER2 positivo, alto índice de Ki-67, com prognóstico ruim, sendo uma doença agressiva, mas que responde a terapias-alvo; c) luminal B HER2 positivo: RE positivo, mas com a expressão de RE e RP menor do que o luminal HER2 negativo, alto de índice de Ki-67, com prognóstico intermediário, respondendo a terapias-alvo (os dois últimos subtipos citados respondem por 13 a 15% dos casos cada); d) luminal B HER2 negativo (10 a 20% dos casos): RE positivo com expressão de RE e RP via de regra menor que a dos luminais A, HER2 negativo, alto índice de Ki-67, com prognóstico intermediário; e) luminal A (60 a 70% dos casos): RE e RP fortemente positivos, HER2 negativo, baixo índice de Ki-67 e com bom prognóstico ¹⁵.

O Colégio Americano de Patologistas (CAP) e a Sociedade Americana de Oncologistas Clínicos (*American Society of Clinical Oncology-ASCO*) consideram como expressão positiva dos Receptores Hormonais (RH) quando $\geq 1\%$ das células tumorais expressam tais proteínas. Os tumores RH positivos mostram associação com fatores de bom prognóstico, como tamanho tumoral menor ou igual a 2 cm ao diagnóstico, linfonodos negativos e baixo grau histológico, o oposto é observado em tumores que não expressam RH ¹⁵.

As opções de tratamento disponíveis para o câncer de mama são intervenções cirúrgicas, quimioterapia, terapia hormonal e radioterapia. Cada uma dessas terapias pode ser efetiva quando aplicada ao tratamento, no entanto, elas são mais eficientes e com grande redução de recidivas tumorais quando mais de uma forma de terapia é utilizada ¹⁶.

Habitualmente, para tumores localizados (estádios I e II), o tratamento consiste em cirurgia, que pode ser conservadora ou mastectomia. Após a cirurgia, realiza-se tratamento complementar com quimioterapia ou hormonioterapia adjuvantes e, eventualmente, radioterapia, dependendo do procedimento cirúrgico realizado e do tamanho do tumor e extensão do comprometimento axilar. Nesses estádios, a terapia sistêmica será determinada de acordo com o risco de recorrência da doença e com as características tumorais, como por exemplo, expressão de Receptores Hormonais (RH) e positividade para HER2 ¹⁷.

Para tumores maiores, porém ainda localizados (estádio III), a terapia sistêmica habitualmente é realizada como tratamento inicial. Após resposta adequada, segue-se com a terapia local (cirurgia + radioterapia). Já para tumores mais avançados (estádio IV), o tratamento sistêmico é a modalidade principal, sendo a terapia local reservada para casos

restritos ¹⁷.

A seguir, será feita uma breve revisão destes tipos de tratamento, com atenção especial para a sua relação com doença cardiovascular.

1.1 TIPOS DE TRATAMENTO NO CÂNCER DE MAMA E SUA INTERFACE COM DOENÇA CARDÍACA

1.1.1 Tratamento cirúrgico

É a primeira linha de combate ao câncer de mama, porque através dele se atinge o controle local do tumor. Esse tratamento pode consistir em cirurgia conservadora da mama, com retirada apenas do tumor, ou mastectomia, com retirada de todo o tecido mamário, com ou sem preservação da pele. A mastectomia tem sido substituída pelas cirurgias conservadoras da mama, como nodulectomia (remoção dos tumores da mama juntamente com a área circundante do tecido local) e quadrantectomia (remoção do quadrante da mama que contém o tecido canceroso) ^{16,18}, observando-se que a cirurgia conservadora combinada com a radioterapia pós-operatória tem mostrado ser tão eficiente quanto a mastectomia radical ¹⁹.

1.1.2 Terapia sistêmica

O tratamento sistêmico adjuvante, objetiva eliminar as células tumorais que escaparam da mama e dos linfonodos axilares (micrometástases), e baseia-se no uso de quimioterapia citotóxica, terapia biológica (anticorpos anti-HER2) e modulação hormonal (terapia endócrina) ²⁰.

Uma meta-análise envolvendo 60 estudos com 28.000 mulheres tratadas para câncer de mama com ou sem poliquimioterapia adjuvante demonstrou um impacto muito significativo, com a quimioterapia adjuvante reduzindo o risco de recorrência e a mortalidade por câncer de mama ²¹.

A quimioterapia também pode ser feita de forma neoadjuvante, quando administrada antes da cirurgia. Neste caso, além de tratar a doença micrometastática sistêmica, pode reduzir as dimensões do tumor, permitindo que este seja removido através de uma cirurgia menos extensa ²².

As drogas geralmente usadas para quimioterapia adjuvante e neoadjuvante incluem: antraciclinas (doxorrubicina ou epirrubicina), taxanos (paclitaxel ou docetaxel) e ciclofosfamida. Na maioria dos casos, o tratamento quimioterápico é mais efetivo quando

combinações de mais de uma droga são utilizadas ²².

Comparando-se os diferentes regimes de quimioterapia, observa-se que os esquemas contendo antraciclinas são os que apresentam melhores resultados ²³. No entanto, vários estudos demonstram efeitos cardiotóxicos (imediatos e tardios) dose-dependentes desse grupo de fármacos que incluem disfunção cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva ²⁴. A cardiotoxicidade crônica por antraciclinas ocorre em 1,6 a 2,1% dos pacientes durante a terapia ou dentro do primeiro ano após o tratamento e geralmente é irreversível. Disfunção ventricular crônica tardia ocorre em 1,6 a 5% dos pacientes até trinta anos após a primeira dose do medicamento ²⁵.

Nota-se também que existe uma forte correlação entre disfunção crônica do ventrículo esquerdo e doses cumulativas de antraciclinas ²⁶. A incidência de insuficiência cardíaca é de 3 a 5% com uma dose cumulativa de 550 mg/m² e de 7 a 26% com a dose cumulativa de 700 mg/m² de doxorubicina. Por isto, a dose cumulativa de 450-550 mg/m² de doxorubicina é recomendada, empiricamente, como a mais alta permitida na prática clínica ²⁷.

Os taxanos podem causar efeitos cardiotóxicos imediatos, desencadeando arritmias cardíacas durante a infusão da medicação. A incidência de arritmias relacionada à administração do paclitaxel é de 0,1 a 3%. Pode ocorrer também isquemia miocárdica durante e após a infusão do paclitaxel. Há ainda relato de cardiotoxicidade tardia, com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca congestiva em pacientes em uso concomitante de taxanos e antraciclinas ²⁴.

A ciclofosfamida pode causar toxicidade cardíaca aguda ou subaguda ²⁴. As manifestações clínicas podem incluir: derrame pericárdico, miopericardite, arritmias e insuficiência cardíaca ²⁸, esta última ocorrendo em 7 a 20% dos pacientes ²⁴.

Para o câncer de mama avançado, outros fármacos podem fazer parte do esquema quimioterápico, como o 5-fluorouracil e a capecitabina ²⁹. A incidência de cardiotoxicidade relacionada ao 5-fluorouracil varia de 1 a 68%, sendo a isquemia miocárdica a manifestação mais comumente associada. Os efeitos cardiotóxicos da capecitabina variam de 3 a 9%, e podem incluir isquemia miocárdica e arritmias ²⁴.

No tratamento biológico, utiliza-se o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado específico para a região extracelular do HER2. A incidência de disfunção cardíaca varia de 2 a 8% em pacientes recebendo trastuzumabe isolado, atingindo 27% quando o este fármaco é administrado concomitantemente com antraciclinas ^{25,30}. A maioria dos pacientes se apresenta com redução assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ou, menos frequentemente, com insuficiência cardíaca congestiva classes II-IV³¹. Os

efeitos cardiotoxícos induzidos por essa droga não são dose-dependentes ³².

Rossi et al. ³³, analisando mulheres que utilizaram trastuzumabe em câncer metastático de mama HER2 positivo, encontraram que a idade foi um forte preditor de cardiotoxicidade, pois comparadas com as mulheres de menos de 50 anos, as que se encontravam na faixa de 50-69 anos tiveram risco aumentado de cardiotoxicidade em torno de 1,9%, e as mulheres acima de 70 anos de, aproximadamente, 4,4%. Observaram, ainda, que 4,7% dos casos desenvolveram efeitos adversos cardíacos severos, com o risco cumulativo de cardiotoxicidade de 2,4% e 4,3% durante os dois primeiros anos do tratamento e, após esse período, observou-se acréscimo do risco de cerca de 1% ao ano.

O tratamento hormonal adjuvante compreende a utilização dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio, como o tamoxifeno, e dos inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol e exemestano), que reduzem o risco relativo de recorrência e mortalidade em câncer de mama hormônio-positivo em 50-75% ²³. Os eventos adversos do tamoxifeno e dos inibidores da aromatase não têm o mesmo perfil. Parece haver incidência semelhante de acidente vascular cerebral e episódios isquêmicos transitórios entre pacientes tratados com tamoxifeno e inibidores da aromatase, mas o tamoxifeno determina maior incidência de fenômenos tromboembólicos e menores taxas de hipercolesterolemia ³⁴.

1.1.3 Radioterapia

Os efeitos da radioterapia no câncer de mama foram analisados em importantes estudos randomizados, que demonstraram que essa forma de tratamento, após cirurgias conservadoras e após mastectomia em mulheres com adenomegalias axilares, reduz a mortalidade e a recorrência da neoplasia e melhora a sobrevida ^{35,36}. O tratamento radioterápico pode ser realizado nas mamas, axilas ou parede torácica, e suas indicações incluem o controle local de células cancerosas indetectáveis clinicamente em seguida à cirurgia, já estando demonstrado que a radiação diminui a chance de recorrência de câncer de mama em torno de 70% ¹⁶.

Analisando as técnicas de radioterapia existentes, o planejamento dito convencional (2D) baseia-se em duas dimensões (uso de imagens planares como o raio-X) com o cálculo de distribuição de dose feito em um único plano (contorno) da paciente. Não se considera todo o volume irradiado, ou seja, a variação de dose fora deste contorno é ignorada; portanto, não há mensuração volumétrica exata da distribuição de dose. As combinações dos feixes de irradiação são simples e existe a necessidade de grande abrangência de margens para se garantir cobertura completa do volume-alvo de tratamento. Desta forma, estruturas críticas

(órgãos de risco) são frequentemente incluídas no campo de tratamento, colaborando sobremaneira para o aumento de toxicidade³⁷.

No final da década de 80, com o aprimoramento dos *hardwares* e dos sistemas de planejamento, foi possível a disponibilização de ferramentas capazes de auxiliar na avaliação de tratamentos totalmente Tridimensionais (3D). Na radioterapia 3D, a distribuição de dose é calculada em todo o volume irradiado, com correções de não homogeneidade, considerando o contorno torácico da paciente em seus diferentes níveis. As medidas de volume de coração e pulmão que serão irradiados pelas entradas de campo são conhecidas pelo cálculo dos histogramas de dose-volume. Esta é uma importante arma visto que auxilia na avaliação de quão homogêneo está sendo o planejamento e mensura o quanto de dose cada órgão receberá durante todas as aplicações. Em última análise, é a ferramenta utilizada para definir se um tratamento é proibitivo pela alta possibilidade de efeitos colaterais, ou se é aceitável, pelo maior efeito poupador dos órgãos de risco³⁷.

As técnicas de radioterapia compreendem: teleterapia, ou radioterapia externa, e braquiterapia.

A teleterapia é o tratamento no qual o paciente recebe a radiação de uma fonte externa, com a radiação emitida sendo proveniente de equipamento localizado fora do corpo do paciente. Todos os tecidos e órgãos localizados nas áreas próximas ao tumor também são atingidos pela radiação. É o método padrão para administração de radiação para câncer de mama³⁸, liberando geralmente uma dose de radiação de 50 a 60 Gy no curso de 5 a 6 semanas³⁹.

A teleterapia pode ser aplicada utilizando as técnicas de radioterapia conformacional 3D, Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) e Radioterapia Guiada Por Imagem (IGRT)⁴⁰.

A radioterapia conformacional 3D é uma forma avançada da radioterapia externa. Esta modalidade utiliza imagens que são adquiridas por tomografia computadorizada, ressonância magnética ou por tomografia por emissão de pósitrons. As imagens adquiridas são transferidas ao computador de planejamento para criar uma imagem tridimensional do tumor, possibilitando que múltiplos feixes de radiação de intensidade uniforme sejam conformados para o contorno exato do tumor, possibilitando a determinação de margens de segurança⁴¹.

A IMRT é uma técnica avançada de alta precisão que possibilita o ajuste da dose de radiação em relação ao formato 3D do tumor e o controle da intensidade do feixe, permitindo, assim, que as altas doses de radiação sejam localizadas na área da neoplasia. A intensidade da dose que melhor se adapta ao formato do tumor é determinada pelas imagens de tomografia

computadorizada em 3D do paciente em conjunto com as doses calculadas pelo computador⁴¹.

A IGRT é uma técnica que utiliza imagens e medidas de movimento do paciente em tempo real para acompanhar o tratamento de radioterapia, permitindo a sincronização das irradiações com os movimentos do tumor e dos órgãos ao redor da área tratada, fazendo com que os raios sejam aplicados apenas quando as estruturas anatômicas estiverem na posição correta, o que reduz as possíveis lesões nos tecidos vizinhos⁴².

Evidencia-se claramente que, em relação às estruturas torácicas, essa forma de terapia pode implicar em irradiação não desejada do coração, resultando em risco aumentado de doença cardíaca. Em sobreviventes de câncer de mama submetidas a tratamento radioterápico, com um seguimento médio de 28 anos, foi observado um aumento de 1,8 vezes de morte por doença cardíaca e 1,3 vezes de morte por doença vascular, comparando-se com as pacientes que não receberam radioterapia (para aquelas mulheres que sobreviveram 5 anos após o diagnóstico do câncer)⁴³.

As doses de radiação cardíaca são mais altas no tratamento do câncer da mama esquerda que no da direita. Estudos observacionais têm demonstrado maior mortalidade cardíaca em mulheres irradiadas com câncer de mama do lado esquerdo quando comparadas àquelas com câncer do lado direito^{44,45}, assim como têm mostrado um risco aumentado de lesão coronariana tardia associada à irradiação da mama esquerda comparado ao da mama direita⁴⁶.

A idade na época do diagnóstico da neoplasia também se correlaciona com o risco de cardiotoxicidade após radioterapia, sendo que uma idade mais jovem no momento do diagnóstico associa-se com um aumento do risco cardiovascular. Em estudo da base de dados *SEER-Medicare*, o risco de mortalidade por infarto agudo do miocárdio entre mulheres submetidas a tratamento radioterápico para câncer de mama foi maior para aquelas abaixo de 60 anos com tumor de mama esquerda comparadas àquelas com câncer de mama direita; porém, isto não foi evidente na coorte de pacientes com 60 anos ou mais⁴⁷.

Da mesma forma, radioterapia para câncer de mama esquerda está associada com um risco relativo em torno de 5,3% de infarto agudo do miocárdio fatal para pacientes abaixo de 60 anos quando comparadas às pacientes acima de 60 anos em 10 a 15 anos de seguimento. A influência da idade nos efeitos cardiotóxicos da radioterapia também foi demonstrada em estudo de coorte com mulheres sobreviventes de câncer de mama com menos de 71 anos de idade no momento do diagnóstico da neoplasia, encontrando risco de insuficiência cardíaca congestiva maior em pacientes que eram mais jovens na época do primeiro tratamento, o que

declina à medida que a idade aumenta ⁴⁷.

Os efeitos da radiação ionizante sobre o coração dependem essencialmente de três fatores: o volume de coração irradiado, a dose por fração e a dose total ⁴⁸.

Os estudos realizados antes de 1985 mostraram aumento da mortalidade por isquemia coronariana após 15 anos da radioterapia para linfoma de Hodgkin ou câncer de mama esquerda, com ou sem tratamento da cadeia mamária interna, mas as técnicas de irradiação torácica da época não permitiam estudar nem limitar a dose liberada para o coração ^{44,49}. Atualmente, o delineamento do volume cardíaco por tomografia computadorizada dosimétrica permite avaliar o volume cardíaco exposto à irradiação, embora esse delineamento do coração não seja totalmente satisfatório, em particular em seus limites superiores e inferiores ⁵⁰.

Ericksson et al. ⁵¹, utilizando um modelo de predição de toxicidade cardíaca (NTCP - *Normal Tissue Complication Probability*), demonstraram elevação da toxicidade com aumento do volume de coração irradiado em pacientes com linfoma de Hodgkin, determinando que o grupo que se encontrava em menor risco era o que havia recebido menos de 35 Gy em 30% do volume do coração. Gagliardi et al. ⁵², representantes desse mesmo grupo de estudos, observaram resultados similares avaliando a toxicidade cardíaca no tratamento do câncer de mama.

Em tese, a frequência e a severidade dos efeitos tardios aumentam com a dose por sessão e dependem pouco do seu retroespalhamento ⁵³, mas os dados da literatura sobre o papel do fracionamento no surgimento de eventos cardíacos ainda são contraditórios. Pazsat et al. ⁵⁴ encontraram que para doses fracionadas superiores a 2 Gy/sessão, em relação ao câncer de mama, o risco relativo de infarto agudo do miocárdio era igual a 2,6 contra 1,5 se a dose fracionada era inferior ou igual a 2 Gy/sessão. Já Marhin et al. ⁵⁵, em um estudo retrospectivo com 7.447 pacientes com câncer de mama irradiadas entre 1984 e 2000 (seguimento médio de 7,9 anos), não encontraram diferença significativa em termos de mortalidade cardíaca em relação ao fracionamento de doses.

Em uma revisão da literatura sobre efeitos cardíacos da radioterapia torácica, Mège et al. ⁵⁰ não conseguiram determinar a dose abaixo da qual a toxicidade cardíaca estaria ausente, mas, em contrapartida, propuseram níveis de dose máxima nos quais a toxicidade cardíaca tardia seja baixa: uma dose cardíaca máxima de 30 Gy; e níveis de doses médias os mais baixos possíveis, com limiar em torno de 5 Gy. Um estudo realizado em 4.414 pacientes irradiadas para câncer de mama mostrou que o risco de insuficiência cardíaca congestiva em dez anos aumenta paralelamente à dose média cardíaca, com tendência para um limiar em torno de 7 Gy ⁴⁹. Taylor et al. ⁵⁶, em um estudo de morbidade cardíaca após radioterapia em

1.018 pacientes com câncer de mama, confirmaram uma ligação entre dose média cardíaca e toxicidade. Um aumento de 1 Gy na dose média estava associado a um aumento de 4% no risco cardíaco; o risco relativo de toxicidade era de 1,2 para uma dose média inferior a 5 Gy, aumentando em 15% entre 5 e 14 Gy e em 108% acima de 15 Gy.

Existem, ainda, alguns fatores técnicos na radioterapia torácica que se relacionam com a toxicidade cardíaca.

A distância máxima para o coração (espessura máxima do coração irradiada, determinada por um corte tomográfico axial) correlaciona-se bem com a toxicidade cardíaca ⁵⁷.

As doses liberadas para o coração podem ser igualmente reduzidas pela utilização da técnica de apnéia respiratória. Bloqueando-se a respiração no final da inspiração, o volume médio irradiado do coração se reduz, diminuindo a probabilidade de toxicidade cardíaca ⁵⁸. Um estudo baseado em tomografia computadorizada encontrou que o coração pode ser totalmente removido do campo de radiação em quase metade dos pacientes e que o volume cardíaco pode ser reduzido em aproximadamente 80% ⁵⁹.

A posição prona (ao invés da posição supina) é outra alternativa para redução da toxicidade, pois diminui o volume do coração no campo de radiação (em 87% - 8,8 a 1,3 cm³) em 85% das pacientes ⁶⁰.

Entretanto, mesmo com a notável evolução técnica e a diminuição das doses da radioterapia, a relação com doença cardíaca persiste ⁴⁵. Além disso, os benefícios dessas novas técnicas de radioterapia só serão evidentes para as pacientes tratadas nos últimos anos; para as que foram tratadas nas décadas passadas, o risco cardiovascular aumentará com o passar do tempo ⁶¹.

Analisando-se as associações da radioterapia com outros tratamentos, observa-se que a utilização de antraciclina em associação com radioterapia aumenta o risco de cardiotoxicidade e de insuficiência cardíaca congestiva ⁶². A exposição às antraciclina acima de 250 mg/m² aumenta o risco de insuficiência cardíaca congestiva de duas a seis vezes nos pacientes tratados para linfoma ou câncer de mama que tenham recebido doses de radioterapia superiores a 12 Gy no coração ⁶³.

O efeito do trastuzumabe associado à radioterapia poderia se manifestar em longo prazo como o observado com as antraciclina, conduzindo igualmente a uma redução do intervalo de tempo para o aparecimento da cardiotoxicidade pós-radioterapia ⁶⁴.

1.1.4 Cardiopatias relacionadas à radioterapia torácica

1.1.5 Estratégias de cardioproteção

Alguns fármacos têm demonstrado efeito protetor contra o desenvolvimento da cardiotoxicidade produzida no tratamento do câncer, podendo ser divididos em três grandes categorias, segundo seu mecanismo de ação ⁷³:

- a) Interferência com os mecanismos de lesão dos miócitos;
- b) Redução do trabalho cardíaco;
- c) Reversão dos processos de lesão que comprometem a função ventricular.

A seleção racional desses agentes cardioprotetores dependerá da compreensão dos mecanismos de lesão subjacentes a cada tratamento agressor ⁷³.

Estudos clínicos e observacionais sugerem que fármacos como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e os betabloqueadores adrenérgicos são cardioprotetores no tratamento do câncer, atribuindo seus efeitos mais provavelmente à diminuição da carga sobre o coração e à interrupção de alças de *feedback* inapropriadas, que potencializam a fibrose miocárdica, do que às suas propriedades antioxidativas. Substâncias como os antagonistas mineralocorticoides podem, também, atuar na cardioproteção, provavelmente por sua ação antifibrótica ⁷⁴. Resumidamente, lembramos que a Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia ²⁴ indica o uso de medicação cardioprotetora como classe I/nível A em pacientes com disfunção ventricular já presente antes do uso de antraciclínas, e classe IIa/ nível B na prevenção de disfunção ventricular para pacientes com detecção subclínica de doença.

É indicada a utilização desses medicamentos em pacientes considerados de alto risco (alta dose de quimioterapia cardiotoxica, em especial antracíclicos, e/ou marcadores séricos de lesão miocárdica elevados), com comprovada redução de comprometimento miocárdico ²⁴.

Existe uma associação quase linear entre a extensão da lesão de cardiomiócitos, quantificada pelas concentrações de troponina, e o risco de desenvolver insuficiência cardíaca e hospitalização por essa patologia, fibrilação atrial e óbito. A dosagem da troponina pode contribuir significativamente na identificação dos pacientes que se beneficiarão da terapia de prevenção da cardiotoxicidade e, também, no monitoramento da resposta ao tratamento cardioprotetor ⁷⁵.

Em um grande estudo da cardio-oncologia brasileira, o CECCY (*Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy-induced Cardiotoxicity*)⁷⁶, um grupo de 200 pacientes com

neoplasia primária de mama HER2 negativo foi testado de forma randomizada e duplo-cega para a utilização de carvedilol ou placebo na prevenção primária de cardiotoxicidade, com o tratamento mantido pela duração da quimioterapia com antraciclina. Para o desfecho primário de queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior que 10% aos 6 meses em comparação com o valor basal, não foi observada diferença entre droga e placebo (14,5% vs 13,5%, $p=1,0$). Todavia, os autores detectaram uma significativa diferença entre os níveis de troponina, com redução de níveis no grupo carvedilol ($p=0,003$) e uma incidência mais baixa de disfunção diastólica ($p=0,039$), sugerindo um efeito protetor da droga contra a injúria miocárdica mesmo neste grupo de baixo risco cardiovascular.

Quanto ao uso de biomarcadores (troponina e NT-proBNP) para detecção de injúria miocárdica, sua dosagem é recomendada no momento basal, enquanto que sua monitorização é reservada para aqueles que utilizam esquemas terapêuticos com alta probabilidade de toxicidade cardíaca ou pacientes de alto risco²⁴. A elevação de troponina está relacionada ao aumento de risco em pacientes com doença miocárdica ou isquêmica e sem câncer. De forma geral, a extrapolação deste fato para a população de sobreviventes de câncer que completaram esquemas de alto risco, porém ainda sob risco para cardiotoxicidade tardia, faz sentido biológico, e a sua monitorização é bem aceita⁷⁵. Em uma grande meta-análise recente foi observado um aumento significativo da chance de disfunção ventricular esquerda em pacientes com troponina alterada (OR=11,9 95%; IC 4,4-32,1)⁷⁷.

O conhecimento das particularidades do acompanhamento das mulheres com câncer de mama no Brasil é pequeno. Embora a melhor forma de acompanhamento e recomendações de tratamento já estejam registradas em diretrizes brasileiras²⁴, a penetração destas informações é sempre tardia na prática médica. A população atendida nas últimas décadas no A.C.Camargo Cancer Center apresenta uma coorte incomparável para estimativa da frequência de doença cardiovascular tardia. O perfil de risco destas mulheres que desenvolveram complicações cardíacas após tratamento para câncer de mama pode orientar futuras adequações de protocolos institucionais não só durante a terapia, mas, também, no acompanhamento das sobreviventes, que representam um número cada vez maior das pacientes tratadas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a evolução cardiovascular em pacientes submetidas à radioterapia para tratamento de tumores primários da mama, acompanhadas em serviço especializado.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever a frequência de morte por doença cardíaca e eventos cardiovasculares no seguimento tardio de uma coorte de pacientes tratadas para câncer de mama em hospital especializado.
- b) Comparar fatores demográficos e clínicos entre as pacientes com e sem eventos cardiovasculares durante sua evolução.
- c) Analisar a relação entre o tipo de tratamento e a presença de eventos cardiovasculares tardios.

3 MÉTODOS

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo, realizado no A.C.Camargo Cancer Center, com coleta de dados a partir dos bancos de dados da instituição e de prontuários eletrônicos.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas nesta análise pacientes portadoras de neoplasias epiteliais da mama, de qualquer tipo histológico e estadiamento no momento do diagnóstico, submetidas a radioterapia para tratamento da neoplasia nesta instituição entre os anos de 2002 e 2013, que permaneceram vivas após 1 ano do diagnóstico, e que tiveram, no mínimo, 1 ano de acompanhamento na instituição.

Reconhecendo-se a relevância da idade na incidência de complicação cardiovascular e no sentido de racionalizar o extenso levantamento, detectando um provável maior número de eventos, o levantamento das pacientes foi realizado apenas para aquelas com idade maior ou igual a 65 anos no momento do diagnóstico da neoplasia.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas da análise as pacientes com 80 anos ou mais no momento do diagnóstico ou que apresentavam dados incompletos em prontuário referentes ao tipo e a dose total de radioterapia.

3.3 IDENTIFICAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO

Após aprovação deste estudo pelo Comitê de Ética nº 2356/17 (Anexo 1), estas pacientes foram identificadas pelo diagnóstico da doença de base no Registro Hospitalar de Câncer e seus prontuários eletrônicos, disponíveis nos sistemas utilizados pelo A.C.Camargo Cancer Center: Sistema MV do A.C.Camargo Cancer Center (2007 a abril de 2019) e Sistema TASY (a partir de maio de 2019).

Foram encontradas 2.709 pacientes com neoplasia primária de mama submetidas a tratamento com radioterapia, sendo 544 pacientes com idade maior ou igual a 65 anos. Dessa

forma, foi selecionada uma amostra de conveniência, não sequencial, com 100 pacientes, a partir de prontuários com maiores informações sobre história cardiovascular. O cálculo do tamanho amostral foi realizado a partir da análise dos 100 primeiros casos, que encontrou uma proporção de 17% de eventos cardiovasculares. A partir desse dado, calculou-se o tamanho amostral de 156 pacientes, o que representa um nível de confiança de 95% e erro amostral de 5% na avaliação dos dados coletados. Acrescentando-se uma margem de 20% de possíveis perdas, definiu-se um tamanho amostral mínimo de 188 pacientes.

Na revisão do prontuário, foram identificadas as seguintes variáveis:

1. Dados demográficos: idade, cidade de origem, forma de atendimento (particular, convênio ou Sistema Único de Saúde).
2. Presença de fatores de risco para evento cardiovascular no momento do tratamento e no seguimento. A saber:
 - a) Hipertensão arterial sistêmica;
 - b) Diabetes mellitus;
 - c) Dislipidemia;
 - d) Doença pulmonar obstrutiva crônica;
 - e) Tabagismo;
 - f) Doença renal crônica: estádios III, IV ou V;
 - g) Obesidade;
 - h) Doença cardíaca prévia: segundo relato do paciente ou registro em prontuário.
3. Caracterização da neoplasia: observando-se a lateralidade, o tamanho, o quadrante acometido e o tipo histológico.
4. Tipo de tratamento oncológico empregado: especificação do tratamento radioterápico (tipo e dose total), tipo de quimioterapia (com ou sem antraciclinas) e uso de terapia hormonal.
5. Uso de medicações cardioprotetoras no momento do diagnóstico e durante a evolução.
6. Evento Cardiovascular (ECV) após o tratamento, conforme as definições abaixo.
7. Em caso de óbito, especificação da causa e possível definição de óbito de origem cardíaca.
8. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada no ecocardiograma, no exame basal e no último exame do seguimento.

3.4 DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS E EVENTOS CLÍNICOS

- A. Evento cardiovascular, definido como a presença de qualquer um dos seguintes: morte de origem cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio não fatal, doença pericárdica, disfunção valvular, arritmias cardíacas ou revascularização miocárdica (RM).
- B. Evento cardiovascular maior, definido como a presença de qualquer um dos seguintes: morte de origem cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio não fatal, doença pericárdica, disfunção valvular ou revascularização miocárdica.
- C. Morte de origem cardíaca: morte por infarto agudo do miocárdio, morte súbita ou secundária a insuficiência cardíaca; morte ocorrendo durante o tratamento de doença cardíaca (angioplastia, cirurgia cardíaca ou cirurgia aórtica).
- D. Insuficiência cardíaca, caracterizada por sinais e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca e/ou elevação de marcadores biológicos associados a:
 - i. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, com redução da fração de ejeção com relação ao valor basal, de pelo menos 5%, até menos de 55%.
 - ii. Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo ou miocardiopatia restritiva, evidenciadas em métodos de imagem (ecocardiograma, eletrocardiograma, radiografias de tórax, cintilografia miocárdica ou ressonância magnética cardíaca).
 - iii. Disfunção ventricular assintomática: redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo de pelo menos 10% até menos de 55%, sem sinais ou sintomas concomitantes de insuficiência cardíaca.
- E. Doença isquêmica cardíaca: diagnósticos de infarto agudo do miocárdio, revascularização coronariana ou achados de isquemia em exames cardiológicos (cintilografia miocárdica, ecocardiograma com estresse, ressonância magnética cardíaca, tomografia cardíaca); detecção de doença coronária obstrutiva por exame de imagem (angiotomografia ou cinecoronariografia). Pacientes com diagnóstico clínico isolado de *angina pectoris*, sem posterior confirmação de doença, não foram incluídos devido à falta de confiabilidade na identificação retrospectiva deste sintoma⁴⁵.
- F. Infarto agudo do miocárdio: evidência de necrose miocárdica em situação clínica consistente com isquemia miocárdica; requer a combinação de evidência de necrose miocárdica (alterações de marcadores de necrose ou achados patológicos pós-morte) e informações derivadas da apresentação clínica, alterações eletrocardiográficas ou resultado de imagem de coronárias ou miocárdio.

- G. Doença pericárdica: pericardite crônica, pericardite constrictiva e derrame pericárdico constatados em exames de imagem (ecocardiograma, eletrocardiograma, radiografias de tórax ou ressonância magnética cardíaca).
- H. Disfunção valvar: estenose ou insuficiências das válvulas cardíacas constatados em exames de imagem (ecocardiograma e/ou cateterismo cardíaco).
- I. Arritmias cardíacas: bradicardia sintomática, prolongamento do intervalo QT, taquicardia supraventricular, fibrilação atrial ou *flutter* atrial.
- J. Doença vascular cerebral: estenose hemodinamicamente significativa de carótidas, ocorrência de acidente vascular transitório e/ou acidente vascular encefálico isquêmico.
- K. Doença cardiovascular prévia: infarto agudo do miocárdio, doença arterial coronariana, revascularização miocárdica, doença valvar ou miocardiopatia.
- L. Uso de medicações cardioprotetoras: prescrição de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor de angiotensina, betabloqueadores em qualquer dose.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados em formulário foram transferidos para tabulação em planilha Excel® (Microsoft Corp., Santa Rosa, Califórnia - EUA), além de cadastro na Plataforma REDCap, conforme norma da instituição, para análise.

As distribuições das variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartil, sendo as comparações entre os grupos calculadas por teste *t* de *Student* ou teste de *Mann-Whitney*, de acordo com a normalidade da distribuição dos valores.

As distribuições das variáveis discretas (ou categóricas) foram expressas como frequências e porcentagens, e as comparações calculadas por teste do qui-quadrado ou teste exato de Fischer.

O estimador de Kaplan-Meier foi considerado para estimar as curvas de sobrevida e a comparação das curvas de sobrevida para cada variável foi realizada através do teste de *Log-Rank*.

Foi realizada uma análise de regressão logística simples e múltipla para obter OR (*Odds Ratio*) e verificar quais fatores aumentariam a chance dos pacientes virem a apresentar evento cardiovascular.

4 RESULTADOS

Obedecendo aos critérios de inclusão e com dados recuperáveis para a maioria das variáveis, 201 pacientes tiveram seus prontuários submetidos à consulta pela pesquisadora.

A maioria das pacientes era proveniente da cidade de São Paulo (n=152; 75,6%), seguida por outra cidade do interior do estado de São Paulo (n=44; 21,9%) e por outro estado do Brasil (n=5; 2,5%).

Em relação à forma de atendimento no hospital, 138 pacientes (68,7%) foram atendidas através de um seguro médico, 53 pacientes (26,4%) via Sistema Único de Saúde e 10 pacientes (5%) realizaram atendimento particular.

A idade média no momento do diagnóstico foi de $72,2 \pm 4,8$ anos (65 a 79 anos) e o tempo médio de seguimento foi de 68 ± 32 meses.

No momento do diagnóstico do câncer, fatores de risco para desenvolvimento de Doença Cardiovascular (DCV) estavam presentes em 165 pacientes (82,1%) e 31 pacientes (15,4%) já apresentavam um histórico de DCV (Tabela 1).

A Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), avaliada pelo ecocardiograma no momento do diagnóstico do câncer, em 107 pacientes (53,2% da amostra) foi de $71 \pm 7\%$. Apenas 1 paciente apresentava um valor igual ou menor do que 50%, com evento cardiovascular prévio e sem novo evento no seguimento. A FEVE média após tratamento foi de 66 ± 8 ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 1 - Frequência de fatores de risco para doença cardiovascular no momento do diagnóstico da neoplasia.

Fator de risco	Frequência
	n (%)
Ausentes	36 (18%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	135 (67,2%)
Diabetes Mellitus	37 (18,4%)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	18 (9%)
Dislipidemia	77 (38,3%)
Obesidade	57 (28%)
Tabagismo	33 (16%)
Doença Renal Crônica	4 (2%)
Doença Cardiovascular prévia	31 (15,4%)
DAC ou RM*	10 (5%)
Doença Valvar	3 (1,5%)
ICC**	7 (3,5%)
Arritmia	16 (8%)
AVEi [#]	5 (2,5%)

Legenda: * Doença Arterial Coronária ou Revascularização Miocárdica. ** Insuficiência Cardíaca Congestiva.

[#] Acidente Vascular Encefálico Isquêmico.

Quanto ao tipo histológico do câncer, predominaram o carcinoma ductal infiltrante e o carcinoma lobular (Tabela 3). Foi observada uma frequência de RE positivo de 63% (127/149), de RP positivo em 53% (107/148) e de HER2 positivo em 10% (20/142). Em relação ao status nodal do tumor, 75 em 181 (37,3%) pacientes apresentavam infiltração ganglionar. Dentre 176 pacientes com o dado recuperável no prontuário, 50,2% apresentavam tamanho tumoral menor que 2 cm, 31,8% entre 2 e 5 cm e 5,5% maior que 5 cm.

Tabela 2 - Comparação dos resultados ecocardiográficos para FEVE (%) na população total, divididos em diferentes subgrupos e em relação aos momentos basal e seguimento.

	Basal (%)	Seguimento (%)	p
Média da população Total	71 ± 7 (n=107)	66 ± 8 (n=87)	<0,001
Média dos pacientes com ecocardiogramas basal e seguimento (n=54)	72 ± 6 (n=54)	66 ± 8 (n=54)	<0,001
Com uso de antraciclina (n=64)	72 ± 5 (n=46)	66 ± 7 (n=41)	<0,001

A mama direita estava acometida em 48,3% das pacientes (97/182) e a mama esquerda em 42,3% das pacientes (85/182). Acometimento bilateral foi encontrado em 5% das pacientes (10/192) e lado acometido não identificado no prontuário em 9 pacientes, sendo estas duas séries de pacientes excluídas da análise de lateralidade. As doses totais de radiação foram semelhantes para a mama direita ($54,06 \pm 15,45\text{Gy}$) e a mama esquerda ($55,4 \pm 17,1\text{Gy}$, $p=0,59$). História de DCV prévia e uso de antracíclico no tratamento tiveram igual frequência entre pacientes com diferentes lados acometidos.

Tabela 3 - Especificação do tipo histológico da neoplasia de mama.

Tipo histológico	n	%
Carcinoma ductal infiltrante	137	68,2
Carcinoma lobular	27	13,4
Carcinoma papilífero	3	1,5
Carcinoma ductal in situ	27	13,5
Adenocarcinoma mucinoso invasivo	2	1,0
Carcinoma metaplásico invasivo	1	0,5
Carcinoma tubular	2	1,0
Carcinoma medular	1	0,5
Carcinoma cribiforme in situ	1	0,5
Total	201	100,0

Quanto ao tratamento específico do câncer, 148 pacientes (73,6%) foram submetidas à ressecção segmentar da mama e 49 pacientes (24,4%) à mastectomia. Quatro pacientes não realizaram tratamento cirúrgico. Em adição à cirurgia, os tipos de radioterapia e terapias adjuvantes estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 - Detalhamento dos tipos de tratamento radioterápico, quimioterapia e terapia hormonal.

Tipo de tratamento	n (%)
Radioterapia 2D	110 (55,6%)
Radioterapia 3D	88 (44,4%)
Radioterapia intraoperatória	7 (3,5%)
Dose total de radiação (Gy) (n=190)	
Média ± DP	55,5 ± 17,4
Quimioterapia	88 (44,2%)
Quimioterapia com antracíclico	64 (32,5%)
Terapia Hormonal	164 (81,6%)
Tamoxifeno	78 (39%)
Inibidores de aromatase	133 (66,2%)

O uso de medicação cardioprotetora ocorreu em 131 pacientes no diagnóstico do câncer (nestes casos, em uso para tratamento de hipertensão arterial sistêmica ou arritmia). No seguimento clínico, essas drogas foram utilizadas em 157 pacientes.

Trinta e cinco pacientes (17,4%) apresentaram pelo menos um ECV. O tempo médio entre o diagnóstico do câncer e a ocorrência de um ECV foi de $34,6 \pm 35,6$ meses. Os tipos de eventos estão especificados na Tabela 5. A mortalidade total foi de 9% (n=18), sendo de causa cardiovascular em 3 pacientes (1,5%). A sobrevida global estimada (figura 1) foi significativamente afetada pela ocorrência de ECV (p=0,012).

Tabela 5 – Especificação do número de pacientes por tipos de eventos (N=210).

Tipo de evento cardiovascular	n (%)
Evento Cardiovascular total	35 (17,4%)
Insuficiência cardíaca	12 (6%)
IAM não-fatal	0
Arritmia	14 (6,7%)
AVEi **	2 (1%)
Doença cardíaca isquêmica	11 (5,5%)
Revascularização miocárdica	6 (3%)
Disfunção valvar	3 (1,5%)
Óbito total	18 (9%)
Óbito de origem cardíaca (inclui 1 IAM*)	3 (1,5%)

Legenda: ** Todos os pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico na evolução também apresentaram um evento cardíaco. *IAM: Infarto Agudo do Miocárdio.

No Apêndice 1 são apresentadas as curvas de sobrevida global e suas respectivas estatísticas para sobrevida em relação ao tipo histológico do tumor, status nodal, uso de antraciclina e uso de tamoxifeno.

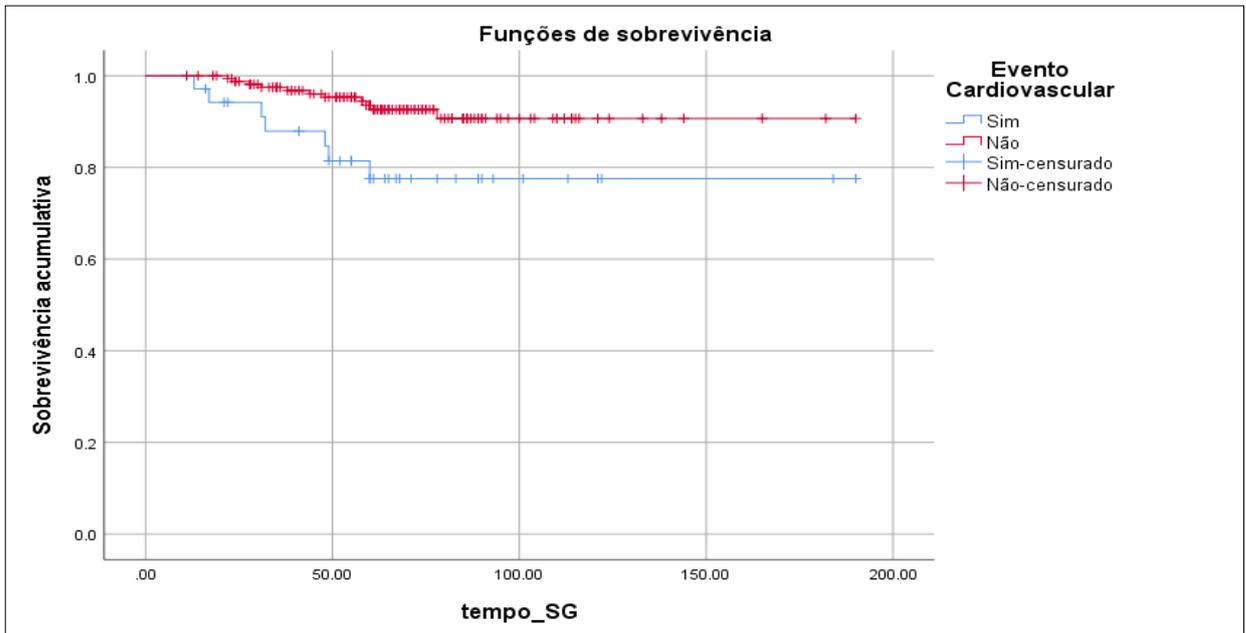


Figura 1 – Sobrevida global de pacientes com e sem evento cardiovascular. As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de Log-Rank (Mantel-Cox). $p=0,012$.

Excluindo-se da análise os pacientes que apresentaram algum tipo de arritmia como causa única do critério ECV ($n=4$), a taxa de eventos foi de 15,4%. As análises comparativas entre os grupos com e sem ECV não sofreram alteração quando estes indivíduos foram excluídos da análise.

A comparação entre grupos com e sem ECV está resumida na Tabela 6.

A idade média do grupo com ECV foi de $71,3 \pm 5$ anos, enquanto que no grupo sem ECV, foi de $72,3 \pm 5$ anos ($p=0,2$). O tempo de seguimento médio do grupo com ECV foi de 72 ± 41 meses e o do grupo sem ECV de $67,4 \pm 30$ meses.

A presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) na época do diagnóstico do câncer ($85,7\%$ vs $63,3\%$, $p=0,018$) e de DCV prévia (34% vs $11,4\%$, $p=0,002$) foi significativamente mais frequente em pacientes com ECV. As frequências de diabetes mellitus, tabagismo e dislipidemia foram semelhantes nos dois grupos.

Na análise por regressão logística simples, HAS provocou aumento significativo da chance de ECV (OR=3,4; 95% IC 1,3-9,4; $p=0,014$). A presença de doença cardíaca prévia elevou a chance de ECV (OR=4,03; 95% IC 1,7-9,4; $p=0,001$).

Já na análise por regressão logística múltipla, a incidência de HAS apresentou OR=2,7 (95% IC 0,9-7,6; p=0,057), enquanto a presença de doença cardíaca prévia resultou numa OR=3,1 (95% IC 1,3-7,6; p=0,009).

O uso de drogas cardioprotetoras no momento do diagnóstico do câncer não apresentou relação com a incidência de ECV (p=0,1 para betabloqueador e p=0,2 para IECA/BRA). No seguimento clínico, dezenove pacientes do grupo com ECV estavam em uso de betabloqueador e 22 pacientes em uso de IECA/BRA, com um total de 25 pacientes (71,4%) que utilizaram pelo menos uma dessas drogas.

A comparação entre as frações de ejeção do ventrículo esquerdo médias pré e pós-tratamento no grupo total estão resumidas na Tabela 2. Na amostra total, 54 pacientes apresentavam pares de ecocardiograma (26%), com médias de FEVE estatisticamente diferentes entre os momentos basal e seguimento, porém dentro da faixa de normalidade ($72 \pm 6\%$ vs $66 \pm 8\%$; p<0,001). Quatro pacientes apresentavam FEVE igual ou menor do que 50% no seguimento clínico. A frequência de ECV foi significativamente maior entre aquelas com quedas maiores do que 10% na FEVE (16,6% vs 9%; p=0,033). Apenas 20 pacientes com ECV (57,1%) apresentavam pares de ecocardiograma registrados em prontuário.

A frequência de ECV foi maior nos pacientes submetidos ao tratamento com antracíclico (n=64), porém sem diferença estatística (42,9% vs 30,2 %; p=0,2). A FEVE média pré e pós-tratamento variou de $72 \pm 5\%$ para $66 \pm 7\%$ (p<0,001). A frequência de pacientes que tinham registro de ecocardiograma pré- e pós-tratamento no grupo que utilizou antraciclina foi de 48,4%. Dentre estes, observamos significante queda de FEVE média ($72,3\%$ vs $60,3\%$; p <0,001), ainda que tenham persistido com valores dentro da normalidade. A frequência de queda da FEVE maior do que 10% nos ecocardiogramas pré e pós-tratamento foi mais alta nos pacientes que utilizaram antraciclina (9,3% vs 4,7%; p=0,004). Nenhuma paciente apresentou FEVE menor do que 50%. A frequência de registro em prontuário de ecocardiografia pré- e pós-tratamento para pacientes que não usaram antraciclina foi de apenas 17,3% e não houve alteração no valor da FEVE entre estes pacientes ($70,8\%$ vs $68,1\%$, p=0,22).

Lateralidade, dose total de radiação e uso de terapia hormonal não afetaram a frequência de eventos nesta amostra.

Foi encontrada uma taxa de perda de seguimento clínico de 28,3%.

Tabela 6 – Resumo das variáveis na comparação entre grupos com e sem evento cardiovascular.

Variável	ECV + (n=35)	ECV – (n=166)	p
Idade (anos)			
Média ± DP	71,3 ± 5	72,3 ± 5	0,2
Tempo de seguimento (meses)			
Média ± DP	72 ± 41	67,4 ± 30	0,4
Hipertensão Arterial Sistêmica	85,7%	63,3%	0,018
Diabetes Mellitus	20%	18,1%	0,9
Tabagismo	25,7%	14,5%	0,17
Dislipidemia	37,1%	38,6%	1,0
Obesidade	34,3%	27,3%	0,5
Doença cardíaca prévia	34,3%	11,4%	0,002
Utilização de medicação CP * ao diagnóstico do câncer			
Betabloqueador	31,4%	19,4%	0,18
IECA/BRA	54,3%	41,8%	0,24
Lateralidade – Mama esquerda	45,5%	47%	1,0
Dose média de radiação total (n=190) (Gy)			
Média ± DP	54,13 ± 3,07	55,7 ± 1,4	0,6
Uso de antraciclina (n=64)	42,9%	30,2%	0,2
FEVE média em pacientes c/ uso de antraciclina (n=64)			
Basal	72,8 ± 5,8%	72,5 ± 5,3%	0,86
Evolução	60,36 ± 5,2 %	67,7 ± 6,7%	0,002
Uso de terapia hormonal	80%	82%	0,9
Frequência de queda da FEVE > 10% (n=54 - pacientes com ecocardiograma pareado)	9 (16,6%)	5 (9%)	0,03

Legenda: *Medicação CP: medicação cardioprotetora.

5 DISCUSSÃO

Estudos sobre complicações cardiovasculares da radioterapia são frequentes na literatura médica, sugerindo que doses cumulativas de radiação, número de tratamento, altas frações diárias de radiação, volume cardíaco exposto à radiação e localização do tumor desempenham importantes papéis nas doenças cardiovasculares induzidas pela radiação^{78,45,49,79}.

Na literatura, encontramos também numerosos estudos sobre complicações cardiovasculares no grupo de sobreviventes de carcinoma de mama^{44,45}. Estas observações foram consolidadas por metanálise realizada pelo *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*⁸⁰, que demonstrou aumento significativo da mortalidade por doença cardíaca em sobreviventes de câncer de mama. Assim, é uma necessidade crucial e urgente aprofundar os estudos nos campos da cardiologia e da oncologia para melhorar a sobrevivência nesse grupo cada vez mais crescente de pacientes⁸¹.

Analizamos pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, o que representa uma fração importante das mulheres acometidas por câncer de mama, uma vez que 82% desses tumores são diagnosticados em mulheres com idade igual ou maior que 50 anos e 90% das mortes por câncer de mama ocorre nesta faixa etária^{8,82}. A mediana de idade ao diagnóstico é de 62 anos e a mediana da idade dos casos de óbito é de 68 anos⁸². Dividindo-se a população em faixas etárias de 10 anos, a probabilidade do diagnóstico de câncer de mama é altíssima para mulheres 70-80 anos, enquanto a morte por câncer de mama é mais provável entre mulheres na faixa de 80-90 anos⁸. A idade média encontrada em nosso estudo é, portanto, coerente com a literatura existente. Mulheres idosas portadoras de câncer de mama, com doença cardiovascular prévia ao tratamento radioterápico, encontram-se em maior risco para desfecho combinado de evento cardiovascular ou óbito no primeiro semestre após a radioterapia quando comparadas aquelas que não realizaram esse tipo de tratamento⁸³.

Em relação aos fatores de risco cardiovasculares prévios ao tratamento do câncer, a literatura cita como aqueles que podem contribuir para o crescimento da incidência de toxicidade cardíaca com terapia radioterápica adjuvante: história familiar ou pessoal de doença cardiovascular, idade maior que 65 anos, tabagismo, dieta, dislipidemias, obesidade, hipertensão arterial e estilo de vida sedentário⁸¹. A Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia²⁴ acrescenta, também, como fator de risco Diabetes Mellitus.

Nosso estudo não conseguiu, em razão de deficiências dos prontuários, dados relativos à história familiar de doença cardiovascular, sedentarismo e estilo de vida. Nossas observações a esse respeito se centraram em história pessoal de doença cardiovascular, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica, dados analisados no trabalho de Darby et al.⁴⁵, que analisou 20.168 casos de mulheres que realizaram radioterapia por câncer de mama e que representa um marco nos estudos sobre o tema. Das 201 pacientes analisadas, encontramos que 165 mulheres (82,1%) apresentavam algum fator de risco cardiovascular no momento do diagnóstico.

Mulheres fumantes apresentaram um risco absoluto de mortalidade cardíaca aproximadamente quatro vezes maior do que as não fumantes (8% versus 1,8%), concluindo-se que tabagismo somado à radiação pode ter efeito sinérgico no aumento de doença arterial coronariana⁸⁴.

Doenças cardiovasculares nos pacientes com câncer são eventos cada vez mais frequentes em decorrência de avanços na terapêutica oncológica, que produziram aumento da sobrevida das pacientes, com esses progressos no tratamento oncológico resultando, também, em maior exposição das pacientes a fatores de risco cardiovasculares²⁴.

Em relação ao tratamento específico do câncer, em adição à cirurgia, uma meta-análise que comparou os desfechos em pacientes com câncer de mama, randomizadas para receber cirurgia com ou sem radioterapia, demonstrou que a sobrevivência geral após 10 anos foi significativamente pior em pacientes que receberam radioterapia⁸⁵. A mortalidade específica cardíaca elevou-se em 27% nos pacientes tratados com cirurgia e radioterapia em contraste com aqueles pacientes submetidos somente à cirurgia⁸⁰. O aumento da taxa de eventos cardiovasculares reportada nos estudos mais antigos deve-se, principalmente, a altos volumes irradiados e altas doses de radiação no coração comumente utilizadas nos protocolos iniciais⁸⁶.

Devido ao potencial efeito de toxicidade cardíaca da radioterapia, estudos foram desenvolvidos para definir restrições de doses aceitáveis ao coração e desenvolver metodologias que pudessem minimizar os volumes de irradiação cardíacos sem comprometer a cobertura alvo para o câncer⁸⁵. Em centros especializados em tratamento de câncer, com uma dose de radiação total para o coração menor do que 2 Gy, estima-se uma mortalidade cardíaca de menos da metade do que para doses maiores do que 4 Gy⁸⁶.

A Comissão Internacional de Proteção Radiológica relata que uma dose de 0,5 Gy pode levar a aproximadamente 1% dos indivíduos expostos a desenvolver doença

cardiovascular após 10 anos da radioterapia. Ao adicioná-la a uma população com uma alta taxa de doenças cardiovasculares, o risco absoluto torna-se notável e pode levar a graves consequências para a saúde pública ⁸⁷. Em nosso estudo, a dose total de radiação não afetou a frequência de eventos cardiovasculares.

Possíveis alvos da cardiotoxicidade pelo tratamento do câncer incluem miocárdio, pericárdio, valvas e artérias coronárias ⁸⁵.

Em sobreviventes de câncer que receberam antraciclina, radioterapia ou terapia combinada, insuficiência cardíaca congestiva foi a complicação mais comum, com um risco de desenvolvimento em 30 anos de 2,7% ⁸⁸. O risco de insuficiência cardíaca em sobreviventes tratados com radioterapia e antraciclina em 20 anos foi de 18% naquelas que receberam doses médias maiores do que 3,7 Gy ⁸⁹, sendo que o risco de desenvolver insuficiência cardíaca aumenta significativamente com a dose de radiação ⁹⁰.

A radioterapia é classicamente relacionada ao desenvolvimento de DAC, em geral reportada de modo tardio após exposição à radiação ²⁴. A radioterapia pode piorar doença cardíaca pré-existente, causando danos vasculares e resultando no surgimento de aterosclerose acelerada e doença arterial coronariana ⁹¹. Em estudo realizado em mulheres que receberam radioterapia para câncer de mama, 44% apresentaram evento coronariano em 10 anos, 33% em 10 a 19 anos e 23% a partir de 20 anos da radioterapia ⁹².

O tratamento da doença coronariana induzida pela radioterapia é similar ao da população geral, embora o risco de re-estenose nesses pacientes seja maior do que o habitual. Nos pacientes previamente tratados com radioterapia, o risco após procedimentos cirúrgicos, como revascularização do miocárdio, é maior do que naqueles pacientes que não foram irradiados previamente ⁹³. O tempo relativamente curto de seguimento das pacientes em nosso estudo e a falta de serviço de hemodinâmica 24 horas no A.C. Camargo Cancer Center, com transferência de pacientes para outros hospitais a partir do Pronto Socorro, pode ter subestimado a taxa de infarto agudo do miocárdio, doença arterial coronariana e revascularização miocárdica no presente estudo.

A valvopatia induzida pela radioterapia é um efeito latente comum da radioterapia mediastinal ⁷⁸. A incidência de doença valvar foi de 1% em até 10 anos, 4% em até 15 anos e 6% em 20 anos após o término do tratamento ⁹⁴, o que pode contribuir para uma morbidade substancial que acompanha o coração irradiado ²⁴. As valvas aórtica e mitral são mais comumente envolvidas do que a tricúspide e a pulmonar ⁹².

Anormalidades do sistema de condução induzidas pela radioterapia são menos comuns ⁷⁸. O eletrocardiograma após radioterapia pode apresentar, desde alterações inespecíficas de

segmento ST, baixa voltagem e bloqueio de ramo direito ⁹⁵. Esses pacientes normalmente apresentam outras injúrias cardíacas relacionadas à radioterapia, como doença arterial coronariana, valvopatias e doença pericárdica ⁷⁸.

Nenhuma paciente apresentou doença pericárdica. De acordo com a literatura, pericardite aguda é uma condição rara que pode ocorrer durante a radioterapia ou semanas após a radioterapia, com manifestações que variam desde derrame pericárdico assintomático até pericardite sintomática ⁹². Pericardite crônica aparece meses a anos após a radioterapia. Entre os assintomáticos com irradiação mediastinal prévia, espessamento pericárdico esteve presente em 21% dos pacientes e pequeno derrame pericárdico foi notado em 3% dos pacientes. A prevalência de espessamento pericárdico aumenta quanto maior for o período de latência, chegando a 33% para mais de 20 anos de seguimento ⁹⁶.

Foi observada uma maior chance de ocorrência de evento cardiovascular naquelas pacientes em que havia história de doença cardíaca prévia ao diagnóstico do câncer. Hipertensão arterial sistêmica ao diagnóstico do câncer apresentou uma tendência de aumento de chance de ocorrência de evento cardiovascular, que deve ser levada em consideração devido ao nosso tamanho amostral relativamente pequeno. Esses dados estão de acordo com a literatura, em que pacientes com doença cardiovascular prévia ou fatores de risco cardiovascular representam o grupo com maior possibilidade para complicações cardiovasculares decorrentes do tratamento do câncer ²⁴.

Observa-se ainda, que muitas pacientes com fatores de risco cardiovasculares e/ou doença cardiovascular estabelecida abandonam o seguimento clínico com cardiologista durante o tratamento do câncer, deixando de realizar terapia com potencial impacto em redução de desfecho cardiovascular, o que pode ter contribuído para a frequência de fatores de risco e a ocorrência dos eventos cardiovasculares durante e após o tratamento do câncer encontradas em nosso estudo.

Quanto à lateralidade do câncer de mama como variável relacionada a eventos cardiovasculares, estudos iniciais, em que foram utilizadas técnicas de radioterapia mais antigas, demonstravam taxas de mortalidade cardíaca maiores em mulheres com tumores de mama esquerda. Entretanto, pesquisas mais recentes não observaram diferença entre a neoplasia de mama esquerda e a de mama direita em termos de mortalidade cardíaca relacionada à radiação ^{97,98}. Nosso estudo não encontrou relação entre lateralidade da mama e maior frequência de eventos cardiovasculares.

Trabalho de Sardar et al. ⁹⁹ demonstrou que pacientes com neoplasia de mama diagnosticadas antes de 1992 apresentavam um risco significativamente maior de mortalidade

cardiovascular com irradiação da mama esquerda quando comparado à da mama direita, enquanto que essa diferença estatística não existia com os tumores diagnosticados após 1992. Isso pode ser explicado pelo fato de a diferença entre a radioterapia em mama esquerda e direita ser mais evidente após 15 anos de seguimento, o que demonstra que estudos com a conclusão de que mortalidade cardiovascular relacionada à radioterapia é independente da lateralidade do tumor apresentam um tempo de seguimento mais curto (menor que 10 anos) do que pesquisas mais antigas ⁸⁵. Nosso trabalho teve um tempo de seguimento médio relativamente pequeno.

Embora a radioterapia em mama esquerda não esteja associada a maior taxa de mortalidade cardiovascular, a taxa de diagnósticos de doença arterial coronariana associada a procedimentos intervencionistas coronarianos é mais elevada nessas pacientes ^{83,98}. Em mulheres com neoplasia de mama, que possuem história de doença cardíaca prévia ao tratamento, os tumores de mama esquerda apresentaram uma taxa significativamente maior de intervenção coronariana percutânea após a radioterapia. A taxa de sobrevivência global em pacientes submetidas à intervenção coronariana percutânea é significativamente menor em pacientes com câncer de mama esquerda, o que representa um subgrupo em potencial para alto risco cardiovascular, no qual se deve garantir um acompanhamento cardiológico adicional ⁹⁸.

Em nosso estudo, a frequência de eventos cardiovasculares foi maior nos pacientes submetidos ao tratamento com antracíclicos, entretanto, sem diferença estatística. De acordo com a literatura, para neoplasia de mama, a cardiotoxicidade relacionada à radioterapia é mais frequente naquelas pacientes que fizeram uso de antraciclina ²⁴.

Quanto às causas de óbito das pacientes avaliadas, as principais foram relacionadas à neoplasia, sendo encontrados três óbitos de origem cardíaca. De acordo com a literatura, câncer e doença cardiovascular são as duas principais causas de morte nos Estados Unidos ¹⁰⁰ e no Brasil ²⁴, sendo que doença cardiovascular é a causa mais comum de óbito não relacionado ao câncer ⁷⁸.

Modificações subclínicas no coração podem aparecer muito antes da manifestação clínica dos eventos cardíacos, por isso a apropriada identificação de disfunção ou anormalidade anatômica em um estágio precoce deve ser parte indispensável das estratégias para minimizar os efeitos da toxicidade cardíaca induzida pelo tratamento do câncer. O parâmetro mais comumente utilizado na rotina diária para avaliação de disfunção miocárdica é a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo o ecocardiograma o exame não invasivo inicial ⁸⁵. Em nossa amostra, a frequência de eventos cardiovasculares foi significativamente

maior entre aquelas pacientes com quedas maiores do que 10% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A ausência de maior documentação ecocardiográfica encontrada em nosso estudo pode ter subestimado a frequência de eventos cardiovasculares, na medida em que prejudicou a avaliação de disfunção miocárdica assintomática e de outras patologias.

A falta de registro em prontuário de dados sobre outros exames complementares para diagnóstico de doença cardiovascular também foi verificada durante a coleta de dados, como ultrassom *doppler* colorido de carótidas e vertebrais, testes não invasivos para doença coronariana, cateterismo cardíaco e biomarcadores de injúria miocárdica, o que pode demonstrar a carência de uma rotina de atendimento cardiológico às pacientes tratadas para câncer de mama no A.C. Camargo Cancer Center.

Diante do exposto, o perfil das mulheres em nosso estudo que desenvolveram complicações cardíacas após tratamento para câncer de mama inclui aquelas que apresentavam fatores de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular ou que já eram portadoras de doença cardiovascular prévia. Portanto, o preparo de um time para suporte cardiovascular dessa população crescente com câncer é necessário para oferecer um atendimento cardiovascular de alta qualidade para este grupo de pacientes¹⁰⁰.

Nesse sentido, a cardio-oncologia aparece como uma disciplina e subespecialidade da cardiologia emergente que oferece resposta ao rápido crescimento do número de pacientes com câncer em risco de desenvolver doença cardiovascular ou com comorbidade cardiovascular. A necessidade crescente da expansão da cardio-oncologia possui relação direta com a epidemiologia do câncer e das doenças cardiovasculares, com os seus fatores de risco em comum e com a multiplicidade de tratamentos com diferentes toxicidades ao sistema cardiovascular²⁴.

Os especialistas em cardio-oncologia devem estar envolvidos em todos os aspectos do cuidado médico: prevenção, detecção precoce e tratamento otimizado de doença cardiovascular em pacientes em terapia oncológica, focando nas suas necessidades cardiovasculares e oncológicas, do diagnóstico até a fase de sobrevivência. Algumas dessas estratégias incluem: estratificação de risco cardiovascular e otimização do tratamento cardiovascular antes do início da terapia oncológica; personalização do tratamento para o câncer baseada no perfil de risco cardiovascular do paciente; e diagnóstico e tratamento das complicações cardiovasculares relacionadas à terapia oncológica¹⁰⁰.

O conhecimento detalhado de como as neoplasias e seus tratamentos impactam na fisiopatologia cardiovascular é a base para o desenvolvimento de estratégias para otimizar a saúde do coração, a prevenção e o tratamento de complicações nos pacientes com câncer¹⁰¹.

A prevenção começa com a otimização da saúde cardiovascular através do manejo agressivo dos fatores de risco comumente presentes no desenvolvimento do câncer e da doença cardiovascular ¹⁰².

A disponibilidade de uma ampla gama de tratamentos oferecidos para o câncer oferece uma oportunidade ao cardiologista, em colaboração com o oncologista, de elaborar o perfil de risco cardiovascular e estratificar medidas com as quais possa se identificar o paciente de alto risco para eventos cardiovasculares e selecionar terapias que possam conferir uma melhor razão de risco versus benefício. Essas estratégias podem envolver medidas de novos biomarcadores e incorporação de um serviço avançado de triagem cardiovascular, incluindo a análise do *strain* miocárdico pelo ecocardiograma e tomografia computadorizada do coração, assim como algoritmos convencionais de estratificação de risco cardiovascular ^{103,104}.

O manejo das complicações cardiovasculares relacionadas ao tratamento do câncer torna-se um desafio devido à escassez de orientações baseadas em evidências nesta população, frequentemente excluída dos ensaios clínicos cardiovasculares ¹⁰⁰.

Uma abordagem multidisciplinar envolvendo o oncologista e o cardiologista é necessária para o gerenciamento ideal das complexas situações clínicas encontradas nos pacientes com câncer. Ferramentas que ajudem a cultivar esse relacionamento incluem: educação continuada conjunta, revisão e discussão de casos, encontros incentivados pelas sociedades profissionais de ambas as especialidades e comunicação frequente entre o cardiologista especialista em cardio-oncologia e o oncologista de referência. Além disso, o desenvolvimento de pesquisas nessa área também representa um componente essencial no cuidado cardiovascular avançado no paciente com câncer ¹⁰⁰.

Embora ainda limitadas em número e alcance, as equipes de cardio-oncologia estão surgindo como um importante ponto de apoio para o tratamento dos pacientes com câncer. Por se tratar de um grande centro brasileiro para diagnóstico e tratamento oncológico, o A.C.Camargo Cancer Center oferece amplas condições para a implantação de um serviço de cuidado cardiovascular avançado.

6 LIMITAÇÕES

- 1 As mudanças significantes do tratamento do câncer de mama e de novos recursos terapêuticos nas técnicas de radioterapia, no período de 2002 a 2013, podem ter influenciado os resultados.
- 2 A coleta de dados pode ter sido influenciada pela falta de uniformidade dos registros em prontuário.
- 3 Em um estudo retrospectivo, a influência de fatores de confusão não pode ser descartada, principalmente em uma amostra de conveniência. Desse modo, pacientes em acompanhamento fora da instituição não foram incluídas, com possibilidade de terem sido perdidas as cardiopatas encaminhadas a serviços especializados.
- 4 A exclusão de pacientes que morreram no primeiro ano de tratamento pode ter perdido as que apresentaram complicações precoces, especialmente aquelas com doença cardiovascular prévia de maior importância.
- 5 A disponibilidade de um número limitado de registros de eletrocardiograma e ecocardiograma pode ter reduzido de forma significativa o número de eventos detectados.
- 6 Não foi possível a coleta de outros dados da radioterapia, como dose média, volume irradiado e dose cardíaca residual, uma vez que esses dados se encontram em sistema próprio do setor de radioterapia, ao qual não tivemos acesso.
- 7 A frequência de fatores de risco e de doença cardiovascular prévia ao tratamento oncológico observada em nosso estudo está de acordo com a encontrada na literatura para a faixa etária analisada. Nesse sentido, a exclusão de pacientes mais jovens pode ter afetado a avaliação do surgimento de doença cardiovascular em pacientes sem fatores de risco e que não apresentavam doença cardiovascular já estabelecida antes da terapia para o câncer.
- 8 Os resultados encontrados não se aplicam a pacientes que não receberam radioterapia como tratamento adjuvante.

7 CONCLUSÕES

Nas pacientes submetidas à radioterapia para tratamento de tumores primários da mama, nesta coorte, observamos:

- 1 Em seguimento médio de 68 ± 32 meses, a frequência de morte por doença cardíaca foi de 1,5%, de morte total foi de 9% e de eventos cardiovasculares foi de 17,4%. A sobrevida das pacientes foi significativamente afetada pela ocorrência de um evento cardiovascular. Progressão da neoplasia primária e doença cardiovascular foram as principais causas de óbito.
- 2 Com relação aos clássicos fatores de risco para doença cardiovascular, a presença de hipertensão arterial sistêmica ou de história prévia de doença cardíaca no momento do diagnóstico do câncer elevou significativamente o risco de eventos cardíacos no seguimento das pacientes.
- 3 Lateralidade do câncer de mama, dose total de radiação, uso de antracíclicos e de terapia hormonal não apresentaram associação significativa com o desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

8 REFERÊNCIAS

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7-30.
- 2 Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jul;66(4):271-89.
- 3 Abe J, Martin JF, Yeh ET. The future of onco-cardiology: we are not just "side effect hunters". *Circ Res.* 2016 Sep 30;119(8):896-9.
- 4 Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006 Oct 12;355(15):1572-82.
- 5 Akam-Venkata J, Franco VI, Lipshultz SE. Late cardiotoxicity: issues for childhood cancer survivors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016 Jul;18(7):47.
- 6 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan-Feb;66(1):7-30.
- 7 Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, et al. Advance Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic features in young women with breast cancer in Brazil: A subanalysis of the AMAZONA III study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol.* 2019 Nov;5:1-10.
- 8 DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Sauer AG, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Nov;69(6):438-51.
- 9 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2016 apr. Disponível em: <https://bit.ly/3vIDnxx>. [2019 set 17].

- 10 Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Jun;26(6):809-815.
- 11 Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Jemal A, Kramer JL, Siegel RL. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Sep;69(5):363-85.
- 12 Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011 Jun;13(3):R64.
- 13 Howard E, Steingart RM, Armstrong GT, Lyon AR, Armenian SH, Teresa Voso M, et al. Cardiovascular events in cancer survivors. *Semin Oncol.* 2019 Dec;46(6):426-32.
- 14 Cirqueira MB, Moreira MAR, Soares LR, Freitas-Júnior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina.* 2011 out;39(10):499-503.
- 15 Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Sep 23;5(1):66.
- 16 Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician.* 2010 Jun 1;81(11):1339-46.
- 17 Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Programa nacional de controle do câncer de mama. Última modificação: 24/07/2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/mama>. [2016 15 set.].
- 18 Loukas M, Tubbs RS, Mirzayan N, Shirak M, Steinberg A, Shoja MM. The history of mastectomy. *Am Surg.* 2011 May;77(5):566-71.

- 19 Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part III. From the sunset of the 19th to the dawn of the 21st century. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010 Mar;19(2):145-66.
- 20 Yeo B, Turner NC, Jones A. An update on the medical management of breast cancer. *BMJ*. 2014 Jun 9;348:g3608.
- 21 Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview. *Ann Oncol*. 2006 Sep;17 Suppl 10:x59-62.
- 22 American Cancer Society-ACS. Breast cancer. 2016 01 jun (last review). Disponível em: <https://bit.ly/34Cvggi>. [2019 out 9].
- 23 Giuliano AE, Hurvitz, SA. *Current medical diagnosis & treatment*. 53rd ed. New York: McGraw-Hill; 2014. Carcinoma of the female breast. p.702-25.
- 24 Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz brasileira de cardio-oncologia – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43.
- 25 Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med*. 2006;57:485-98.
- 26 Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Sep;12(9):547-58.
- 27 Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):680-7.
- 28 Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 16;53(24):2231-47.

- 29 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer, Version 3.2012. 2012. Disponível em: <https://bit.ly/3c9OldV>. [2020 out 9].
- 30 Martín M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):1-11.
- 31 Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7820-6.
- 32 Patanè S. Cardiotoxicity: trastuzumab and cancer survivors. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 15;177(2):554-6.
- 33 Rossi M, Carioli G, Bonifazi M, Zambelli A, Franchi M, Moja L, et al. Trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer in clinical practice: Cardiotoxicity and overall survival. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;52:41-9.
- 34 Colleoni M, Giobbie-Hurder A. Benefits and adverse effects of endocrine therapy. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7(Suppl 7):vii107-11.
- 35 Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
- 36 McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35.

- 37 Marta GN, Hanna SA, Gadia R. Sociedade Brasileira de Radioterapia. Treatment with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for breast cancer. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014 Nov-Dec;60(6):508-11.
- 38 Ferraro DJ, Garsa AA, DeWees TA, Margenthaler JA, Naughton M, Aft R, et al. Comparison of accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy versus whole breast radiation. *Radiat Oncol*. 2012 Mar 29;7:53.
- 39 Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): a review of available techniques. *Radiat Oncol*. 2010 Oct 4;5:90.
- 40 Oliveira MER, Costa WB. O uso da radiação ionizante no tratamento local do câncer de mama. Disponível em: <https://bit.ly/3qL09aM>. [2016 15 set.].
- 41 Araújo CMM. Sociedade Brasileira de Radiologia. Ofício SBRT no 0002/2011. Observações da Sociedade Brasileira de Radioterapia – SBRT, acerca da Consulta Pública nº 40. São Paulo; 2011. Disponível em: <https://bit.ly/3eCdVKr>. [2016 15 set.].
- 42 Salvajoli BP, Salvajoli, JV. O papel da radioterapia no tratamento do câncer – avanços e desafios. *Rev Onco*. 2012 Sep; 13(3):32-36.
- 43 Bouillon K, Haddy N, Delalogue S, Garbay JR, Garsi JP, Brindel P, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 25;57(4):445-52.
- 44 Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005 Aug;6(8):557-65.
- 45 Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):987-98.

- 46 Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3031-7.
- 47 Bonsignore A, Warburton D. Radiation therapy and cardiovascular disease risk in breast cancer. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2013 Oct; 7:514–19.
- 48 Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. Dose de tolérance des tissus sains: le coeur. *Cancer Radiother*. 2010 Jul;14(4-5):319-26. French.
- 49 Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 7;99(5):365-75.
- 50 Mège A, Ziouèche A, Pourel N, Chauvet B. Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer Radiother*. 2011 Oct;15(6-7):495-503. French.
- 51 Eriksson F, Gagliardi G, Liedberg A, Lax I, Lee C, Levitt S, et al. Long-term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis with the relative seriality model. *Radiother Oncol*. 2000 May;55(2):153-62.
- 52 Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S77-85.
- 53 Rezvoy N, Dubray B. Probabilités de lésion des organes à risque: historique et principaux modèles mathématiques d'estimation. *Cancer Radiother*. 2010 Jul;14(4-5):241-5. French.
- 54 Paszat LF, Vallis KA, Benk VM, Groome PA, Mackillop WJ, Wielgosz A. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol*. 2007 Mar;82(3):294-300.

- 55 Marhin W, Wai E, Tyldesley S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Oct 1;69(2):483-9.
- 56 Taylor CW, Brønnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen MB, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977-2001. *Radiother Oncol.* 2011 Aug;100(2):176-83.
- 57 Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, Van der Horst A, Pieters BR, Lebesque JV, et al. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol.* 2000 May;55(2):145-51.
- 58 Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR, Nøttrup TJ, Specht L, Nyström H. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Aug 1;65(5):1375-80.
- 59 Lu HM, Cash E, Chen MH, Chin L, Manning WJ, Harris J, et al. Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 1;47(4):895-904.
- 60 Yeboa DN, Evans SB. Contemporary breast radiotherapy and cardiac toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2016 Jan;26(1):71-8.
- 61 Lestuzzi C. Cardioncology, oncocardiology. Are we barking up the wrong tree? *Int J Cardiol.* 2013 Jul 31;167(2):307-9.
- 62 Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998 Nov;16(11):3493-501.
- 63 Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF, Freeman JL, Zhang DD, Buchholz TA, et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7475-82.

- 64 Belkacémi Y, Gligorov J. Concurrent trastuzumab--internal mammary irradiation for HER2 positive breast cancer: "It hurts to be on the cutting edge". *Radiother Oncol*. 2010 Jan;94(1):119-20.
- 65 Wennberg B, Gagliardi G, Sundbom L, Svane G, Lind P. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Apr 1;52(5):1196-206.
- 66 Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003 Dec 3;290(21):2831-7.
- 67 Aleman BM, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl*. 2014 Jun;12(1):18-28.
- 68 Galper SL, Yu JB, Mauch PM, Strasser JF, Silver B, Lacasce A, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood*. 2011 Jan 13;117(2):412-8.
- 69 Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Feb 7;99(3):206-14.
- 70 Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(10):612-23.
- 71 Van Leeuwen-Segarceanu EM, Bos WJ, Dorresteijn LD, Rensing BJ, der Heyden JA, Vogels OJ, et al. Screening Hodgkin lymphoma survivors for radiotherapy induced cardiovascular disease. *Cancer Treat Rev*. 2011 Aug;37(5):391-403.
- 72 Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug 20;42(4):743-9.

- 73 Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013 Sep;49(13):2900-9.
- 74 Moudgil R, Yeh ET. Mechanisms of cardiotoxicity of cancer chemotherapeutic agents: cardiomyopathy and beyond. *Can J Cardiol*. 2016 Jul;32(7):863-870.e5.
- 75 Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1966-83.
- 76 Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MRB Jr., Cruz FD, Brandão SMG, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2281-2290.
- 77 Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020 Feb;22(2):350-361.
- 78 Shoukat S, Zheng D, Yusuf SW. Cardiotoxicity related to radiation therapy. *Cardiol Clin*. 2019 Nov;37(4):449-458.
- 79 Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Sep 1;63(1):214-23.
- 80 Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.

- 81 Loap P, Kirov K, Kirova Y. Cardiotoxicity in breast cancer patients treated with radiation therapy: From evidences to controversies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Dec;156:103-21.
- 82 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. National Cancer Institute. Bethesda, 2019 apr. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/. [2020 16 out.].
- 83 Onwudiwe NC, Kwok Y, Onukwugha E, Sorkin JD, Zuckerman IH, Shaya FT, et al. Cardiovascular event-free survival after adjuvant radiation therapy in breast cancer patients stratified by cardiovascular risk. *Cancer Med*. 2014 Oct;3(5):1342-52.
- 84 Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):133-41.
- 85 Zhu Q, Kirova YM, Cao L, Arsene-Henry A, Chen J. Cardiotoxicity associated with radiotherapy in breast cancer: a question-based review with current literatures. *Cancer Treat Rev*. 2018 Jul;68:9-15.
- 86 Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1641-49.
- 87 Borghini A, Gianicolo EA, Picano E, Andreassi MG. Ionizing radiation and atherosclerosis: current knowledge and future challenges. *Atherosclerosis*. 2013 Sep;230(1):40-7.
- 88 Van der Pal HJ, Van Dalen EC, Van Delden E, Van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1429-37.

- 89 Guldner L, Haddy N, Pein F, Diallo I, Shamsaldin A, Dahan M, et al. Radiation dose and long term risk of cardiac pathology following radiotherapy and anthracyclin for a childhood cancer. *Radiother Oncol*. 2006 Oct;81(1):47-56.
- 90 Van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood*. 2017 Apr 20;129(16):2257-65.
- 91 Tang FR, Loke WK, Khoo BC. Low-dose or low-dose-rate ionizing radiation-induced bioeffects in animal models. *J Radiat Res*. 2017 Mar 1;58(2):165-82.
- 92 Nielsen KM, Offersen BV, Nielsen HM, Vaage-Nilsen M, Yusuf SW. Short and long term radiation induced cardiovascular disease in patients with cancer. *Clin Cardiol*. 2017 Apr;40(4):255-61.
- 93 Wu W, Masri A, Popovic ZB, Smedira NG, Lytle BW, Marwick TH, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation*. 2013 Apr 9;127(14):1476-85.
- 94 Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003 Dec 3;290(21):2831-7.
- 95 Gomez DR, Yusuf SW, Munsell MF, Welsh JW, Liao Z, Lin SH, et al. Prospective exploratory analysis of cardiac biomarkers and electrocardiogram abnormalities in patients receiving thoracic radiation therapy with high-dose heart exposure. *J Thorac Oncol*. 2014 Oct;9(10):1554-60.
- 96 Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug 20;42(4):743-9.

- 97 Rutter CE, Chagpar AB, Evans SB. Breast cancer laterality does not influence survival in a large modern cohort: implications for radiation-related cardiac mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Oct 1;90(2):329-34.
- 98 Boero IJ, Paravati AJ, Triplett DP, Hwang L, Matsuno RK, Gillespie EF, et al. Modern radiation therapy and cardiac outcomes in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Mar 15;94(4):700-8.
- 99 Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017 Feb;40(2):73-81.
- 100 Hayek SS, Ganatra S, Lenneman C, Scherrer-Crosbie M, Leja M, Lenihan DJ, et al. Preparing the cardiovascular workforce to care for oncology patients: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 7;73(17):2226-35.
- 101 Sheng CC, Amiri-Kordestani L, Palmby T, Force T, Hong CC, Wu JC, et al. 21st Century Cardio-Oncology: identifying cardiac safety signals in the era of personalized medicine. *JACC Basic Transl Sci*. 2016 Aug;1(5):386-98.
- 102 Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016 Mar 15;133(11):1104-14.
- 103 Law W, Johnson C, Rushton M, Dent S. The Framingham risk score underestimates the risk of cardiovascular events in the HER2-positive breast cancer population. *Curr Oncol*. 2017 Oct;24(5):e348-e353.
- 104 Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. 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 Jul 1;63(25 Pt A):2751-68.

Anexo 1 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP.



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de 11/07/2017, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 09/05/2017, **aprovaram** a realização do projeto nº 2356/17 intitulado: “INCIDÊNCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES TARDIOS APÓS TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA.”

Pesquisador responsável: Vladimir Claudio Cordeiro de Lima.
Aluna: Clarissa Soares da Fonseca Carvalho (Mestrado).

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

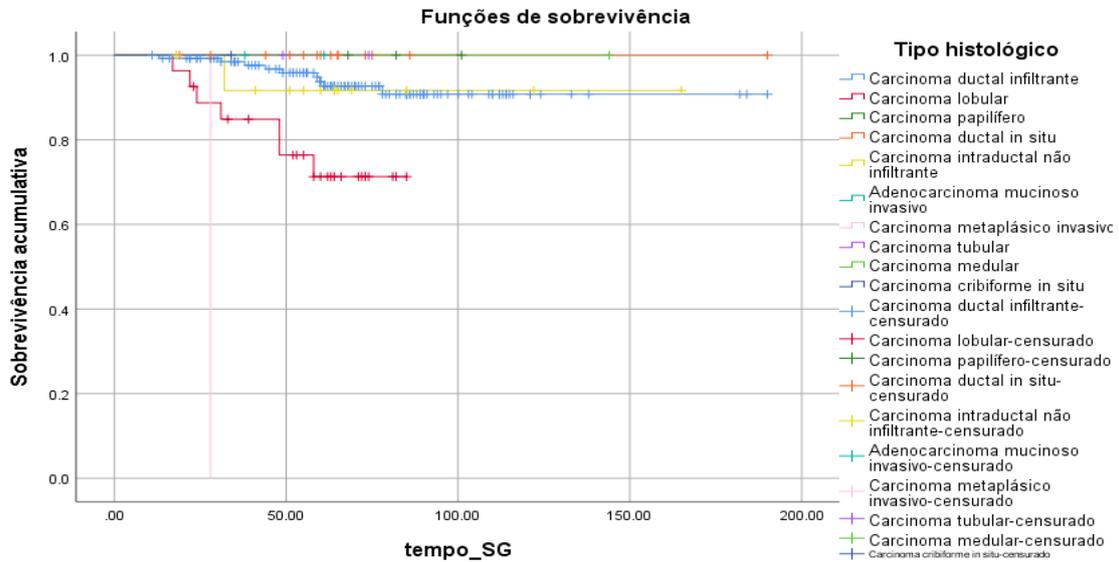
São Paulo, 14 de julho de 2017.

Atenciosamente,

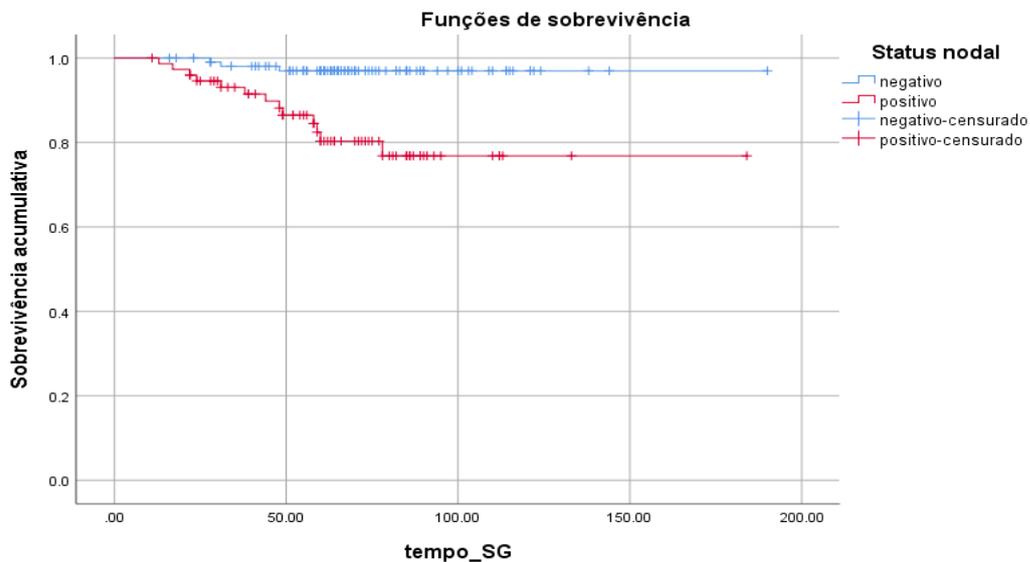
Dra. Sandra Caires Serrano

2ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

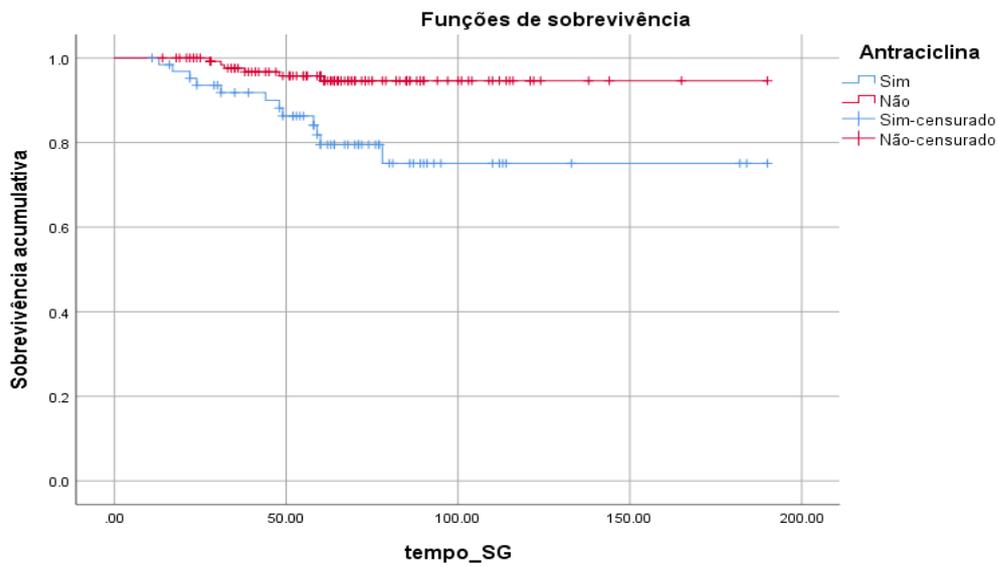
Apêndice 1 - Curvas de sobrevida em relação ao tipo histológico do tumor, status nodal, uso de antraciclina e uso de tamoxifeno.



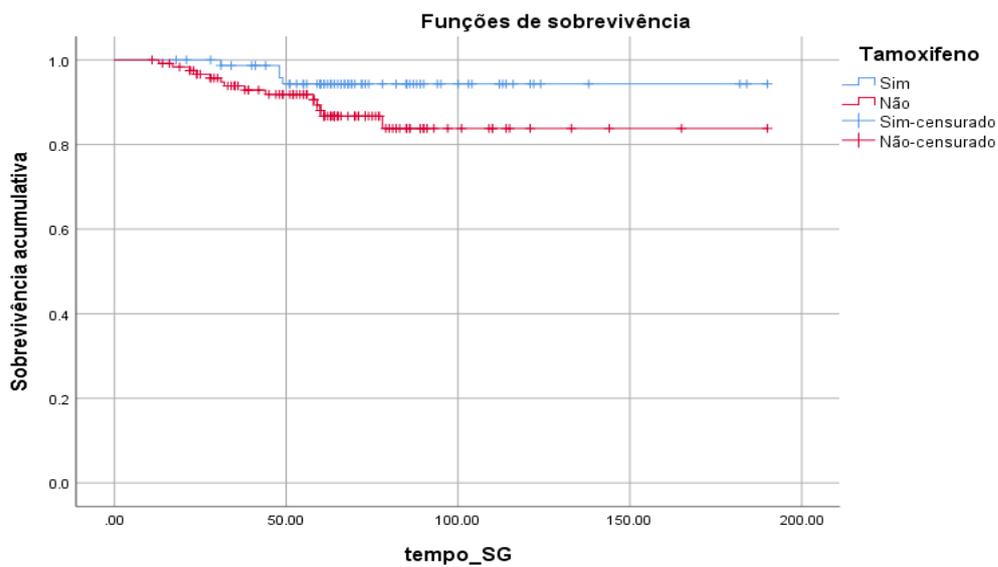
Curva de sobrevida global de acordo com tipo histológico. As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de Log-Rank (Mantel-Cox). $p < 0,001$.



Curva de sobrevida global de acordo com status nodal. As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de Log-Rank (Mantel-Cox). $p < 0,001$.



Curva de sobrevida global de acordo com uso ou não de antraciclina. As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de Log-Rank (Mantel-Cox). $p=0,001$.



Curva de sobrevida global de acordo com uso ou não de tamoxifeno. As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de Log-Rank (Mantel-Cox). $p=0,076$.