

STÉPHANIE ITALA RIZK

**O efeito da ivabradina na prevenção da disfunção cardiovascular relacionada à antraciclina:
estudo clínico randomizado**



MEDICINA
USP

São Paulo
2023

STÉPHANIE ITALA RIZK

O efeito da ivabradina na prevenção da disfunção cardiovascular relacionada à antraciclina: estudo clínico randomizado

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rizk, Stéphanie Itala

O efeito da ivabradina na prevenção da disfunção cardiovascular relacionada à antraciclina : estudo clínico randomizado / Stéphanie Itala Rizk. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Disfunção cardíaca
2.Cardiotoxicidade 3.Antraciclina 4.Ivabradina
5.Prevenção 6.Randomizado

USP/FM/DBD-492/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Rizk SI. O efeito da ivabradina na prevenção da disfunção cardiovascular relacionada à antraciclina: estudo clínico randomizado [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, José Carlos, a rocha sobre a qual construí minha vida. Sua presença silenciosa e constante é um lembrete perene de integridade e perseverança.

A minha mãe, Simone, uma verdadeira força da natureza, dedico este trabalho com todo o amor e admiração. A conexão espiritual que compartilhamos é um dos pilares da minha vida, guiando-me com sua sabedoria.

Aos meus irmãos, José Carlos e Felipe, colunas de incentivo e compreensão em minha vida. Cada passo que dei foi fortalecido pelo amor e confiança que vocês sempre me proporcionaram.

Aos meus sobrinhos, Arthur, Pedro, Heitor e Sofia, pequenos corações repletos de alegria, dedico este trabalho com todo o meu amor. Vocês simbolizam a inocência, a alegria e a maravilha da infância, e me recordam constantemente da importância de olhar o mundo com olhos cheios de curiosidade e admiração.

Especialmente, dedico este trabalho à memória do meu tio, Apolo Jorge Rizk. Seu entusiasmo pela minha carreira e amor pela medicina foram inspirações profundas em minha vida. Embora sua ausência seja profundamente sentida, seu espírito e legado continuam a viver em cada uma das minhas realizações. Curiosamente, esta tese aborda temas que se entrelaçam com sua própria jornada, tornando esta dedicatória ainda mais significativa.

AGRADECIMENTOS

À minha estimada orientadora, Professora Doutora Ludhmila Abrahão Hajjar, meu mais profundo e eterno agradecimento. Obrigada por ser sempre luz na minha jornada acadêmica. Como médica, ela é um exemplo vivo do dom da cura, algo que tive o privilégio de testemunhar inúmeras vezes. Sua inteligência brilhante e sua profunda humanidade não apenas me inspiraram, mas também a tantas outras gerações. Além de ser uma médica excepcional; ela é uma verdadeira força motriz na promoção da medicina de qualidade em todo o país. Sua dedicação vai além do cuidado individual, abraçando as causas da saúde pública com vigor e paixão. Sua atuação não se limita às fronteiras da medicina, estendendo-se profundamente aos aspectos sociais que moldam nossa saúde e bem-estar.

Ao Professor Doutor Roberto Kalil Filho, por ter criado oportunidades institucionais para a consolidação da Cardio-Oncologia na FMUSP e pela confiança em todos os momentos.

Ao Professor Doutor Paulo Gehm Hoff, por sua liderança e exemplo na oncologia, que foram essenciais para o desenvolvimento da pesquisa na Cardio-Oncologia no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e na FMUSP.

Aos Professores Doutores Vanderson Rocha e Eduardo Rego pela colaboração no desenvolvimento deste estudo.

Às Doutoradas Valéria Bucchieri e Juliana Pereira, ao Dr. Olavo Feher e às respectivas equipes pela excelência no atendimento aos pacientes oncológicos do ICESP.

A todo o grupo de Cardio-Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, especialmente às minhas queridas companheiras de grupo Dras. Brunna Pileggi Azevedo Sampaio, Cecília Beatriz Bittencourt Viana Cruz, Cristina Salvadori Bittar, Fernanda Thereza de Almeida Andrade, Juan Thomaz, Isabela Bispo Santos da Silva Costa, Juliana Sobral, Silvia Moulin Ribeiro Fonseca e Thalita Barbosa Gonzalez.

À Julia Tizue Fukushima, por sua dedicação e amizade, e pela sua incontestável ajuda na elaboração desse estudo e na análise estatística.

À minha amiga querida Mariella Fellini, assistente de pesquisa, cuja participação em todas as etapas da pesquisa foi essencial.

À Márcia Cavalcante França de Moura, assistente de direção, por sua fiel colaboração em todas as fases da minha carreira.

À Marisa do Carmo Siqueira, agradeço profundamente pela dedicação incansável, pela confiança depositada e pelo apoio constante.

À Beatriz Nascimento, Dalila Leal e Sabrina Carneiro e a todos os *fellows* que colaboraram na assistência dos pacientes do estudo.

Aos alunos de graduação Cecilia Barros, Lucas Kawahara, Lucas Takeshi e Letícia Yamada pelo auxílio na condução do estudo.

Aos colegas que contribuíram para a realização desse estudo Prof. Carlos Eduardo Negrão, Diego Garcia, Luciana Santos e Pedro Veronese.

À Fabiana Simões Rizk e Ivana Pizol Rizk, queridas amigas e cunhadas, agradeço profundamente pelo apoio mútuo e pelos momentos compartilhados.

Às equipes de apoio do ICESP e InCor que tornaram factível a execução dessa tese.

À FAPESP e a todo o time do estudo temático, que tornaram viável o estudo.

Ao InCor e ao ICESP do HCFMUSP, por sua grandiosidade como instituições de ensino, pesquisa e assistência, que possibilitam a formação humana, profissional e ética necessária para a medicina.

Aos pacientes, razão de tudo.

Onde há amor pela medicina, há amor pela humanidade.

Hipócrates

RESUMO

Rizk SI. O efeito da ivabradina na prevenção da disfunção cardiovascular relacionada à antraciclina: estudo clínico randomizado. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer (DCRTC) ou cardiotoxicidade é uma complicação frequente em pacientes tratados com antraciclina (ANT). Estudos anteriores avaliaram o possível papel de fármacos na prevenção da DCRTC, porém sem eficácia definida. A ivabradina reduz seletivamente a frequência cardíaca por meio da inibição do canal If, sem alterar a contratilidade miocárdica. Ela também tem demonstrado efeitos anti-remodelamento em estudos experimentais por mecanismos antifibróticos, anti-inflamatórios, antioxidantes e anti-apoptóticos.

Objetivos: Avaliar o efeito da ivabradina na incidência de DCRTC em pacientes com linfoma ou sarcoma tratados com ANT. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, paralelo e duplo-cego. O estudo foi conduzido no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 2019 e 2022. Pacientes consecutivos (n=160) com o diagnóstico de linfoma ou sarcoma com indicação de tratamento com ANT foram elegíveis; a análise foi por intenção de tratar. Pacientes foram randomicamente alocados para receberem ivabradina 5 mg de 12/12h ou placebo, durante o tratamento com ANT, estendendo a terapia por 30 dias após o término da quimioterapia (QTx). O desfecho primário foi a redução relativa em pelo menos 10% do *strain* longitudinal global (GLS) em 12 meses. Os desfechos secundários incluíram a ocorrência de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia e morte em 12 meses, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de pelo menos 10% para FEVE abaixo de 55%, disfunção diastólica e níveis de troponina cardíaca T e de NT-proBNP em 3, 6 e 12 meses. **Resultados:** A análise foi realizada em 107 pacientes (51 pacientes do grupo ivabradina e 56 pacientes do grupo placebo). As características basais foram semelhantes entre os grupos. A maioria dos pacientes tinha linfoma. A dose mediana da ANT foi de 300 mg/m² (250-300 mg/m²) no grupo ivabradina e de 300 mg/m² (250-300 mg/m²) no grupo placebo (P=0,560). O desfecho primário foi alcançado em 57% no grupo ivabradina e em 50% no grupo placebo, P=0,477 (OR 1,32, IC95% -0,61 a 2,83). Um menor número de pacientes no grupo ivabradina apresentaram troponina T ≥ 14 ng/L quando comparados ao grupo placebo [16 (39,0%) vs. 23 (62,2%), P=0,041] em 6 meses. **Conclusões:** O tratamento com ivabradina em pacientes com câncer submetidos à QTx com ANT não preveniu a cardiotoxicidade. Porém, há um potencial da ivabradina em reduzir a lesão miocárdica que merece ser investigado em estudos futuros.

Palavras-chave: Disfunção cardíaca. Cardiotoxicidade. Antraciclina. Ivabradina. Prevenção. Randomizado.

ABSTRACT

Rizk SI. Ivabradine to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity (IPAC trial): a randomized clinical trial [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Background: Cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) or cardiotoxicity is a frequent complication in patients using anthracycline (ANT). Pharmacological strategy has been tested as prevention in last years, without proved benefit. Ivabradine selectively reduces heart rate through inhibition of the cardiac pacemaker *If* channel, without affecting contractility. It also exhibits antiremodeling in animal studies through mechanisms including antifibrotic, antiinflammatory, antioxidant, and antiapoptotic effects. The aim of this study was to test whether ivabradine can prevent ANT induced cardiac dysfunction. **Objectives:** To evaluate the effect of ivabradine therapy on the incidence of CTRCD in patients with lymphoma or sarcoma treated with anthracyclines. **Methods:** The IPAC *trial* was a prospective, randomized, parallel and double-blind, trial. The study recruitment was conducted at the Cancer Institute of the University of Sao Paulo. Consecutive adult patients (n=160) with the diagnosis of lymphoma or sarcoma starting ANT were eligible; analysis was by intention to treat. Patients were randomly assigned to therapy with ivabradine 5 mg twice a day or placebo during chemotherapy until 30 days after the end of treatment. The primary endpoint was a relative reduction in global longitudinal strain (GLS) of at least 10% at 12 months. Secondary endpoints included the occurrence of acute myocardial infarction, heart failure, arrhythmia and death in 12 months, reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF) of at least 10% to LVEF under than 55%, diastolic dysfunction and levels of troponin T and NT-proBNP in 3, 6 and 12 months. **Results:** The analysis was performed in 107 patients (51 patients in ivabradine group and 56 patients in placebo group). Baseline characteristics were similar between groups. Most patients had lymphoma. The median dose of ANT was 300 mg/m² (250-300 mg/m²) in ivabradine group and 300 mg/m² (250-300 mg/m²) in placebo group (P=0.560). Primary endpoint was reached in 57% in ivabradine group and in 50% of placebo group, P=0.477 (OR 1.32, 95% CI -0.61 to 2.83). A lower number of patients in the ivabradine group had troponin T \geq 14 ng/L when compared to placebo [16 (39.0%) vs. 23 (62.2%), P=0.041] at 6 months. **Conclusions:** Ivabradine treatment in cancer patients receiving an anthracycline-based chemotherapy did not protect against cardiotoxicity. However, there might be a potential to reduce myocardial injury, to be explored in future trials.

Keywords: Cardiac dysfunction. Cardiotoxicity. Anthracycline. Ivabradine. Prevention. Randomized.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores de risco para cardiotoxicidade.....	27
Figura 2 - Mecanismo de cardiotoxicidade pela antraciclina	34
Figura 3 - Monitorização da toxicidade cardiovascular em pacientes recebendo quimioterapia com antraciclina	35
Figura 4 - Exemplo de um estudo de mecânica de contração do VE pela técnica de <i>speckle tracking</i>	38
Figura 5 - Mecanismo de ação da ivabradina	54
Figura 6 - Procedimento do estudo.....	74
Figura 7 - Fluxograma do estudo.....	76
Figura 8 - Resumo visual dos dados mais relevantes	112

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Terapias antineoplásicas e toxicidade cardiovascular.....	28
Quadro 2- Classificação diagnóstica de disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer.....	30
Quadro 3- Recomendações de exames de imagem cardíaca em pacientes com câncer.....	31
Quadro 4- Recomendações para avaliação do risco basal e monitorização durante a QT com ANT e até 12 meses após término do tratamento.....	36
Quadro 5- Recomendações para prevenção primária de DCRTC.....	41
Quadro 6- Ensaios clínicos randomizados concluídos com estratégias farmacológicas para prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas.....	47
Quadro 7- Ensaios clínicos randomizados em andamento com estratégias farmacológicas para prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo	78
Tabela 2 - Diagnóstico da neoplasia, estadiamento, análise de <i>status</i> e tratamento dos pacientes do estudo	80
Tabela 3 - Medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo.....	81
Tabela 4 - Desfecho primário do estudo.....	82
Tabela 5 - <i>Strain</i> longitudinal global segundo os grupos do estudo	83
Tabela 6 - Desfechos secundários do estudo	85
Tabela 7 - Medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo.....	87
Tabela 8 - Incidência de eventos adversos em 12 meses.....	88
Tabela 9 - Sintomas	89
Tabela 10 - Qualidade de vida (EQ-5D-3L)	92
Tabela 11 - Avaliação hemodinâmica dos pacientes	95
Tabela 12 - Análise da FEVE pelo método Simpson.....	95
Tabela 13 - Parâmetros ecocardiográficos para avaliação de função diastólica	97
Tabela 14 - Parâmetros ecocardiográficos para avaliação do ventrículo direito	98
Tabela 15 - Medidas ecocardiográficas convencionais	100
Tabela 16 - Parâmetros da ergoespirometria	101
Tabela 17 - Parâmetros do <i>Holter</i> 24h	103

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Valores do GLS em % ao longo do tempo nos grupos ivabradina e placebo.....	83
Gráfico 2 - Valores de NT-proBNP em pg/mL ao longo do tempo nos grupos ivabradina e placebo	86
Gráfico 3 - Valores de Troponina T em ng/L ao longo do tempo nos grupos ivabradina e placebo	86
Gráfico 4 - Valor em percentual de pacientes com valores de Troponina T \geq 14ng/L	87
Gráfico 5 - Valores da FEVE em % pelo método Simpson ao longo do tempo nos grupos ivabradina e placebo.....	96

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2CH	- Duas câmaras
3D	- Tridimensional
4CH	- Quatro câmaras
6MWT	- Teste de caminhada de 6 minutos
A2C	- Apical duas câmaras
A4C	- Apical quatro câmaras
ABVD	- Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina
ACC	- <i>American College of Cardiology</i>
AD	- Átrio direito
AE	- Átrio esquerdo
AMPc	- Adenosina monofosfato cíclica
ANT	- Antraciclina
ANT_	- Anterior
ANT_SEPT	- Ântero-septal
anti-HER2	- Anti-receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
AVC	- Acidente vascular cerebral
BB	- Betabloqueador
BCC	- Bloqueador canal de cálcio
BNP	- Peptídeo natriurético cerebral (<i>Brain natriuretic peptide</i>)
BRA	- Bloqueadores dos receptores de angiotensina
CAR-T-Cells	- <i>Chimeric Antigen Receptor T</i>
CBR1	- <i>Carbonyl Reductase 1</i>
CBR3	- <i>Carbonyl Reductase 3</i>
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
Cmax	- Concentração plasmática máxima
c-TnT	- Troponina cardíaca T cardíaca
CV	- Cardiovascular
CYP	- Citocromo P450
DA	- Disfunção autonômica
DAC	- Doença arterial coronariana
DCRTC	- Disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer
DCV	- Doença cardiovascular
DDVE	- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DEX	- Dexrazoxane
DICOM	- <i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DLP	- Dislipidemia
DM	- Diabetes mellitus

DNA	- Ácido desoxirribonucleico
DSVE	- Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DTIC	- Dacarbazina
ECG	- Eletrocardiograma
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOTT	- Ecocardiograma transtorácico
EDTA	- Ácido etilenodiaminotetracético (<i>2-natrium-ethylenediamine tetra-acetic acid</i>)
EGFR	- Receptor do fator de crescimento epidérmico
EMA	- <i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-3L	- <i>EuroQoL-5 Dimension-3 Levels</i>
ERO	- Espécie reativa de oxigênio
ERP	- Espessura relativa da parede
ESC	- <i>European Society of Cardiology</i>
FAC	- Variação fracional da área
FAPESP	- Fundação de Amparo e Apoio à Pesquisa
FC	- Frequência cardíaca
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FNT- α	- Fator de necrose tumoral alfa
GLPS	- <i>Global Longitudinal Peak Systolic Strain</i>
GLS	- <i>Strain</i> longitudinal global
GnRH	- Hormônio liberador de gonadotrofina
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCN	- Nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização
HER2	- Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR	- <i>Hazard ratio</i>
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IC	- Insuficiência cardíaca
IC95%	- Intervalo de confiança de 95%
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ICFEp	- Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFER	- Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICI	- Inibidores de checkpoint imunológicos
iECA	- Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
If	- Corrente <i>funny</i>
InCor	- Instituto do Coração

INF	- Inferior
INRA	- Inibidor da neprilisina e receptor da angiotensina
iSGLT2	- Inibidores do co-transportador sódio-glicose 2
Iv	- Ivabradina
K+	- Potássio
KPS	- Escala de Karnofsky
LAT	- Lateral
LAX	- Plano apical três câmaras
LH	- Linfoma de Hodgkin
LNH	- Linfoma não-Hodgkin
mRR	- Média de todos os intervalos RR
MUGA	- <i>Multigated acquisition nuclear imaging</i>
Na+	- Sódio
NADPH	- Fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo
NSA	- Nó sinoatrial
NT-proBNP	- Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
NYHA	- <i>New York Heart Association</i>
OR	- <i>Odds ratio</i> (Razão das chances)
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAE	- Pressão atrial esquerda
PAS	- Pressão atrial sistólica
PetCO ₂	- Pressão parcial de CO ₂ no final da expiração
PetO ₂	- Pressão parcial de oxigênio no final da expiração
pNN50	- Porcentagem de diferenças entre intervalos cardíacos normais consecutivos (NN intervals)
POST	- Posterior
QALY	- <i>Quality adjusted of life</i> (qualidade de vida ajustada por anos)
QTc	- Intervalo QT corrigido
QTx	- Quimioterapia
R-CHOP	- Doxorrubicina, Vincristina, Ciclofosfamida, Prednisona e Rituximabe
RER	- Razão da troca respiratória
RMC	- Ressonância magnética cardíaca
rMSSD	- Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado, entre RR adjacente (<i>Root mean square of successive differences</i>)
SBC	- Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBOC	- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SDANN	- Desvio padrão da média dos intervalos RR (<i>Standard deviation of the average NN intervals</i>)
SDNN	- Desvio padrão de todos os intervalos RR (<i>Standard Deviation of NN intervals</i>)

SDNNi	- Média dos desvios padrão dos intervalos RR (<i>Standard Deviation of the average of NN intervals</i>)
SEPT	- Septal
SIV	- Septo interventricular
TAPSE	- <i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i> (Excursão sistólica do plano anular tricúspide)
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TnC	- Troponina cardíaca
Top2	- Topoisomerase 2
Top2 β	- Topoisomerase 2 β
TVP	- Tromboembolismo venoso profundo
US	- Ultrassensível
VAE	- Volume do átrio esquerdo
VD	- Ventrículo direito
VE	- Ventrículo esquerdo
VE/VCO ₂	- Equivalente ventilatório de CO ₂
VE/VO ₂	- Equivalente ventilatório de O ₂
VEGF	- Fator de crescimento epidérmico humano
VO ₂ pico	- Consumo de oxigênio de pico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	OBJETIVOS	23
2.1	PRIMÁRIO	24
2.2	SECUNDÁRIOS	24
2.3	OUTROS	24
3	REVISÃO DA LITERATURA	25
3.1	A INTERAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E O CÂNCER	26
3.2	DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR RELACIONADA ÀS ANTRACICLINAS	32
3.2.1	Mecanismo de cardiotoxicidade	32
3.2.2	Monitoramento da cardiotoxicidade	35
3.2.3	Prevenção primária da disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer durante a quimioterapia com antraciclina	40
3.3	IVABRADINA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES	52
3.3.1	Ivabradina e o potencial na prevenção da disfunção cardíaca relacionada às antraciclinas	58
4	MÉTODOS	60
4.1	DESENHO DO ESTUDO	61
4.2	PARTICIPANTES E CENÁRIO	61
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	61
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	62
4.5	INTERVENÇÕES DO ESTUDO	62
4.6	DESFECHOS	62
4.6.1	Desfecho primário	62
4.6.2	Desfechos secundários	62
4.6.3	Outros desfechos	63
4.7	RANDOMIZAÇÃO	63
4.8	PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	64
4.8.1	Avaliação da função cardiovascular	64
4.8.2	Níveis plasmáticos de biomarcadores	67
4.8.3	Avaliação cardiopulmonar	67
4.8.4.1	Avaliação da capacidade física	67
4.8.4.2	Monitoramento metabólico e cardíaco	68
4.8.4.3	Registro da frequência cardíaca e pressão arterial	68
4.8.4.4	Determinação da capacidade funcional máxima	68
4.8.4.5	Identificação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória	68
4.8.4	Análise de ritmo e avaliação de arritmias	69
4.9	EVENTOS ADVERSOS	70
4.10	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA	71

4.11	AVALIAÇÃO DE ADESÃO AO TRATAMENTO.....	72
4.12	REGIMES QUIMIOTERÁPICOS	73
4.13	DIAGRAMA DO ESTUDO	74
4.14	CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	74
5	RESULTADOS	75
5.1	CARACTERÍSTICAS BASAIS E CLÍNICAS DOS PACIENTES	76
5.2	DESFECHO PRIMÁRIO	82
5.3	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	83
5.4	OUTROS DESFECHOS	87
5.4.1	Análise de adesão ao tratamento	87
5.4.2	Eventos adversos	88
5.4.3	Incidência de sinais e sintomas	88
5.4.4	Avaliação de qualidade de vida	91
5.4.5	Avaliação hemodinâmica.....	94
5.4.6	Parâmetros ecocardiográficos	95
5.4.6.1	Análise da função sistólica do ventrículo esquerdo	95
5.4.6.2	Análise da função diastólica do ventrículo esquerdo	96
5.4.6.3	Análise da função de ventrículo direito	98
5.4.6.4	Medidas ecocardiográficas convencionais	99
5.4.7	Avaliação cardiopulmonar	101
5.4.8	Análise de parâmetros do <i>Holter</i> 24 horas	102
6	DISCUSSÃO	104
7	CONCLUSÕES	113
	REFERÊNCIAS.....	115
	ANEXOS	127
	APÊNDICES.....	137

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares e o câncer são as principais causas de mortalidade em todo o mundo¹. A incidência do câncer tem aumentado progressivamente nos países em desenvolvimento, decorrente do envelhecimento, de fatores ambientais e do controle inadequado de fatores de risco como a obesidade, o tabagismo e o etilismo². O prognóstico e a sobrevida dos pacientes com câncer melhoraram consideravelmente nos últimos 10 anos, devido a estratégias de diagnóstico precoce e à evolução das terapias. As terapias alvo, os anticorpos monoclonais, a imunoterapia, as terapias celulares, e avanços na radioterapia revolucionaram o tratamento do câncer³.

As antraciclina (ANTs), há décadas, são quimioterápicos reconhecidamente eficazes no tratamento do linfoma, leucemia, sarcoma e câncer de mama, e até hoje, ainda são os antineoplásicos mais utilizados no tratamento desses pacientes. Historicamente, a associação entre as ANTs e efeitos adversos cardiovasculares como a insuficiência cardíaca (IC), o choque e a morte cardiovascular foram descritos em 1967⁴. Alguns anos depois, foi descrita a relação causal entre dose cumulativa de ANT e a ocorrência de disfunção ventricular esquerda⁴.

A partir de então, os mecanismos de cardiotoxicidade, atualmente denominada como disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer (DCRTC), têm sido esclarecidos. No caso das ANTs, estudos demonstram que o estresse oxidativo com acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), e a inibição da enzima topoisomerase 2 β , resultam em disfunção celular e mitocondrial, levando à morte celular⁵.

Estratégias de prevenção farmacológicas têm sido uma das linhas de pesquisa da Cardio-Oncologia. Nos últimos anos, estudos com betabloqueadores (BB) e inibidores de enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) não demonstraram efeito protetor contra a cardiotoxicidade secundária à ANT⁶.

É sabido que o aumento da frequência cardíaca (FC) é marcador estabelecido de risco cardiovascular, podendo estar associado a progressão da aterosclerose e da disfunção cardíaca por mecanismos que incluem desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, estresse de cisalhamento endotelial e ativação enzimática^{7,8}. Monnet *et al.*⁹ demonstraram que a redução na FC reduz o consumo de oxigênio por meio da redução do estresse na parede do ventrículo esquerdo (VE) e pelo aumento do tempo diastólico.

A ivabradina é um fármaco que modula seletivamente a FC, atuando sem afetar o inotropismo cardíaco. Ela inibe especificamente a corrente If no nó sinoatrial (NSA), resultando na diminuição da FC¹⁰. Estudos experimentais que testaram ivabradina na prevenção de cardiotoxicidade associada a ANT demonstraram seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, resultando em redução dos níveis plasmáticos de fator de necrose tumoral alfa (FNT- α), de troponina, de desidrogenase láctica e de malondialdeído¹¹.

Esse estudo é um ensaio clínico randomizado para avaliar o efeito da terapia com ivabradina na prevenção da disfunção cardiovascular em pacientes com linfoma ou sarcoma tratados com ANT.

2 OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIO

Avaliar o efeito da ivabradina na prevenção da disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento com ANT em pacientes portadores de linfoma ou sarcoma em 12 meses.

2.2 SECUNDÁRIOS

- a) Avaliar o desfecho composto de complicações clínicas em 12 meses.
- b) Comparar os níveis plasmáticos de biomarcadores (fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B [NT-proBNP] e troponina cardíaca T ultrasensível) em 3 meses, 6 meses e em 12 meses.
- c) Avaliar incidência de disfunção sistólica e diastólica em 12 meses.

2.3 OUTROS

- a) Analisar adesão ao tratamento.
- b) Avaliar eventos adversos.
- c) Avaliar incidência de sinais e sintomas.
- d) Avaliar qualidade de vida.
- e) Avaliar parâmetros hemodinâmicos.
- f) Avaliar parâmetros ecocardiográficos.
- g) Analisar a função sistólica do ventrículo esquerdo.
- h) Analisar a função diastólica do ventrículo esquerdo.
- i) Analisar a função de ventrículo direito.
- j) Analisar medidas ecocardiográficas convencionais.
- k) Avaliação cardiopulmonar.
- l) Analisar parâmetros do *Holter* 24 horas.

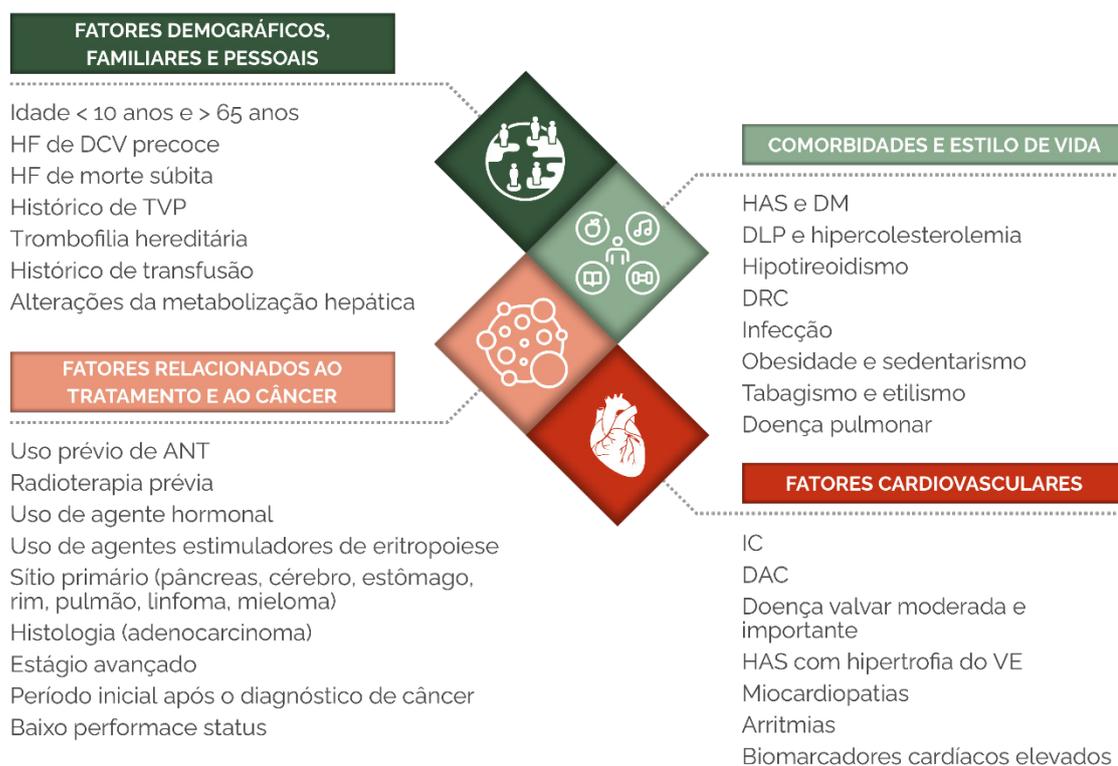
3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A INTERAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E O CÂNCER

O câncer e a doença cardiovascular (DCV) são as principais causas de mortalidade no mundo e no Brasil^{12,13}. A hipertensão arterial sistêmica (HAS), a dislipidemia (DLP), o diabetes mellitus (DM), a obesidade, o sedentarismo, o etilismo e o tabagismo são fatores de risco para ambas as condições¹⁴. Portanto, a interação entre o câncer e a DCV inicia-se na fisiopatologia dessas afecções¹⁵.

Além disso, existem importantes relações biológicas entre o câncer e as DCV. Ambas as condições compartilham processos fisiopatológicos comuns, incluindo inflamação crônica, disfunção endotelial, e produção de EROs, levando à lesão celular. Pacientes com câncer frequentemente apresentam uma prevalência e gravidade maiores de DCV. Além disso, um conceito emergente na área, a “Cardio-Oncologia reversa”, tem evidenciado como as DCVs também podem impactar negativamente o prognóstico do câncer. Pacientes com doença arterial coronária (DAC), IC ou portadores de doença arterial periférica têm maior incidência de algumas neoplasias e maior chance de recorrência e de doença metastática¹⁶⁻¹⁸.

O tratamento do câncer, que inclui modalidades como quimioterapia (QTx), imunoterapia e radioterapia, pode resultar em múltiplos danos ao sistema cardiovascular¹⁶⁻¹⁸. Pacientes com histórico de DCV ou que apresentam fatores de risco cardiovasculares têm maior risco de complicações decorrentes desses tratamentos, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Fatores de risco para cardiotoxicidade

HF: história familiar, DCV: doença cardiovascular, TVP: tromboembolismo venoso profundo, ANT: antraciclina, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus, DLP: dislipidemia, DRC: doença renal crônica, IC: insuficiência cardíaca, DAC: doença arterial coronariana, VE: ventrículo esquerdo.

A cardiotoxicidade do tratamento quimioterápico foi descrita pela primeira vez em 1967, em pacientes tratados com ANT⁴. Desde então, e mais intensamente nas últimas duas décadas, inúmeros estudos têm buscado compreender os mecanismos envolvidos nas complicações cardiovasculares nos pacientes oncológicos. Sabe-se hoje que a disfunção cardiovascular pode resultar de múltiplas modalidades terapêuticas do câncer, incluindo ANT, agentes anti-receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (anti-HER2), agentes alquilantes, inibidores da sinalização do fator de crescimento epidérmico humano (VEGF), inibidores de proteassomo, inibidores de *checkpoint* imunológicos (ICIs), radioterapia e a terapia com células T receptoras de antígeno quimérico (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy*, ou *CAR-T-Cells*), como ilustrado no Quadro 1¹⁹.

Quadro 1- Terapias antineoplásicas e toxicidade cardiovascular

TERAPIA ANTINEOPLÁSICA	TOXICIDADE CARDIOVASCULAR
Radioterapia	Miocardopatia restritiva Arritmias Doença valvar Doença pericárdica Eventos vasculares Isquemia e IAM
Antraciclina: Doxorrubicina, epirrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona	Disfunção ventricular (assintomática e IC) Arritmias Miocardite Pericardite
Agentes alquilantes Ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan	Disfunção ventricular (assintomática e IC) Arritmias Doença pericárdica DAC Isquemia miocárdica HAS Eventos vasculares
Platina Cisplatina, carboplatina, oxaliplatina	Trombose coronária Isquemia miocárdica HAS
Antimetabólitos 5-fluorouracil, capecitabina	Isquemia miocárdica Vasoespasmo coronário Arritmias
Terapias-alvo anti-HER2 Trastuzumabe, pertuzumabe, T-DM1, lapatinibe, neratinibe	Disfunção ventricular (assintomática e IC) HAS
Inibidores de sinalização VEGF - Inibidores de tirosina quinase (sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe, axitinibe, tivozanibe, cabozantinibe, regorafenibe, lenvatinibe, vandetinibe) - Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, ramucirumabe)	Disfunção ventricular (assintomática e IC) HAS Isquemia e IAM Prolongamento do QT
Inibidores de tirosina quinase multialvo: - Inibidores de tirosina quinase de 2ª e 3ª geração BCR-ABL (ponatinibe, nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe)	Disfunção ventricular (assintomática e IC) Trombose arterial (IAM, AVC e doença vascular periférica oclusiva*) TVP HAS Aterosclerose** Prolongamento do QT** Hipertensão pulmonar***
Outros inibidores de tirosina quinase multialvo: - Inibidores de ALK (crizotinibe, ceritinibe) - Inibidores de PI3-AKT-mTor (everolimus, sirolimus) - Inibidores de tirosina quinase de Bruton (ibrutinibe) - Inibidor de tirosina quinase EGFR (osimertinibe)	Disfunção ventricular (assintomática e IC) Bradicardia Prolongamento do QT Hiperglicemia Dislipidemia Fibrilação atrial
Terapia do mieloma múltiplo: - Inibidores de proteassoma (carfilzomibe, bortezomibe, ixazomibe) - Imunomoduladores (lenalidomide, talidomida, pomalidomide)	Disfunção ventricular (assintomática e IC)† Isquemia e IAM Arritmias TVP Trombose arterial HAS
Inibidores BRAF e MEK: Dabrafenibe + trametinibe, vemurafenibe + cobimetinibe, encorafenibe + binimetinibe	Disfunção ventricular (assintomática e IC) HAS Prolongamento QT††
Terapias antiandrogênicas: - Agonistas GnRH (goserelina, leuprolide) - Antagonistas GnRH (degarelix) - Antiandrogênicos (abiraterona)	Aterosclerose Isquemia e IAM DM HAS
Inibidores de <i>checkpoint</i> imunológicos: - Inibidores de PD-1/PD-L1 (nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe, cemiplimabe) - Inibidores de CTLA-4 (ipilimumabe, tremelimumabe)	Disfunção ventricular (assintomática e IC) Miocardite Arritmias Isquemia miocárdica
CAR-T cells	Síndrome de liberação de citocinas (miocardite, arritmias) Isquemia

Adaptado de Hajjar *et al.*²⁰

*Associado com ponatinibe. **Associado com ponatinibe e nilotinibe. ***Associado com dasatinibe. †Associado com carfilzomibe. ††Associado com vemurafenibe e cobimetinibe.

EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina, IC: insuficiência cardíaca, HAS: hipertensão arterial sistêmica, HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, IAM: infarto agudo do miocárdio, AVC: acidente vascular cerebral, TVP: tromboembolismo venoso profundo, DM: diabetes mellitus QT: intervalo QT, VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) destacaram-se ao elaborar a primeira diretriz brasileira de Cardio-Oncologia em 2011, tendo sido a mesma atualizada em 2020^{19,20}. Mais recentemente, coincidindo com a finalização deste estudo, a Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology* [ESC]) publicou o Consenso Europeu de Cardio-Oncologia²¹. Esses documentos oferecem recomendações específicas sobre a avaliação inicial do risco cardiovascular em pacientes oncológicos pelo cardiologista, bem como protocolos de acompanhamento conforme a modalidade do tratamento oncológico e estratégias para a prevenção de complicações cardiovasculares.

Na avaliação inicial conduzida pelo cardiologista, é imperativo iniciar com uma anamnese detalhada e um exame físico minucioso. Seguem-se investigações complementares, tais como o eletrocardiograma (ECG) e a radiografia de tórax, além de exames laboratoriais que incluem hemograma completo, dosagem de eletrólitos, e biomarcadores cardíacos específicos – particularmente, o NT-proBNP e a troponina cardíaca I ou T ultrasensível. Avaliações adicionais como as dosagens plasmáticas de ácido fólico, vitaminas D e B12, glicemia, perfil lipídico, e as funções renal, hepática e tireoidiana são também importantes¹⁹. É essencial a realização de um ecocardiograma transtorácico (ECOTT) que permite a análise da função sistólica biventricular e da função diastólica, além de avaliar a presença de derrame pericárdico e de disfunções valvares.

O diagnóstico de cardiotoxicidade ou DCRTC é estabelecido mediante a identificação de novas alterações cardiovasculares que surgem durante ou após a terapia oncológica. Isso pode ser evidenciado por manifestações clínicas, alterações em biomarcadores cardíacos, ou achados em exames de imagem cardiovascular, uma vez que outras possíveis causas tenham sido cuidadosamente excluídas. A diretriz europeia, publicada em 2022, sugere uma nova classificação da toxicidade cardiovascular relacionada à terapia do câncer, conforme descrita no Quadro 2²¹.

Quadro 2- Classificação diagnóstica de disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer.

DCRTC		
DCRTC sintomática (IC)	Muito Grave	IC com necessidade de suporte inotrópico, assistência circulatória ventricular ou transplante cardíaco
	Grave	IC com necessidade de hospitalização
	Moderada	Necessidade de aumento da terapia diurética ou terapia da IC ambulatorialmente
	Leve	IC com sintomas leves sem necessidade de ajuste da terapia medicamentosa
DCRTC assintomática (IC)	Grave	Nova redução de FEVE para <40%
	Moderada	Nova redução ≥ 10 pontos percentuais para uma FEVE entre 40-49% OU Nova redução < 10 pontos percentuais para uma FEVE entre 40-49% e ou nova queda relativa do GLS > 15% do valor basal ou novo aumento dos biomarcadores cardíacos
	Leve	FEVE $\geq 50\%$ E novo declínio relativo do GLS > 15% do valor basal E/OU novo aumento dos biomarcadores cardíacos

Adaptado do ESC 2022²¹.

DCRTC: disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer, IC: insuficiência cardíaca, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, GLS: *strain* longitudinal global.

A ecocardiografia constitui o método preferencial para a detecção de disfunção miocárdica associada ao tratamento oncológico. Dentre as modalidades ecocardiográficas, a ecocardiografia tridimensional (3D) destaca-se como o método mais recomendado para a mensuração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes oncológicos. Define-se como disfunção ventricular relacionada ao tratamento do câncer uma redução de 10% ou mais na FEVE, atingindo um valor abaixo do limite normal (FEVE < 50%)¹⁹. A utilização do *speckle tracking* para mensuração do *strain* fornece informações valiosas e deve ser incorporada tanto na avaliação basal como em exames seriados, conforme o regime de tratamento anticancerígeno^{22,23}.

O *strain* longitudinal global (GLS) é uma ferramenta de alta sensibilidade para a predição de reduções na FEVE. Uma redução relativa no GLS de 10% ou mais, em comparação ao valor basal, é considerada anormal e atua como um indicador precoce de disfunção ventricular²⁴⁻²⁶.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é o método de maior sensibilidade para a avaliação detalhada da função cardíaca, sendo capaz de oferecer informações precisas sobre a estrutura e a caracterização tecidual. Recomenda-se seu uso em situações de disfunção ventricular, em casos nos quais a ecocardiografia tenha limitações, e na suspeita de doenças infiltrativas, na análise minuciosa do pericárdio e do miocárdio, e na detecção de massas e tumores cardíacos. A RMC também detém um papel prognóstico, particularmente por meio da análise de fibrose miocárdica^{27,28}.

O Quadro 3 demonstra as recomendações da Sociedade Europeia sobre os exames de imagem cardíaca no paciente com câncer²¹.

Quadro 3- Recomendações de exames de imagem cardíaca em pacientes com câncer

Geral	Classe*	Nível**
O ECOTT é recomendado como a principal modalidade para a avaliação da função cardíaca em pacientes com câncer	I	C
O ECOTT 3D é recomendado como a modalidade ecocardiográfica preferencial para mensurar a FEVE	I	B
Recomenda-se medir o GLS em todos os pacientes com câncer que realizam o ECOTT, se disponível	I	C
A RMC deve ser considerada para a avaliação da função cardíaca quando o ECOTT não está disponível ou não é diagnóstico	Ila	C
MUGA pode ser considerado quando o ECOTT não é diagnóstico e a RMC não está disponível	Ilb	C
Exames cardíacos de imagem antes de terapias potencialmente tóxicas		
Recomenda-se um ECOTT basal em pacientes de alto e muito alto risco de toxicidade cardiovascular antes de se iniciar o tratamento oncológico	I	C

Adaptado do ESC 2022²⁹

*Classe de recomendação, **nível de evidência.

ECOTT: Ecocardiograma transtorácico, 3D: tridimensional, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, GLS: *strain* longitudinal global, RMC: ressonância magnética cardíaca, MUGA: *multigated acquisition nuclear imaging*.

Os biomarcadores cardíacos, como a troponina cardíaca ultrasensível e o NT-proBNP, são empregados para triagem, diagnóstico e seguimento da cardiotoxicidade. O comportamento biológico desses biomarcadores varia conforme o regime terapêutico adotado, o que requer que seus resultados sejam interpretados de forma individualizada^{30,31}.

O entendimento dessa relação câncer e coração é complexa e crucial, pois permite não apenas a proteção cardiovascular dos pacientes, mas também a

continuidade efetiva do tratamento oncológico. Com o desenvolvimento contínuo de novas terapias e protocolos adaptativos, a perspectiva é que os pacientes oncológicos possam receber tratamentos cada vez mais seguros e personalizados, minimizando o risco de eventos cardiovasculares adversos e maximizando a qualidade de vida e a sobrevida.

3.2 DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR RELACIONADA ÀS ANTRACICLINAS

3.2.1 Mecanismo de cardiotoxicidade

As ANTs são uma classe de quimioterápicos amplamente utilizados que podem causar cardiotoxicidade através de vários mecanismos moleculares e celulares. Dados revelam que a incidência de IC relacionada à doxorrubicina varia conforme a dose cumulativa, com incidências de 5% em 400 mg/m², 16% em 500 mg/m² e 26% em 550 mg/m² ³². Alterações histopatológicas podem ocorrer mesmo em doses mais baixas, como 240 mg/m², indicando que não existe uma dose segura de ANT³³. Além disso, fatores de risco para a toxicidade por ANT incluem a dose cumulativa, administração por *bolus* intravenoso, uso de agentes concomitantes com cardiotoxicidade conhecida, gênero, DCV subjacente e idade. Além disso, variantes genéticas nas enzimas *carbonyl reductase 1* (CBR1) e *carbonyl reductase 3* (CBR3), que são responsáveis pela redução fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH-dependente) da doxorrubicina para doxorrubicinol, podem influenciar a acumulação de metabólitos tóxicos no coração, afetando assim o risco de desenvolvimento de cardiomiopatia³⁴.

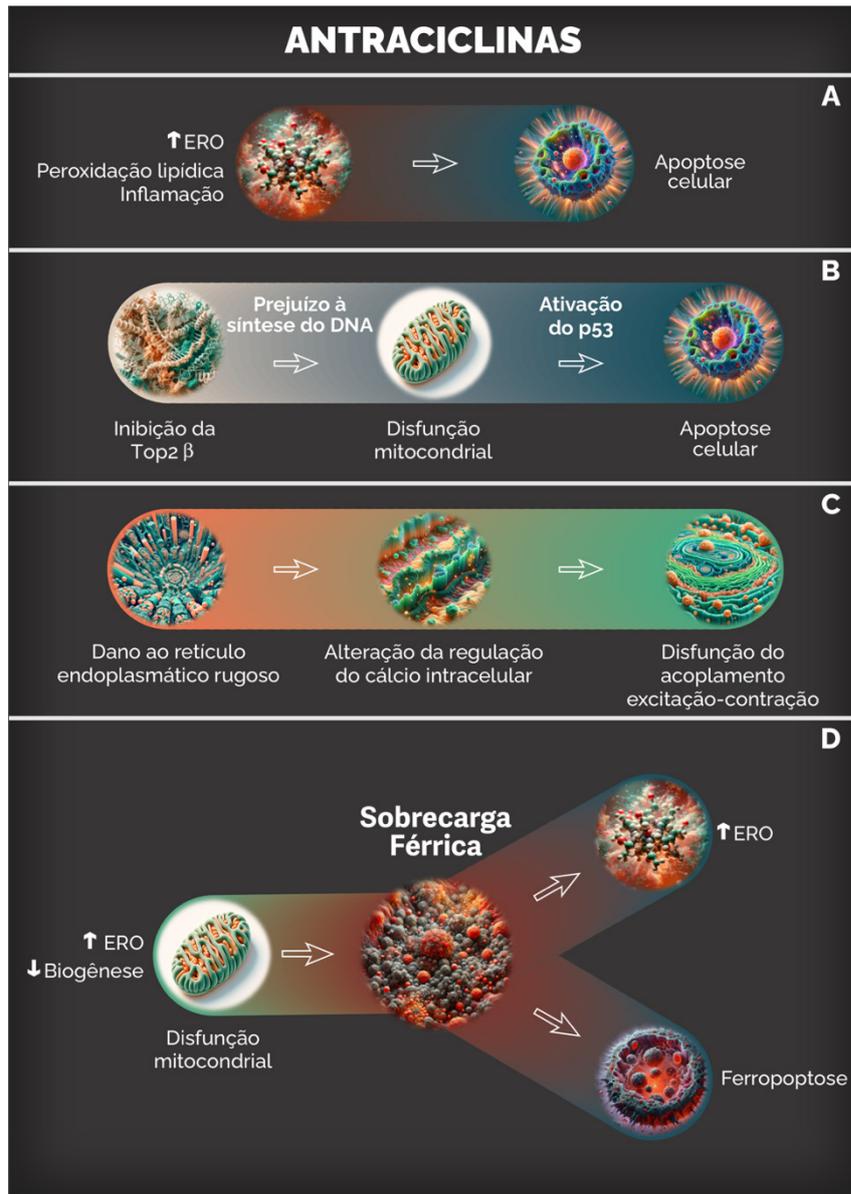
A compreensão dos mecanismos subjacentes à cardiotoxicidade induzida por ANTs está em constante evolução, com evidências apontando para as mitocôndrias como um alvo principal. Entre os principais mecanismos envolvidos (Figura 2), destacam-se^{35,36}:

1. **Produção de Espécies Reativas de Oxigênio:** A produção de EROs pelas mitocôndrias é considerada um dos principais mecanismos de dano mitocondrial induzido por ANTs. A convergência das hipóteses 'Ciclo Redox' (redução-oxidação) e 'Inibição da Topoisomerase 2β' desempenha um papel central na indução de estresse oxidativo, uma condição essencial para o desenvolvimento e a progressão da cardiotoxicidade relacionada ao uso de ANTs.

2. **Sobrecarga de Ferro e Ferroptose:** As ANTs têm a capacidade de quelar ferro livre vigorosamente, formando complexos ferro-antraciclina que promovem a produção de EROs. Interrupções no metabolismo do ferro, levando à sobrecarga de ferro e à consequente ferroptose, são agora reconhecidas como um fator crucial na cardiotoxicidade induzida por ANT.
3. **Morte Celular Programada:** ANTs induzem vários tipos de morte celular programada, incluindo apoptose, necrose, piroptose e autofagia. A ferroptose tem sido recentemente destacada como um mecanismo dominante na cardiotoxicidade induzida por ANT.
4. **Inibição da Topoisomerase 2 β :** As ANTs primariamente se ligam à topoisomerase 2 (Top2) e induzem quebras de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) em células cancerosas. No coração, a topoisomerase 2 β (Top2 β) atua como o principal alvo das ANTs em cardiomiócitos. A interação das ANTs com a Top2 β desencadeia disfunção mitocondrial e subsequente estresse oxidativo, levando a uma perturbação progressiva na homeostase do cálcio, inflamação e inibição da geração de ATP.

Estes mecanismos convergem na disfunção mitocondrial induzida por ANTs como um evento central da cardiotoxicidade, resultando em danos ao músculo cardíaco e, potencialmente, IC. No coração, as mitocôndrias ocupam cerca de 30% do volume total dos cardiomiócitos e fornecem 90% da energia através da fosforilação oxidativa para os processos biológicos cardíacos³⁷. A compreensão desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias para mitigar os efeitos colaterais cardíacos desses poderosos agentes anticancerígenos.

Figura 2 - Mecanismo de cardiotoxicidade pela antraciclina



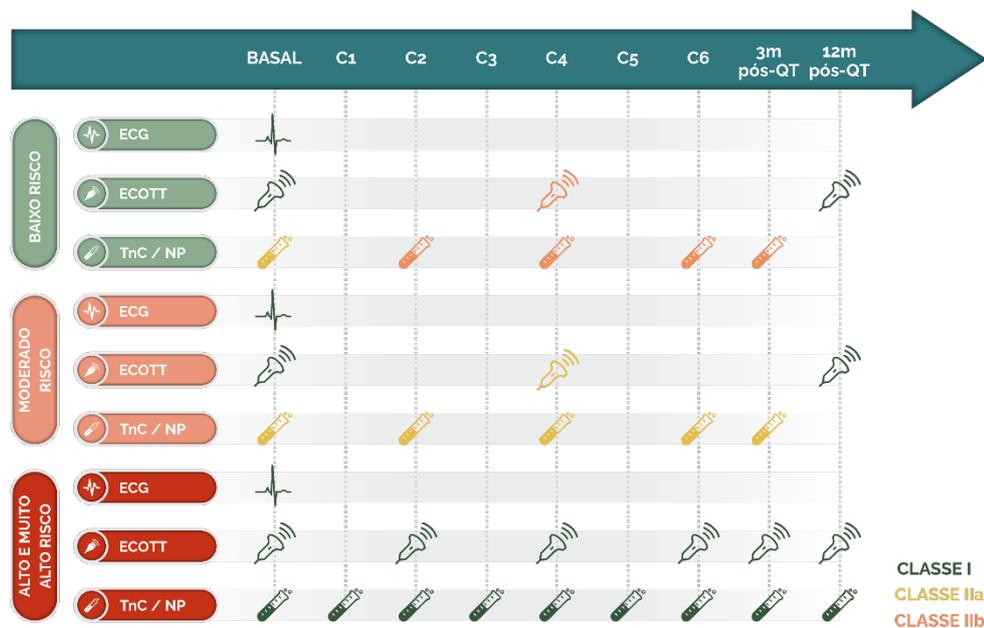
- A:** A exposição a ANTs aumenta a produção de ERO, levando à peroxidação lipídica e inflamação. Esses efeitos culminam na apoptose celular.
- B:** A ANT interfere na síntese de DNA ao inibir a TOP2β, uma enzima essencial para a síntese do DNA durante a replicação e transcrição. A disfunção resultante da mitocôndria e a ativação do fator de transcrição p53 levam à apoptose celular.
- C:** O retículo endoplasmático rugoso, importante para a síntese de proteínas, é danificado. Isso, juntamente com a alteração da regulação do cálcio intracelular, compromete a função do músculo cardíaco, especificamente o acoplamento excitação-contração, essencial para as contrações cardíacas.
- D:** O aumento das EROs reduz a biogênese mitocondrial, levando à sobrecarga de ferro e potencializando a ferroptose, que por sua vez intensifica ainda mais a produção de EROs.

ERO: espécie reativa de oxigênio, Top2β: topoisomerase 2β, DNA: ácido desoxirribonucleico.

3.2.2 Monitoramento da cardiotoxicidade

A disfunção cardiovascular associada ao uso de ANTs caracteriza-se por ser dose-dependente e cumulativa, podendo variar em gravidade desde formas assintomáticas até a ocorrência de IC avançada. Tanto a Figura 3 quanto o Quadro 4 delineiam as estratégias de monitorização recomendadas durante a terapia com ANT, enfatizando a necessidade de ajustes personalizados com base no risco inicial do paciente²¹.

Figura 3 - Monitorização da toxicidade cardiovascular em pacientes recebendo quimioterapia com antraciclina



Adaptado do ESC 2022²⁹

O ECOTT e a dosagem de biomarcadores devem idealmente ser realizados antes do ciclo de antraciclina (C1-C6).

Em pacientes de risco moderado, deve-se considerar o ECOTT após uma dose cumulativa ≥ 250 mg/m² de doxorrubicina ou equivalente. Em pacientes de baixo risco, pode-se considerar o ECOTT após uma dose cumulativa de ≥ 250 mg/m² de doxorrubicina ou equivalente.

A dosagem de biomarcadores a cada dois ciclos de QTx e dentro de três meses após a conclusão da QTx pode ser considerada em pacientes de baixo risco (Classe IIb, Nível C). A dosagem a cada dois ciclos de QTx e dentro de três meses após a conclusão da terapia deve ser considerada em pacientes de risco moderado e em pacientes de baixo risco que recebem uma dose cumulativa de ≥ 250 mg/m² de doxorrubicina ou equivalente (Classe IIa, Nível C).

TnC: troponina cardíaca, C: ciclo de quimioterapia, ECG: eletrocardiograma, m: meses, NP: peptídeos natriuréticos, ECOTT: ecocardiograma transtorácico, QTx: quimioterapia.

Quadro 4- Recomendações para avaliação do risco basal e monitorização durante a QT com ANT e até 12 meses após término do tratamento

Recomendações	Classe*	Nível**
ECOTT		
A ecocardiografia basal é recomendada em todos os pacientes com câncer antes da QTx com ANT	I	B
O ECOTT é recomendado para todos os adultos que receberam QTx com ANT em um ano após término do tratamento	I	B
Em pacientes de alto e muito alto risco o ECOTT é recomendado a cada 2 ciclos de QTx e em 3 meses após o término do tratamento	I	C
Em pacientes de risco moderado, um ECOTT deve ser considerado após dose cumulativa ≥ 250 mg/m ² de doxorubicina ou equivalente	IIa	C
Em pacientes de baixo risco, um ECOTT pode ser considerado após dose cumulativa ≥ 250 mg/m ² de doxorubicina ou equivalente	IIb	C
Biomarcadores cardíacos		
Recomenda-se uma dosagem inicial dos peptídeos natriuréticos (NP) e da TnC nos pacientes de alto e muito alto risco antes de serem submetidos ao tratamento quimioterápico com ANT	I	B
Em pacientes de baixo e moderado risco deve se considerar a dosagem de NP e TnC antes do início da QTx com ANT	IIa	C
A dosagem de NP e TnC é recomendada em pacientes de alto e altíssimo risco antes de cada ciclo de QTx com ANT e com 3 e 12 meses após a conclusão da QTx	I	B
Em pacientes de baixo e moderado risco que recebem uma dose cumulativa ≥ 250 mg/m ² de doxorubicina ou equivalente deve se considerar a dosagem de NP e TnC a cada dois ciclos de QTx com ANT e dentro de 3 meses após a conclusão da QTx	IIa	C
Em pacientes de baixo risco pode ser considerada a dosagem de NP e TnC a cada dois ciclos durante a QTx com ANT e dentro de 3 meses após a conclusão da QTx	IIb	C

Adaptado do ESC 2022²⁹

*Classe de recomendação, **nível de evidência.

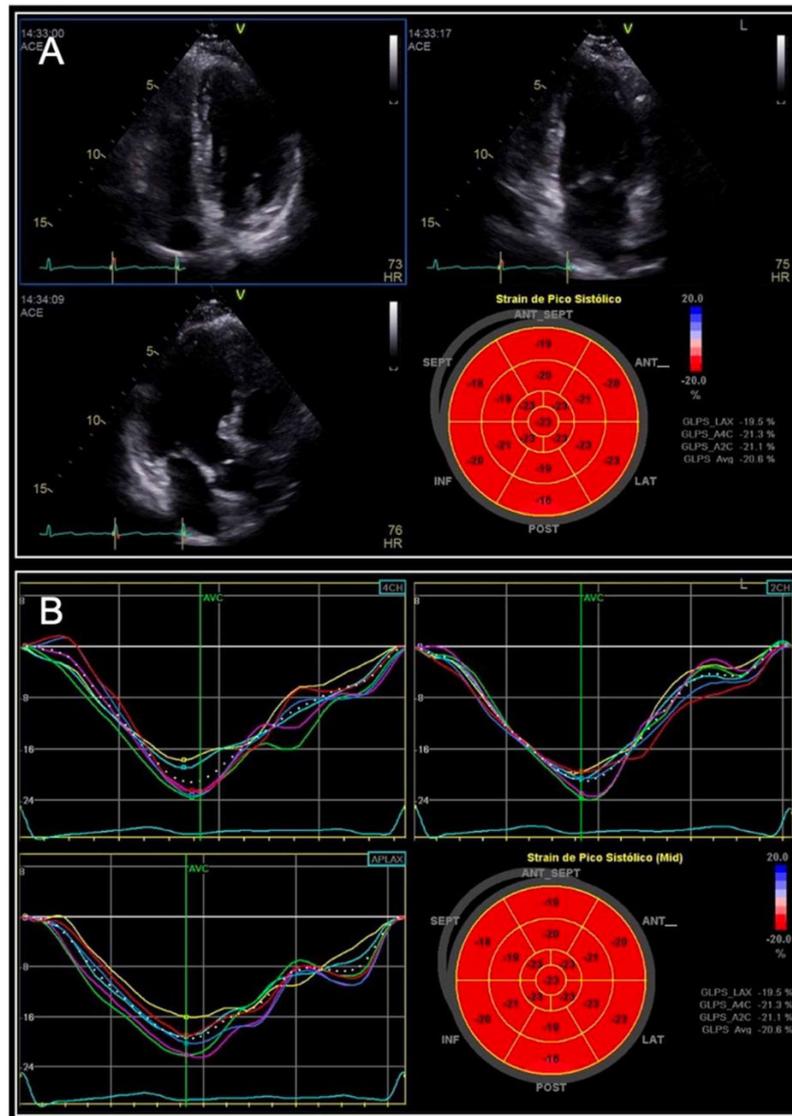
ECOTT: Ecocardiograma transtorácico, ANT: antraciclina, QTx: quimioterapia, NP: peptídeos natriuréticos, TnC: troponina cardíaca.

A mecânica cardíaca é um processo complexo que harmoniza as forças elásticas e contráteis inerentes aos miócitos cardíacos. No coração, os sarcômeros, que são as unidades fundamentais de contração, estão estrategicamente alinhados em três orientações espaciais distintas: longitudinal, radial e circunferencial³⁸. Esta configuração tridimensional é o que permite que o coração execute contrações eficientes, manifestas no encurtamento, espessamento e torção do tecido miocárdico - um movimento análogo ao de torcer uma toalha molhada^{39,40}.

Métodos de imagem cardíaca avançada, particularmente a ecocardiografia *speckle tracking* e o *Doppler* tecidual, aprimoram a capacidade de se detectar alterações sutis na função cardíaca. Estes métodos medem a deformação - uma mudança percentual na dimensão de um segmento do miocárdio em relação ao seu tamanho original. Matematicamente, a deformação é calculada pela fórmula $(L - L_0) / L_0$, onde "L" é o comprimento no momento da medição e "L₀" é o comprimento quando não há tensão aplicada. Valores de deformação negativos indicam contração, enquanto valores positivos indicam expansão do tecido⁴¹.

Enquanto tanto o *speckle tracking* quanto o *Doppler* tecidual oferecem uma visão abrangente das propriedades mecânicas do VE e suas dimensões de deformação, o *speckle tracking* é particularmente avançado ao rastrear o movimento dos "*speckles*", padrões acústicos naturais do tecido cardíaco captados durante um ECOTT convencional. Esta técnica é menos suscetível a erros associados ao ângulo de imagem e permite uma avaliação mais precisa da região apical do VE (Figura 4)^{27,41-43}.

Figura 4 - Exemplo de um estudo de mecânica de contração do VE pela técnica de *speckle tracking*



Arquivo pessoal

A: *strain* longitudinal global obtido a partir dos planos apicais nas incidências LAX, 4CH e 2CH e a representação paramétrica de *bull's eye map*.

B: curvas do *strain* longitudinal dos segmentos das paredes do VE nos planos apicais nas incidências LAX, 4CH e 2CH e a representação paramétrica de *bull's eye map*.

VE: ventrículo esquerdo, GLPS: *Global Longitudinal Peak Systolic Strain*, ANT_SEPT: ântero-septal, ANT_: anterior, LAT: lateral, POST: posterior, INF: inferior, SEPT: septal, LAX: plano apical três câmaras, A4C: apical quatro câmaras; A2C: apical duas câmaras; 4CH: quatro câmaras, 2CH: duas câmaras.

Na prática da Cardio-Oncologia, o impacto clínico do *speckle tracking* é notável, permitindo a detecção precoce da disfunção miocárdica antes de haver queda na FEVE. Por exemplo, em pacientes com câncer de mama tratados com ANT e trastuzumabe, uma redução maior que 10% no pico do GLS prediz uma redução sintomática na FEVE em um intervalo de 3 a 6 meses⁴⁴. Uma metanálise de 2014 que incluiu 5.721 pacientes com diversas doenças cardiovasculares revelou que o GLS derivado do *speckle tracking* é melhor do que a FEVE na previsão de mortalidade por todas as causas e de eventos cardíacos graves⁴⁵.

De acordo com uma revisão sistemática envolvendo mais de mil pacientes oncológicos tratados com ANT, trastuzumabe ou ambos, o *speckle tracking* superou o *Doppler* tecidual em eficácia prognóstica, e um declínio relativo de 10% a 15% no GLS foi um bom preditor de DCRTC⁴⁶. Estudos adicionais em pacientes com câncer que foram tratados com ANT revelam que a análise da torção ventricular esquerda, quando combinada ao GLS, pode prever de forma ainda mais eficaz a DCRTC^{24,25}. Em um estudo observacional com 52 pacientes submetidos a tratamento com trastuzumabe e/ou ANT, aqueles que apresentaram uma redução relativa no GLS de 11% ou mais exibiram uma melhora significativa ($P < 0,001$) no GLS e na FEVE após tratamento com BB. Isso sugere que a análise da deformação miocárdica pode ser um método eficaz para a detecção precoce de disfunção ventricular²².

Uma metanálise abrangendo 21 estudos e 1.782 pacientes com câncer submetidos a terapias contendo ANT, com ou sem adição de trastuzumabe, revelou que a medição do GLS oferece um valor prognóstico significativo. Isso se reflete na sua capacidade de identificar aqueles pacientes que têm risco aumentado de desenvolver DCRTC. A análise indica que tanto o valor absoluto do GLS durante o tratamento quanto as mudanças relativas a partir dos valores basais oferecem prognósticos comparáveis na predição do desenvolvimento subsequente de DCRTC⁴⁷.

3.2.3 Prevenção primária da disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento do câncer durante a quimioterapia com antraciclina

O entendimento da cardiotoxicidade induzida por ANTs, seus mecanismos e seu impacto no miocárdio levaram ao desenvolvimento de estratégias neuro-humorais para mitigar o risco de disfunção ventricular esquerda.

Alguns estudos randomizados têm sugerido que a terapia neuro-humoral durante a QTx com ANT (com ou sem trastuzumabe) pode reduzir o risco de queda da FEVE^{5,48-54}. Embora estas descobertas sejam promissoras, metanálises recentes que avaliam o impacto de BRA, BB e antagonistas de receptores de mineralocorticoides, confirmam o benefício na prevenção da disfunção ventricular esquerda, mas ainda não demonstram benefícios consistentes em desfechos clínicos^{6,55,56}.

A falta de evidências robustas para desfechos clínicos pode ser atribuída, em parte, à inclusão de pacientes com baixo risco de disfunção cardíaca nos estudos, sugerindo que ensaios clínicos maiores e mais focados na população de alto risco são necessários para avaliar devidamente o benefício dessas terapias preventivas. Adicionalmente, estratégias oncológicas, incluindo a modulação farmacocinética das ANTs por meio de ajuste de dose e de tempo de infusão, têm sido exploradas⁵⁷.

O dexrazoxane (DEX), um agente protetor contra cardiotoxicidade das ANTs, foi aprovado para uso em pacientes que requerem altas doses cumulativas de ANTs (pelo menos 300 mg/m² ou equivalente), e é considerado para pacientes com alto risco de desenvolver DCRTC que estão expostos a estas drogas. Além disso, as formulações de doxorubicina lipossomal peguilada e não-peguilada representam avanços importantes na redução da cardiotoxicidade⁵⁷. A doxorubicina lipossomal peguilada está aprovada para uso no câncer de mama metastático, câncer de ovário, sarcoma de Kaposi e mieloma múltiplo. Uma metanálise, abrangendo 19 estudos, confirma que a doxorubicina lipossomal é menos tóxica que a forma convencional quando utilizada no tratamento adjuvante de doenças metastáticas (Quadro 5)⁵⁸.

Quadro 5- Recomendações para prevenção primária de DCRTC

Geral	Classe	Nível de Recomendação
O manejo de fatores de risco CVs deve seguir a diretriz de prevenção de DCVs do ESC de 2021, antes, durante e depois do tratamento de câncer	I	C
O uso do DEX deve ser considerado nos pacientes oncológicos de alto ou muito alto risco para toxicidade CV que possuem indicação de QTx com ANT	IIa	B
O uso de ANT lipossomal deve ser considerado em pacientes oncológicos de alto ou muito alto risco para toxicidade CV que possuem indicação de QTx com ANT	IIa	B
A introdução de iECA ou BRA deve ser considerada para prevenção primária em pacientes de alto ou muito alto risco que possuem indicação de QTx com ANT e/ou anti-HER2	IIa	B
A introdução de iECA ou BRA deve ser considerada para prevenção primária em pacientes de alto ou muito alto risco que possuem indicação de QTx com terapias-alvo que possam causar IC*	IIa	C
Estatinas devem ser consideradas para prevenção primária em pacientes adultos oncológicos de alto ou muito alto risco para toxicidade CV**	IIa	B

Adaptado do ESC 2022²⁹

* VEGFi e bevacizumab, inibidores de BRAF e MEK, inibidor de proteassoma, dasatinib, ponatinib e osimertinib

** De acordo com a ferramenta de avaliação de risco da HFA-ICOS

DCRTC: disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer, CV: cardiovascular, ESC: *European Society of Cardiology*, iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina, HER2: *human epidermal growth factor receptor-type2*, IC: insuficiência cardíaca, VEGFi: *vascular endothelial growth factor inhibitors*; MEK: *mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*, HFA: *Heart Failure Association*, ICOS: *International Cardio-Oncology Society*.

Estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos demonstram que a cardiotoxicidade das ANTs está associada à concentração plasmática máxima da droga, enquanto a eficácia antitumoral é determinada pela área sob a curva de distribuição plasmática⁵⁹. Com base nessa compreensão, diversas estratégias foram exploradas para reduzir a toxicidade. O fracionamento da dose administrada em *bolus*, a cada 3 semanas, para doses semanais menores, ou a extensão do período de infusão da doxorubicina (variando de 6 a 96 horas), demonstrou eficácia ao diminuir a incidência de disfunção cardíaca^{21,60}. Apesar destas modificações no regime de dosagem terem mostrado ser benéficas, sua adoção é limitada devido ao aumento do risco de complicações associadas a procedimentos invasivos mais frequentes e a necessidade de cateteres de longa duração⁵⁵. Especificamente, a infusão contínua tem sido utilizada em tratamentos de linfomas e sarcomas, embora não tenha mostrado benefícios significativos na população pediátrica^{51,61}.

Outra estratégia eficaz é o encapsulamento lipossomal da droga, que modifica a farmacodinâmica e a distribuição tecidual da doxorubicina, sem comprometer sua eficácia terapêutica. O princípio desta técnica reside na criação de compartimentos aquosos que confinam a droga ativa, explorando gradientes iônicos para restringir a distribuição da partícula lipossomal principalmente aos vasos de endotélio contínuo, como os encontrados no coração, ao mesmo tempo que permite a penetração nos neovasos de endotélio fenestrado do tecido tumoral.

Esta abordagem foi avaliada em um estudo clínico randomizado com 509 pacientes, onde foi observado que os pacientes tratados com a forma convencional da doxorubicina tinham um risco significativamente maior de desenvolver cardiotoxicidade (*hazard ratio* [HR] 3,16; intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,58-6,31) em comparação com aqueles tratados com doxorubicina lipossomal peguilada⁶².

Em uma metanálise abrangendo 55 ensaios clínicos randomizados, majoritariamente de pacientes femininas com câncer de mama avançado, identificou-se que o uso da doxorubicina lipossomal reduziu consideravelmente a incidência de cardiotoxicidade [*odds ratio* (OR) 0,18; IC95% 0,08-0,38]. Paralelamente, observou-se que a administração da droga via infusão em *bolus* estava associada a um aumento no risco deste evento adverso (OR 4,13; IC95% 1,75-9,72), em comparação com o método de infusão contínua⁶³. Entretanto, o uso mais amplo dessa abordagem é limitado pelo custo elevado, sendo aprovado pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) somente para câncer de ovário, sarcoma de Kaposi e mieloma múltiplo refratário. De acordo com a diretriz europeia de cardio-oncologia de 2022, a doxorubicina lipossomal é recomendada (classe de recomendação IIa, nível de evidência B) para pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular que se submetem à quimioterapia baseada em ANT²¹.

O DEX é um derivado do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e tem uma forte afinidade por íons metálicos, especialmente o ferro. No contexto da cardiotoxicidade das ANTs, a quelação de ferro é particularmente relevante porque reduz a formação de complexos ferro-doxorubicina, os quais catalisam a produção de radicais livres e EROs via reações de Fenton e Haber-Weiss. Estas EROs são responsáveis por danos extensos a biomoléculas, incluindo lipídios, proteínas e DNA. Além de atuar como quelante de ferro, o DEX é também um potente inibidor da isoforma β da TOP2 cardíaca. A TOP2 é uma enzima essencial para a manutenção

da integridade do DNA, desempenhando um papel na replicação do DNA, transcrição, reparo e recombinação. As ANTs têm afinidade por esta enzima e formam complexos estáveis “droga-DNA-TOP2”, levando à quebra do DNA e morte celular. Ao inibir a TOP2, o DEX protege o DNA cardíaco do dano induzido pela ANT^{64,65}. O DEX foi o primeiro medicamento recomendado para a prevenção da disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia.

Num estudo combinado de dois ensaios clínicos randomizados de dois centros que reuniu 534 participantes, a incidência de IC ou queda da FEVE foi de 2 a 2,6 vezes maior no grupo placebo quando comparado ao grupo tratado com DEX⁵⁹.

A aprovação do DEX pela FDA foi um marco importante na cardio-oncologia, pois se tornou o primeiro agente aprovado para prevenir a DCRTC. A inclusão subsequente de crianças e adolescentes menores de 16 anos na indicação para uso do medicamento reflete a importância crescente da cardioproteção nesta população vulnerável, que tem uma expectativa de vida mais longa e, conseqüentemente, mais tempo para desenvolver complicações tardias de tratamentos oncológicos.

A *European Medicines Agency* (EMA), que restringiu seu uso em 2011, reverteu posteriormente sua posição em 2017, após evidências adicionais indicarem que o DEX não diminuía a eficácia antineoplásica. Uma metanálise avaliou os desfechos oncológicos em pacientes recebendo ANTs com ou sem DEX confirmou que não havia diferença nos desfechos de eficácia do tratamento, incluindo taxa de resposta completa, resposta parcial, sobrevida global e progressão livre de doença⁶⁰. Devido a essas evidências, o *ESC Guidelines on Cardio-oncology* de 2022 recomenda DEX como um cardioprotetor de segunda linha (classe de recomendação IIa, nível de evidência B) para pacientes adultos com risco cardiovascular alto ou muito alto que estejam sendo considerados para QTx baseada em ANTs²¹. Isso sublinha a necessidade de equilibrar cuidadosamente a eficácia oncológica com a prevenção de danos cardíacos, especialmente em populações de pacientes que têm um risco aumentado de complicações cardiovasculares.

O bloqueio neuro-humoral é estratégia que tem sido explorada na prevenção da DCRTC. Um estudo conduzido por *Cardinale et al.*⁶¹, com 114 participantes, demonstrou uma redução significativa tanto em desfechos subclínicos, como a queda da FEVE, quanto em desfechos clínicos, como IC (0% vs. 24%, P<0,001), em pacientes em uso de doxorubicina tratados com enalapril, em comparação com o grupo placebo.

No entanto, ensaios clínicos randomizados recentes, controlados com placebo, não conseguiram reproduzir os mesmos benefícios de cardioproteção com o uso de carvedilol [CECCY (*Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity*)⁴⁹, bisoprolol e ramipril [SAFE (*Cardioprotective Strategy for Patients With Nonmetastatic Breast Cancer Who Are Receiving an Anthracycline-based Chemotherapy*)]⁵⁴, candesartana [PRADA (*Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy*)]^{52,53} ou com a combinação de carvedilol e candesartana (CARDIAC Care)⁶⁶. Apesar da maioria dos participantes recrutados nos estudos CECCY, SAFE e PRADA serem de baixo risco para disfunção ventricular relacionada à QT_x, o estudo CARDIAC Care randomizou apenas pacientes de alto risco, com base na elevação da troponina cardíaca durante a QT_x.

Está em andamento um ensaio clínico multicêntrico brasileiro com a expectativa de inclusão de 1.000 pacientes para avaliar os efeitos do carvedilol em pacientes em uso de ANT [CardioTox (*Effects of Carvedilol on Cardiotoxicity in Cancer Patients Submitted to Anthracycline Therapy*) - NCT04939883].

Nos Quadros 6 e 7, estão listados os estudos randomizados de prevenção de DCRTC já concluídos e os que ainda estão em andamento.

Até o momento, dois ensaios clínicos abordaram o uso de antagonistas de receptores mineralocorticoides na prevenção primária da DCRTC por ANT. Akpek *et al.*⁴⁸ conduziram um estudo randomizado com espironolactona, que incluiu 83 pacientes com câncer de mama. O grupo tratado com espironolactona não apresentou queda da FEVE, enquanto o grupo placebo apresentou redução significativa da FEVE. Por outro lado, Davis *et al.*⁵⁰ realizaram um ensaio clínico randomizado com eplerenone, envolvendo 44 pacientes, que foi encerrado precocemente devido à futilidade. Na análise interina desse estudo, não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação à incidência de disfunção diastólica, à queda da FEVE ou aos níveis de biomarcadores cardíacos.

Está em andamento um ensaio clínico randomizado para avaliar os efeitos da espironolactona em pacientes submetidos à terapia com ANTs [SPIROTOX (*Effect of Spironolactone in the Prevention of Anthracycline-induced Cardiotoxicity*) - NCT06005259].

A superioridade do sacubitril-valsartana em comparação com o enalapril no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFE_r)⁶⁷, juntamente com os benefícios evidenciados em estudos experimentais⁶⁸ e

observacionais⁶⁹ na redução da DCRTC relacionada às ANTs, indicam claramente o potencial cardioprotetor desse fármaco. Embora ainda faltem evidências, um ensaio clínico randomizado está em andamento para avaliar os benefícios do tratamento com sacubitril-valsartana na redução da cardiotoxicidade durante o tratamento com ANT [PRADA II (*Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy II*) - NCT03760588].

A eficácia dos inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) na prevenção da disfunção ventricular esquerda induzida pelo tratamento com ANTs ainda não foi testada em ensaios clínicos randomizados. Atualmente, um estudo com a empagliflozina está em andamento para investigar essa questão [EMPACT (*Empagliflozin in the Prevention of Cardiotoxicity in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Based on Anthracyclines*) - NCT05271162].

Atualmente, o bloqueio neuro-hormonal recebe diferentes recomendações de acordo com as diretrizes de cardio-oncologia. De acordo com o ESC *Guidelines on Cardio-oncology* de 2022, em virtude de seu perfil de segurança, sua atuação no remodelamento cardíaco e as evidências conflitantes, o bloqueio neuro-hormonal é classificado com uma recomendação de classe IIb e nível de evidência C. Essa recomendação é direcionada para pacientes com alto ou muito alto risco de desenvolver disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia²¹.

Na Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia de 2020, o bloqueio neuro-hormonal recebe recomendação de classe IIa e nível de evidência B. Essa recomendação é voltada para pacientes que apresentam cardiotoxicidade subclínica, caracterizada por elevação de troponina cardíaca ou redução de GLS absoluta $\geq 5\%$ ou relativa $\geq 15\%$ ¹⁹.

Um escore de propensão originário de um estudo de coorte demonstrou que mulheres em uso de estatina tinham um risco reduzido para o desenvolvimento de IC após o tratamento de câncer de mama com ANT (HR 0,45; IC95% 0,24-0,85)⁷⁰. Em seguida, sua aplicação no contexto clínico foi avaliada em um ensaio clínico com 40 pacientes, no qual a atorvastatina foi superior ao tratamento padrão na redução da FEVE ($1,3 \pm 3,8\%$ vs $-7,9 \pm 8,0\%$; $P < 0,001$)⁷¹.

Contudo, três ensaios clínicos randomizados recentes geraram resultados conflitantes quanto ao uso da atorvastatina em estratégias de cardioproteção no tratamento com ANT. Hundley *et al.*⁷², no estudo PREVENT (*Preventing Anthracycline Cardiovascular Toxicity With Statins*), compararam atorvastatina 40mg com placebo em pacientes submetidos à terapia com ANT para câncer de mama e linfomas, não

encontrando diferença na redução da FEVE em um período de dois anos. Por outro lado, o estudo STOP-CA (*Statins to Prevent the Cardiotoxicity From Anthracyclines*) demonstrou redução significativa no desfecho primário de cardiotoxicidade, definido como uma redução da FEVE > 10% para abaixo de 55% em um ano (9% vs. 22%, P=0,002), em pacientes tratados com atorvastatina 40 mg em comparação com placebo⁷³.

Sob a mesma perspectiva, o estudo SPARE-HF (*Statins to Prevent Early Cardiac Dysfunction in Cancer Patients at Increased Cardiotoxicity Risk Receiving Anthracyclines*) incluiu pacientes com diferentes tipos de câncer, como mama, linfoma, leucemia, sarcoma e timoma, considerados de maior risco para desenvolver disfunção cardíaca relacionada à QTx. A inclusão nesse estudo foi baseada em critérios como idade avançada, alta dose planejada de ANT, história prévia de disfunção ventricular esquerda e exposição à radioterapia torácica prévia. No entanto, o desfecho primário, que consistia na avaliação da queda da FEVE após o término da quimioterapia com ANT, não foi diferente entre os grupos⁷⁴.

Abaixo, estão citados os estudos randomizados de prevenção da DCRTC já concluídos (Quadro 6) e os estudos em andamento (Quadro 7).

Quadro 6- Ensaios clínicos randomizados concluídos com estratégias farmacológicas para prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas

Estudo	N	Tipo de Câncer	Intervenção	Imagem	Desfechos- chave	Resultados
Cardinale D <i>et al.</i> ⁶¹	114	ANTs	Enalapril vs. Controle	ECOTT	MACE FEVE Biomarcadores	<u>MACE:</u> 1,8% vs. 51,7% P<0,001 <u>FEVE basal:</u> 61,9±2,9 % vs. 62,8±3,4 % P<0,001 <u>FEVE 12m:</u> 62,4±3,5 % vs. 48,3±9,3 % P<0,001
Georgakopoulos <i>et al.</i> ⁵¹	125	Linfoma	Metoprolol vs. Enalapril vs. Placebo	ECOTT	FEVE	<u>FEVE basal:</u> 65,7±5 % vs. 65,2±7,1 % vs. 67,6±7,1 % <u>FEVE 12m:</u> 63,3±7,4 % vs. 63,9±7,5 % vs. 66,6±6,7 % P=0,06
Acar <i>et al.</i> ⁷¹	40	Hematológico	Atorvastatina vs. Controle	ECOTT	FEVE	<u>Variação média FEVE:</u> 1,3±3,8 % vs. -7,9±8,0 % P<0,001
Bosch <i>et al.</i> ⁷⁵ (OVERCOME trial)	90	Leucemia	Enalapril + Carvedilol vs. Controle	ECOTT	FEVE Biomarcadores	<u>Variação média FEVE:</u> -0,17 (IC95% -2,24 a 1,90) vs. -3,28 (IC95% -5,49 a -1,07) P=0,04 <u>Elevação TnCI:</u> 16,7% vs. 10,8% P=0,59 <u>Elevação BNP:</u> 53% vs. 38% P=0,14

Continua

Continuação

Estudo	N	Tipo de Câncer	Intervenção	Imagem	Desfechos- chave	Resultados
Kaya <i>et al.</i> ⁷⁶	45	Mama	Nebivolol vs. Placebo	ECOTT	FEVE Biomarcadores	<u>FEVE basal</u> : 65,6±4,8 % vs. 66,6±5,5 % P=0,01 <u>FEVE 6m</u> : 63,8±3,9 % vs. 57,5±5,6 % P=0,01 <u>NT-proBNP basal (pg/mL)</u> : 147±57 vs. 144±66 P=0,03 <u>NT-proBNP 6m (pg/mL)</u> : 152±69 vs. 204±73 P=0,03
Akpek <i>et al.</i> ⁴⁸	83	Mama	Espironolactona vs. Placebo	ECOTT	FEVE Biomarcadores	<u>Diferença média FEVE</u> : P<0,001 <u>Diferença média TnC I</u> : P=0,006 <u>Diferença média NT-proBNP</u> : P=0,13
Gulati <i>et al.</i> ⁵² (PRADA <i>trial</i>) Heck <i>et al.</i> ⁵³ (PRADA <i>follow-up</i>)	120	Mama	Metoprolol + Candesartana vs. Candesartana vs. Metoprolol vs. Placebo	RMC ECOTT	FEVE Biomarcadores GLS	<u>Diferença absoluta FEVE candesartana</u> : P=0,026 <u>Diferença absoluta FEVE metoprolol</u> : P=0,772 <u>Diferença absoluta GLS candesartana</u> : P=0,076 <u>Diferença absoluta GLS metoprolol</u> : P=0,824 <u>Diferença absoluta TnC I candesartana</u> : P=0,666 <u>Diferença absoluta TnC I metoprolol</u> : P=0,831
Avila <i>et al.</i> ⁴⁹ (CECCY <i>trial</i>)	192	Mama	Carvedilol vs. Placebo	ECOTT	Cardiotoxicidade (queda >10% FEVE) FEVE Biomarcadores	<u>Cardiotoxicidade</u> : 14,5% vs. 13,5% P=1,00 <u>Elevação TnC I</u> : 26% vs. 41,6% P=0,03 <u>BNP basal (pg/mL)</u> : 16 (8 a 25) vs. 12 (6 a 21) P=0,85 <u>BNP 24 semanas (pg/mL)</u> : 13 (7 a 20) vs. 10 (6 a 23) P=0,85

Continua

Conclusão

Estudo	N	Tipo de Câncer	Intervenção	Imagem	Desfechos- chave	Resultados
Davis <i>et al.</i> ⁵⁰ (ELEVATE trial)	44	Mama	Eplerenona vs. Placebo	ECOTT	Cardiotoxicidade (queda >10% FEVE) FEVE Biomarcadores	<u>Cardiotoxicidade</u> : 27,3% vs. 5,3%, P=0,099 <u>Elevação TnC</u> : P>0,05 <u>Elevação NT-proBNP</u> : P>0,05
Livi <i>et al.</i> ⁵⁴ (SAFE trial)	174	Mama	Bisoprolol + Ramipril vs Ramipril vs. Bisoprolol vs Placebo	ECOTT (3D)	FEVE GLS	<u>Diferença absoluta FEVE bisoprolol</u> : P=0,024 <u>Diferença absoluta FEVE ramipril</u> : P=0,071 <u>Diferença absoluta GLS bisoprolol</u> : P=0,002 <u>Diferença absoluta GLS ramipril</u> : P=0,004
Hundley <i>et al.</i> ⁷² (PREVENT trial)	279	Mama/ Linfoma	Atorvastatina vs. Placebo	RMC	FEVE	<u>Diferença absoluta FEVE</u> : P=0,93
Neilan <i>et al.</i> ⁷³ (STOP-CA trial)	300	Linfoma	Atorvastatina vs. Placebo	RMC	Cardiotoxicidade (queda >10% FEVE para <55%)	<u>Cardiotoxicidade</u> : P=0,002 <u>Diferença absoluta FEVE</u> : 0,001
SPARE-HF <i>pilot study</i> (NCT03186404)	112	ANTs	Atorvastatina vs. Placebo	RMC	FEVE Biomarcadores	<u>Diferença absoluta FEVE</u> : P=0,34 <u>Diferença absoluta TnC I ultrasensível</u> : P>0,99 <u>Diferença absoluta BNP</u> : P=0,23
Henriksen <i>et al.</i> ⁶⁶ (CARDIAC Care trial)	175	Mama/ Linfoma	Carvedilol + Candesartana vs. Placebo	RMC	FEVE Biomarcadores	<u>Diferença absoluta FEVE</u> : P=0,82

Valores comparativos nos resultados foram descritos como: grupo intervenção vs. grupo placebo; ANTs: pacientes que receberam antraciclina, ECOTT: ecocardiograma transtorácico, MACE: *Major Adverse Cardiac Events*, FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda, TnC: troponina cardíaca, BNP: *brain natriuretic peptide*, NT-proBNP: *N-terminal pro brain natriuretic peptide*, RMC: ressonância magnética cardíaca, 3D: tridimensional. GLS: *strain* longitudinal global, IIQ: intervalo interquartilico.

Quadro 7- Ensaios clínicos randomizados em andamento com estratégias farmacológicas para prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas

Estudo	N	Tipo de Câncer	Intervenção	Imagem	Desfechos-chave	Nº <i>ClinicalTrials</i>
<i>Carvedilol in Preventing Heart Failure in Childhood Cancer Survivors, 2023</i>	182	ANTs	Carvedilol vs. Placebo	ECOTT	ERP/DDVE	NCT02717507
<i>292P Evaluation of the cardioprotective effects of L-carnitine and silymarin in cancer patients receiving anthracycline-containing chemotherapy, 2020</i>	83	ANTs	L-carnitina vs. Silimarina vs. Controle	Não especificado	FEVE	NCT04434404
<i>PRADA II Prevention of Cardiac Dysfunction During Breast Cancer Therapy</i>	214	Mama	Sacubitril-valsartana vs. Placebo	RMC	FEVE Biomarcadores GLS	NCT03760588
<i>MAINSTREAM Sacubitril/Valsartan in PriMAY preventIoN of the Cardiotoxicity of Systematic breaST canceR trEAtMent</i>	600	Mama	Sacubitril-valsartana vs. Placebo	ECOTT	FEVE Biomarcadores	NCT05465031
<i>PROACT Can we Prevent Chemotherapy-related Heart Damage in Patients With Breast Cancer and Lymphoma?</i>	170	Mama/ Linfoma	Enalapril vs. Controle	ECOTT	FEVE Biomarcadores GLS	NCT03265574
<i>CONTROL Cardioprotective Effects of Nebivolol Versus Placebo in Patients Undergoing Chemotherapy With Anthracyclines</i>	80	Mama/ Linfoma	Nebivolol vs. Placebo	RMC	FEVE Biomarcadores	NCT05728632
<i>CardioTox Effects of Carvedilol on Cardiotoxicity in Cancer Patients Submitted to Anthracycline Therapy</i>	1018	Mama/ Linfoma	Carvedilol vs. Placebo	ECOTT	FEVE Biomarcadores GLS QoL	NCT04939883
<i>Carvedilol in Preventing Cardiac Toxicity in Patients With Metastatic HER-2-Positive Breast Cancer</i>	817	Mama	Carvedilol vs. Controle	ECOTT	FEVE Biomarcadores	NCT03418961

Continua

							Conclusão
Estudo	N	Tipo de Câncer	Intervenção	Imagem	Desfechos-chave	N° ClinicalTrials	
<i>SPIROTOX Effect of Spironolactone in the Prevention of Anthracycline-induced Cardiotoxicity</i>	264	Mama/ Linfoma	Espironolactona vs. Placebo	ECOTT	FEVE Biomarcadores GLS	NCT06005259	
<i>EMPACT Empagliflozin in the Prevention of Cardiotoxicity in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Based on Anthracyclines</i>	220	ANTs	Empagliflozina vs., Placebo	RMC	FEVE Biomarcadores QoL	NCT05271162	
<i>NARNIA Nicotinamide Riboside and Prevention of Cancer Therapy Related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients</i>	60	Mama	Nicotinamida ribosídeo vs. Placebo	RMC	FEVE Biomarcadores GLS QoL	NCT05732051	
<i>Detection and Prevention of Anthracycline-Related Cardiac Toxicity With Concurrent Simvastatin</i>	34	Mama	Simvastatina vs Controle	ECOTT	FEVE GLS	NCT02096588	
<i>Protective Effects of the Nutritional Supplement Sulforaphane on Doxorubicin-Associated Cardiac Dysfunction</i>	70	Mama	Sulforafano vs. Placebo	ECOTT	FEVE Biomarcadores	NCT03934905	
<i>Possible Protective Effect of Rosuvastatin in Chemotherapy-induced Cardiotoxicity in HER2 Positive Breast Cancer Patients</i>	100	Mama	Rosuvastatina vs. Placebo	ECOTT	FEVE	NCT05338723	
<i>Role of Statin Therapy in Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity</i>	100	Mama	Atorvastatina vs. Placebo	ECOTT (3D)	FEVE	NCT05792293	
<i>Prophylactic Lisinopril to Prevent Anthracycline Cardiomyopathy</i>	200	ANTs	Lisinopril vs. Placebo	ECOTT	FEVE GLS	NCT03392740	

ANTs: pacientes que receberam antraciclina, ECOTT: ecocardiograma transtorácico, ERP: espessura relativa da parede, DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda, GLS: *strain* longitudinal global, RMC: ressonância magnética cardíaca, QoL: *Quality of Life*, 3D: tridimensional.

3.3 IVABRADINA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O coração humano é dotado de um sistema de condução elétrica intrínseco, que desempenha um papel fundamental na coordenação da geração e propagação de impulsos elétricos. Essa dinâmica assegura a contração rítmica do miocárdio. Central a este sistema está o NSA, situado no átrio direito, que funciona como o marcapasso natural do coração. Ele se destaca pela sua capacidade de iniciar impulsos elétricos de forma autônoma, um processo orquestrado por uma série de interações entre correntes iônicas⁷⁷.

Dentre as correntes iônicas envolvidas, os canais de potássio têm um papel crucial na fase de repolarização do miócito, abrindo-se após um potencial de ação para permitir a saída de íons K^+ da célula. Paralelamente, as correntes “funny” (If) são essenciais na fase inicial da despolarização diastólica espontânea das células do marcapasso. A corrente If, em particular, é responsável pela despolarização do nó sinusal, desencadeando a atividade elétrica espontânea do miocárdio. Esta corrente ganhou destaque na fisiologia cardíaca após a superação da teoria predominante até os anos 1968, que atribuía à corrente de potássio o papel principal na função do marcapasso cardíaco. Com a descoberta das correntes If em 1979, reconheceu-se sua importância na geração e controle do ritmo cardíaco⁷⁷.

A atividade dos canais iônicos é finamente regulada pelo AMP cíclico (AMPc), que atua como um mensageiro secundário. O AMPc modula tanto a frequência dos potenciais de ação do marcapasso quanto a atividade desses canais, influenciando assim a despolarização das células do marcapasso, que também envolve a entrada de íons Ca^{2+} . Estímulos beta adrenérgicos aceleram este processo de despolarização, enquanto estímulos vagais o reduzem.

Do ponto de vista terapêutico, a compreensão aprofundada desses mecanismos é de grande relevância. Fármacos como os BB e bloqueador canal de cálcio (BCC) podem modificar a FC, porém, seus efeitos hemodinâmicos adicionais podem ser deletérios em certas condições clínicas. Assim, a busca por agentes que inibam seletivamente a corrente If representa um avanço significativo no controle do ritmo cardíaco, oferecendo novas possibilidades terapêuticas para distúrbios relacionados ao marcapasso cardíaco natural.

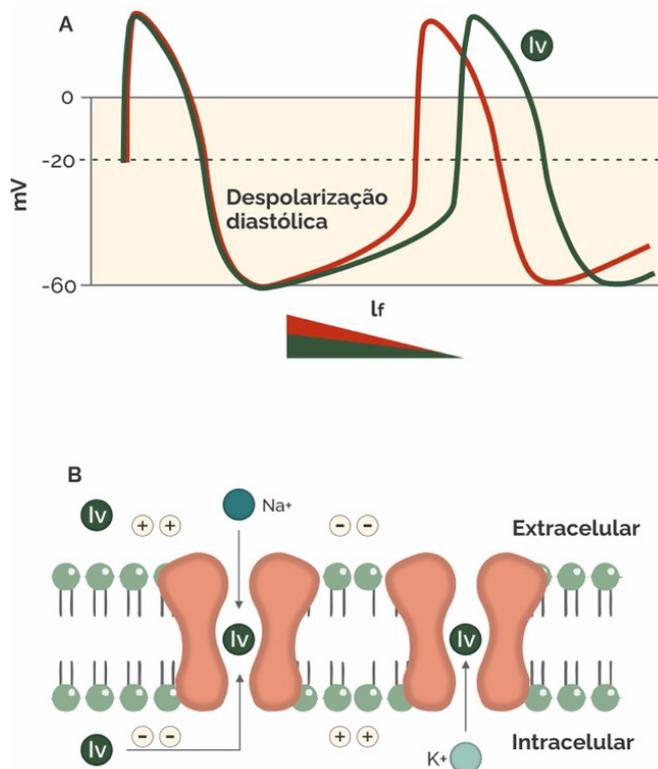
Na busca por um medicamento com capacidade de modular seletivamente a atividade do nó sinusal, sem impacto na contratilidade miocárdica e na duração do

potencial de ação cardíaco, pesquisadores voltaram-se para substâncias que atuassem exclusivamente no nó sinusal. Em investigações laboratoriais, os derivados de benzocicloalcanos emergiram como candidatos promissores. Em estudos iniciais com tecidos de ratos, estes compostos demonstraram a habilidade de inibir o NSA de maneira eficaz. Aprofundando a pesquisa, entre 1994 e 1995, ensaios utilizando tecidos de coelhos e porquinhos-da-índia identificaram uma molécula particularmente efetiva dentro desta classe, conhecida inicialmente como S16257, que foi posteriormente batizada como ivabradina⁷⁸.

Sua fórmula molecular é C₂₇-H₃₆-N₂-O₅, uma estrutura que inclui um anel de benzocicloalcano ligado a uma cadeia lateral que contém um grupo amida, essencial para sua atividade farmacológica. Seu peso molecular é cerca de 468,6 g/mol⁷⁹.

O mecanismo de ação da ivabradina está intimamente ligado aos canais nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN) e à chamada corrente I_f (Figura 5)⁷³. Abaixo segue uma divisão para melhor compreensão:

1. **Canais HCN e Corrente *Funny* (I_f):** O coração possui células especiais no NSA, que funcionam como um "marcapasso" natural, regulando o ritmo cardíaco. Essas células têm canais HCN que, quando abertos, permitem a passagem de íons (principalmente sódio e potássio) através da membrana celular. Esse fluxo de íons gera a corrente "*funny*", que é crucial para iniciar a despolarização diastólica — um processo que leva à geração de um impulso elétrico e, conseqüentemente, à batida do coração.
2. **Ação da Ivabradina:** A ivabradina age seletivamente nesses canais HCN. Ela entra nos canais HCN pelo lado intracelular quando esses canais estão abertos. Uma vez dentro do canal, a ivabradina bloqueia a passagem de íons.
3. **Efeito sobre a Frequência Cardíaca:** Ao bloquear os canais HCN, a ivabradina reduz a atividade da corrente I_f, isso faz com que a despolarização diastólica (o processo que leva à geração do impulso elétrico) ocorra de maneira mais lenta. Como resultado, o intervalo entre cada batida do coração aumenta, reduzindo assim a FC.

Figura 5 - Mecanismo de ação da ivabradina

Adaptado de Postea *et al.*⁷⁹

A: Os canais HCN permitem a passagem da corrente I_f que é a principal corrente envolvida na fase lenta da despolarização diastólica do marcapasso sinoatrial. A ivabradina bloqueia os canais HCN lentifica assim a despolarização diastólica e consequentemente reduz a FC.

B: A ivabradina entra nos canais quando estão abertos (lado esquerdo) e se liga a eles, bloqueando o fluxo de íons. Isso resulta em uma redução do ritmo de despolarização diastólica e, consequentemente, na diminuição da FC.

Iv: ivabradina, Na^+ : sódio, K^+ : potássio, HCN: nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização, FC: frequência cardíaca.

A ivabradina, tem efeito dose-dependente, isto é, quanto maior a dose, maior o seu poder em reduzir a FC. É importante ressaltar que a amplitude da queda da FC induzida pela ivabradina está intrinsecamente relacionada à FC basal do paciente. Observa-se que pacientes com uma FC basal mais elevada tendem a apresentar uma maior amplitude na redução da FC, quando comparados àqueles com uma FC basal mais baixa. Nas doses recomendadas, a redução na FC basal é de aproximadamente 10 bpm. A FC reduz quase linearmente com o aumento das doses de Ivabradina até 15 mg a 20 mg duas vezes ao dia. Em doses mais altas, esse efeito tende a atingir um platô¹⁰. A medicação aumenta o intervalo QT não corrigido devido à redução da FC, mas não prolonga o intervalo QTc.

Após administração oral, o fármaco é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Por sua vez, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas aproximadamente uma hora após a administração em jejum, ao passo que a ingestão de alimentos retarda a absorção da medicação em cerca de uma hora e aumenta a exposição plasmática em 20% a 40%. Sua biodisponibilidade oral absoluta é de aproximadamente 40%, devido ao efeito de primeira passagem¹⁰.

O principal metabólito ativo é a N-desmetil ivabradina (S-18982) e os órgãos responsáveis pela metabolização são o fígado e o intestino, mais especificamente a enzima citocromo P450 (CYP) 3A4. Portanto, inibidores ou indutores potentes do CYP3A4 podem ter um efeito significativo nas concentrações plasmáticas da ivabradina¹⁰.

A ivabradina possui uma meia-vida de distribuição de duas horas e uma meia-vida efetiva de aproximadamente seis horas. A eliminação ocorre pelas fezes e urina. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado, porém seu uso é contraindicado em casos de insuficiência hepática grave visto que pode existir um aumento de sua biodisponibilidade. Algumas contraindicações ao uso são: IC descompensada, instabilidade hemodinâmica, doença do nó sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de 3° grau e disfunção hepática grave¹⁰.

No estudo *Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial* (SHIfT), os eventos adversos mais comuns incluíram bradicardia (10% para ivabradina vs. 2,2% para o placebo), hipertensão (8,9% vs. 7,8%), fibrilação atrial (8,3% vs. 6,6%) e fosfenos (2,8% vs. 0,5%), que são percepções visuais de luz sem uma fonte de luz real⁸⁰. Outros efeitos colaterais foram relatados após a aprovação por órgãos responsáveis, tais como: síncope, hipotensão, angioedema, eritema, erupção cutânea, prurido, urticária, vertigem e diplopia.

A ivabradina tem emergido como um agente terapêutico relevante no manejo da IC, especialmente em pacientes com FC elevada e função sistólica reduzida, conforme destacado pelo estudo SHIfT publicado em 2010⁸⁰. Este ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego demonstrou que a ivabradina reduz o risco de hospitalização por IC e mortalidade cardiovascular. As diretrizes de 2023 da ESC⁸¹, endossadas pelo *American College of Cardiology* (ACC), incorporaram recomendações para o uso da ivabradina na melhora dos desfechos clínicos em pacientes com IC FEr ($\leq 35\%$) sintomáticos com classe funcional da *New York Heart*

Association (NYHA) II ou III, que mantêm ritmo sinusal com FC ≥ 70 bpm, em uso de BB em dose máxima tolerada, IECA/BRA ou inibidor da neprilisina e receptor da angiotensina (INRA), e espironolactona (classe IIa, nível de recomendação B)⁸². A ESC complementa a recomendação, indicando seu uso também em pacientes com as mesmas características que não toleram BB ou possuem contraindicações ao seu uso, que estejam utilizando IECA/BRA/INRA e espironolactona (classe IIa, nível de recomendação C)⁸³.

A base de evidências para essas recomendações advém principalmente do ensaio SHIfT, um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, publicado em 2010. Neste estudo, foram analisados dados de 3.241 pacientes no grupo da ivabradina e 3.264 pacientes no grupo placebo, todos com IC de fração de ejeção $\leq 35\%$, FC ≥ 70 bpm, histórico de internação hospitalar por IC no último ano e em uso de BB, se tolerado. A ivabradina foi titulada até a dose máxima de 7,5 mg duas vezes ao dia, com o objetivo de alcançar uma FC entre 50 e 60 bpm. O desfecho primário composto de mortalidade cardiovascular por piora de IC ou hospitalização foi menor no grupo que recebeu ivabradina (HR 0,2, CI95% 0,75-0,90, $P < 0,0001$). A redução do desfecho primário foi maior em pacientes com FC > 77 bpm. O número necessário para tratar foi de 26. Não houve redução significativa de mortes cardiovasculares ($P = 0,128$) ou de mortes por qualquer causa ($P = 0,092$). É importante destacar que 44% dos pacientes não estavam tomando pelo menos 50% da dose alvo de BB, o que pode ter influenciado os resultados⁸⁰.

Foram realizadas diversas subanálises do estudo SHIfT. Uma delas evidenciou melhora do remodelamento cardíaco quando a ivabradina foi utilizada⁸⁴. Outra análise demonstrou que a ivabradina poderia ter aplicabilidade prática no manejo de pacientes com IC FEr e PA sistólica (PAS) basal menor que 115 mmHg. Além disso, foram identificados outros benefícios, como a melhora dos sintomas, melhora de classe funcional, melhora de qualidade de vida, e da capacidade aeróbica durante o exercício físico⁸⁵⁻⁸⁷.

No contexto da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (IC FEp), o ensaio clínico *prEserveD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine study* (EDIFY) explorou o impacto da ivabradina nessa população. Este estudo randomizado, duplo-cego e controlado envolveu 179 pacientes nas classes II e III da NYHA, todos em ritmo sinusal, com FC ≥ 70 bpm, NT-proBNP ≥ 220 pg/mL e FEVE $\geq 45\%$. Durante os 8 meses de acompanhamento,

observou-se uma redução mediana na FC de 13 bpm no grupo da ivabradina, em comparação com uma redução de 3,5 bpm no grupo placebo. No entanto, não houve diferença significativa nos três desfechos avaliados: a relação E/e' no ECOTT, a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) e a concentração plasmática de NT-proBNP⁸⁸.

Um estudo realizado no Reino Unido avaliou a custo-efetividade do tratamento padrão somado à ivabradina em comparação com o tratamento padrão isolado para IC. Baseando-se nos resultados do estudo SHIfT, o estudo utilizou um modelo de Markov para estimar os custos e qualidade de vida ajustada por anos (QALY). O custo incremental por QALY adicional para o tratamento com ivabradina mais o tratamento padrão vs. o tratamento padrão isolado foi estimado em £13.764 para uma FC ≥ 70 bpm. A ivabradina mostrou ter 95% de chance de ser custo-efetiva na população licenciada pela União Europeia, usando o limiar de custo-efetividade do *National Institute for Health and Care Excellence* de £20.000 por QALY. Esses resultados foram robustos em análises de sensibilidade, sugerindo que o uso de ivabradina é provavelmente custo-efetivo em pacientes elegíveis com IC, do ponto de vista do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido⁸⁹.

A ivabradina surgiu como um agente antianginoso promissor em 2003⁹⁰. O estudo *International Trial on the Treatment of angina with Ivabradine vs. Atenolol* (INITIATIVE) de 2005, um ensaio randomizado e duplo-cego que incluiu 939 pacientes com angina estável, comparou a ivabradina ao atenolol, evidenciando a não inferioridade da ivabradina em termos de duração do exercício em testes de esforço⁸⁴. Em 2008, o estudo *morBidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction* (BEAUTIFUL)⁹¹, também randomizado, duplo-cego e controlado, incluiu pacientes com DAC e disfunção sistólica ventricular esquerda (FEVE < 40%). A ivabradina demonstrou reduzir internações por IAM necessidade de revascularização e angina instável, embora não tenha reduzido o desfecho primário composto de morte cardiovascular, internação por IAM e IC. Análises subsequentes, no entanto, indicaram uma redução no risco de eventos adversos em pacientes com angina limitante⁹¹.

O estudo *Safety of the Association Of the If Current Inhibitor ivabradine with a beta-blocker* (ASSOCIATE) de 2009, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, avaliou a combinação de ivabradina com atenolol, observando melhora significativa na capacidade de exercício e no tempo até o início da angina ($24,3 \pm 65,3s$

ivabradina vs. $7,7 \pm 63,8s$, $P < 0,001$)⁹². Em contraste, o estudo *Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease* (SIGNIFY) de 2014, focado em pacientes com DAC sem IC clínica, não encontrou diferença nos desfechos entre ivabradina e placebo (6,8% ivabradina vs. 6,4% placebo; HR 1,08; IC95% 0,96-1,20; $P = 0,20$)⁹³.

Diante desses resultados, a ivabradina é considerada pelo ESC um agente antianginoso de segunda linha para pacientes com DAC crônica, ritmo sinusal e FC ≥ 70 bpm. Ela pode ser utilizada como alternativa ou em complemento aos BB embora ainda não seja aprovada pela FDA para tal uso.

3.3.1 Ivabradina e o potencial na prevenção da disfunção cardíaca relacionada às antraciclinas

A prevenção da cardiotoxicidade induzida por ANTs representa um desafio complexo, evidenciado pelos resultados contraditórios de ensaios clínicos que avaliaram várias estratégias farmacológicas de cardioproteção, como terapias neuro-hormonais e BB⁶. Neste contexto, a ivabradina emerge como uma alternativa a ser analisada. A ivabradina reduz seletivamente a FC através da modulação das correntes If, sem os efeitos anti-hipertensivos e inotrópicos negativos associados aos BBs. Este mecanismo de ação coloca a ivabradina como uma candidata promissora para a prevenção dos efeitos cardiotoxícos das ANTs¹⁰.

Uma metanálise envolvendo 46 estudos e mais de 1,2 milhão de indivíduos mostrou que cada incremento de 10 bpm na FC de repouso está associado a um aumento na mortalidade por todas as causas (RR 1,09; IC95% 1,07-1,12; $P < 0,001$) e na mortalidade cardiovascular (RR 1,08; IC95% 1,06-1,10; $P < 0,001$). Observou-se que, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares, FC superior a 80 bpm está associada a aumento do risco de mortalidade. Especificamente, houve um incremento de 45% no risco de mortalidade por todas as causas (RR 1,45; IC95% 1,34-1,57; $P < 0,001$). Além disso, o risco de mortalidade cardiovascular aumentou em 33% (RR 1,33; IC95% 1,19-1,47; $P < 0,001$)⁹⁴.

A relação entre a elevação do ritmo cardíaco e a morbimortalidade se estende também aos pacientes oncológicos. Um estudo de coorte francês, acompanhando mais de 6 mil pacientes por 25 anos, revelou que aqueles com FC em repouso no quartil mais alto possuíam um risco relativo de 2,4 para mortes por câncer (IC95%:

1,9-2,9, $P < 0,0001$), em comparação com o quartil mais baixo⁹⁵. Este achado persistiu mesmo após ajustes para fatores de risco tradicionais, reforçando a importância da FC como um indicador prognóstico não apenas na saúde cardiovascular, mas também no âmbito da oncologia.

Surge, portanto, a hipótese de que a ivabradina, ao modular a FC, poderia ter um papel preventivo na cardiotoxicidade induzida por ANTs. Além de aumentar a demanda por oxigênio, um ritmo cardíaco acelerado também eleva o estresse mecânico sobre as paredes vasculares, promovendo disfunção endotelial e aumento da expressão de moléculas pró-inflamatórias e pró-oxidativas⁹⁶.

Este ambiente favorece a formação e a ruptura de placas ateroscleróticas, acelerando a progressão da doença cardiovascular. Os efeitos oxidativos e inflamatórios também são centrais na cardiotoxicidade das ANTs³¹. Estes quimioterápicos promovem dano cardíaco principalmente por meio da geração de EROs, que danificam ácidos nucleicos, proteínas e lipídios, resultando em dano mitocondrial e potencial morte celular. A subsequente inflamação, com liberação de citocinas e quimiocinas, intensifica o estresse oxidativo, perpetuando o ciclo de dano ao miocárdio e deterioração da função cardíaca. Nesse contexto, uma FC elevada pode agravar os efeitos cardiotóxicos dos quimioterápicos, exacerbando a disfunção cardíaca.

A ivabradina, por sua vez, pode diminuir a disfunção diastólica e melhorar a perfusão cardíaca, além de atenuar o estresse oxidativo e inflamatório. Com base nesse racional, dois estudos experimentais *in vivo* foram realizados para investigar os efeitos da ivabradina na prevenção de cardiotoxicidade por ANTs. El-Naggar *et al.*⁹⁷ avaliaram os efeitos da ivabradina em ratos submetidos a tratamento com doxorubicina, observando uma eficácia na redução da FC e normalização da constante de tempo de relaxamento isovolumétrico, indicando melhora na função diastólica. Al-Kuraishy *et al.*¹¹ demonstraram que o pré-tratamento com ivabradina atenuou significativamente os níveis de biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, reduzindo os níveis de FNT- α , desidrogenase láctica, malondialdeído e de troponina cardíaca, em um efeito dose-dependente. Estes resultados sublinham o potencial da ivabradina em mitigar os danos da doxorubicina ao coração.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego e unicêntrico que avaliou o efeito da ivabradina na prevenção da disfunção cardíaca relacionada ao uso de ANT em pacientes portadores de linfoma ou sarcoma.

4.2 PARTICIPANTES E CENÁRIO

O estudo foi realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de janeiro de 2019 a junho de 2022. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (NP769/15, Anexo A) na data de 23 de novembro de 2016 e pelo Núcleo de Pesquisa do ICESP (Anexo B) na data de 22 de junho de 2017. Pacientes com diagnóstico de linfoma ou sarcoma candidatos à quimioterapia com ANT foram avaliados em relação à elegibilidade para o estudo. Pacientes potencialmente elegíveis foram encaminhados para o coordenador do estudo que aplicou o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo C). Todos os participantes incluídos foram informados sobre os procedimentos a serem realizados, concordaram em participar do estudo e assinaram o TCLE. O estudo *Ivabradine to Prevent Anthracycline-induced Cardiotoxicity (IPAC trial)* foi registrado na plataforma *ClinicalTrials.gov* sob o identificador NTC03650205.

O financiamento do estudo foi realizado pela Fundação de Amparo e Apoio à Pesquisa (FAPESP), como subprojeto do projeto temático FAPESP no. 2015/22814-5 (Anexo D).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade acima de 18 anos.
- Diagnóstico de linfoma ou sarcoma.
- Indicação de quimioterapia com antraciclina.
- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Insuficiência renal (creatinina superior a 2,0 mg/dL).
- Uso prévio de antraciclina.
- Bradicardia (FC inferior a 60 bpm).
- Fibrilação atrial.
- Cardiopatia prévia.
- Alergia conhecida à ivabradina.

4.5 INTERVENÇÕES DO ESTUDO

Os participantes receberam medicação ou placebo simultaneamente com o início da QTx. A ivabradina foi administrada em doses fixas de 5 mg, duas vezes ao dia, na forma de cápsulas. O tratamento foi mantido até 30 dias após o fim da QTx. Um comitê independente de funcionários da farmácia do ICESP era responsável pela distribuição das medicações aos pacientes. O placebo foi produzido na farmácia central do HCFMUSP com as mesmas características físicas das cápsulas de ivabradina.

4.6 DESFECHOS

4.6.1 Desfecho primário

Redução relativa em pelo menos 10% no valor do *strain* longitudinal global do VE por meio do ecocardiograma transtorácico em 12 meses após o início do estudo.

4.6.2 Desfechos secundários

O efeito da ivabradina na(o):

- Desfecho composto de complicações clínicas em 12 meses: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias complexas ou morte por todas as causas.
- Níveis plasmáticos de biomarcadores (NT-proBNP e troponina cardíaca T ultrasensível) em 3 meses, 6 meses e em 12 meses.

- Incidência de disfunção sistólica, analisada pelo ecocardiograma, em 12 meses.
- Incidência de disfunção diastólica, analisada pelo ecocardiograma, em 12 meses.

4.6.3 Outros desfechos

O efeito da ivabradina na(o):

- Análise de adesão ao tratamento.
- Eventos adversos.
- Incidência de sinais e sintomas.
- Avaliação de qualidade de vida.
- Avaliação hemodinâmica.
- Parâmetros ecocardiográficos
 - Análise da função sistólica do ventrículo esquerdo.
 - Análise da função diastólica do ventrículo esquerdo.
 - Análise da função de ventrículo direito.
 - Medidas ecocardiográficas convencionais.
- Avaliação cardiopulmonar.
- Análise de parâmetros do *Holter* 24 horas.

4.7 RANDOMIZAÇÃO

Os participantes foram randomizados em uma proporção 1:1 para ivabradina ou placebo por meio de uma lista gerada pelo endereço eletrônico random.org. Tanto a randomização quanto a alocação dos pacientes foram feitas de maneira velada ou “cega” a pacientes, pesquisadores e funcionários da instituição. Os dados sobre a randomização e alocação estiveram sob a guarda do comitê de análise e segurança.

O coordenador do estudo, os investigadores, os oncologistas e os pacientes foram “cegos” à alocação do tratamento.

4.8 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

A avaliação clínica dos pacientes foi realizada por dois médicos no ambulatório de cardio-oncologia do ICESP e do InCor do HCFMUSP. Foram realizadas consultas antes da randomização no estudo, em 1 mês, 3 meses, 6 meses e em 12 meses após o início do tratamento. Em todas as consultas, era realizado ECG de 12 derivações dos pacientes.

O *status* funcional dos pacientes, particularmente em contextos de doenças crônicas como o câncer, foi avaliado utilizando as escalas de Karnofsky e ECOG, conforme detalhado nos Apêndices A e B. A Escala de Karnofsky, ou Índice de Performance de Karnofsky (KPS), desenvolvida em 1948 por David A. Karnofsky e Joseph H. Burchenal, quantifica a capacidade do paciente de realizar atividades diárias e de autocuidado. Com uma variação de 0 a 100 em incrementos de 10, cada ponto nesta escala indica um nível distinto de capacidade funcional, sendo escores mais altos um indicativo de maior independência e melhor condição física, enquanto escores mais baixos sinalizam maior dependência e pior condição⁹⁸.

Por outro lado, a Escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) avalia o estado de desempenho dos pacientes, especialmente aqueles com câncer. Esta escala varia de 0 a 5, com "0" representando um paciente totalmente ativo e sem restrições. À medida que o número aumenta, a capacidade funcional do paciente diminui, indicando uma maior necessidade de assistência e restrição nas atividades. A pontuação máxima, 5, representa o falecimento do paciente. Essa escala é fundamental para determinar tratamentos adequados, avaliar prognósticos e monitorar a progressão da doença⁹⁹.

4.8.1 Avaliação da função cardiovascular

No Laboratório de Cardio-Oncologia do InCor-HCFMUSP, foram conduzidos os estudos ecocardiográficos utilizando um aparelho de ultrassom digital (*Vivid 9*, GE Healthcare, Milwaukee, EUA). Três examinadores experientes realizaram exames ecocardiográficos completos, tanto uni quanto bidimensionais, complementados com mapeamento de fluxo a cores e análise *Doppler* (pulsátil, contínuo e tecidual), seguindo as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia²⁵. Os pacientes foram examinados em decúbito lateral esquerdo sob monitoramento eletrocardiográfico

constante. As imagens, capturadas em segunda harmônica e escala de cinza com uma taxa de quadros entre 60 e 80 quadros/segundo, foram gravadas durante a pausa expiratória em cinco batimentos cardíacos no formato de *cine-loop*, comprimidas em DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) e armazenadas digitalmente para análise futura. Para preservar o anonimato e a integridade do estudo, as imagens foram etiquetadas com números aleatórios, desvinculados dos nomes dos participantes e seus respectivos grupos; as análises foram feitas no mínimo 90 dias após a coleta das imagens. As medições convencionais de dimensões das cavidades cardíacas e parâmetros funcionais foram realizadas *offline*, conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia²⁵.

Mediram-se os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (DDVE e DSVE), além da espessura diastólica do septo interventricular (SIV) e da parede inferolateral. Essas medições foram realizadas utilizando o corte paraesternal eixo longitudinal e os resultados foram apresentados em milímetros. A partir desses valores absolutos, calculou-se a massa do VE em gramas, seguindo a fórmula recomendada⁽⁴²⁾ em como a massa do VE indexada para a área de superfície corpórea em g/m^2 . A espessura relativa da parede (ERP) do VE foi determinada pela fórmula: $\text{ERP} = (2 \times \text{espessura da parede}) / (\text{DDVE})$. Para os volumes diastólico e sistólico do VE, utilizou-se o método biplanar de Simpson, apresentando os resultados em mililitros. A avaliação da função sistólica foi feita através da fração de ejeção, também pelo método biplanar de Simpson, e expressa em percentual¹⁰⁰.

A avaliação da função diastólica do VE foi realizada conforme as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia. Utilizando o *Doppler* pulsátil, as velocidades das ondas E e A do fluxo diastólico mitral foram medidas (em cm/s) e a relação E/A foi calculada. Através do *Doppler* tecidual, registrou-se a velocidade máxima das ondas e' dos anéis mitrais septal e lateral (em cm/s), e a média dessas velocidades foi usada para determinar a relação E/e' ¹⁰⁰. Os critérios para o diagnóstico de disfunção diastólica do VE incluíram: relação $\text{E}/\text{e}' > 14$, velocidades das ondas e' septal $< 7 \text{ cm}/\text{s}$ ou e' lateral $< 10 \text{ cm}/\text{s}$, volume indexado do átrio esquerdo (VAE) $> 34 \text{ mL}/\text{m}^2$, e velocidade do refluxo tricúspide $> 2,8 \text{ m}/\text{s}$ ¹⁰⁰. A função diastólica foi classificada como normal se menos de 50% dessas variáveis estivessem alteradas, disfunção diastólica se mais de 50%, e indeterminada se exatamente 50% estivessem alteradas. Em pacientes com disfunção diastólica ou evidências de comprometimento miocárdico, avaliou-se a pressão atrial esquerda (PAE) considerando a relação E/A e

a velocidade da onda E. Disfunção diastólica grau I, com PAE normal, foi indicada por uma relação $E/A < 0,8$ e onda E < 50 cm/s; grau III, com PAE elevada, por uma relação $E/A \geq 2$. Se a relação E/A estivesse entre 0,8 e 2, avaliaram-se adicionalmente a relação $E/e' > 14$, $VAE > 34$ mL/m², e velocidade do refluxo tricúspide $> 2,8$ m/s. A disfunção diastólica foi classificada como grau I (PAE normal) se dois ou três desses critérios fossem negativos, e grau II (PAE elevada) se dois ou três fossem positivos. Se apenas dois critérios pudessem ser avaliados, com um positivo e um negativo, a classificação da função diastólica e da PAE permanecia indeterminada¹⁰⁰.

A avaliação da deformação miocárdica do VE foi realizada utilizando a técnica de *speckle tracking* para medir o GLS⁴². O software EchoPAC, versão BT10 (GE Healthcare, Milwaukee, EUA), foi empregado para a análise quantitativa por *speckle tracking*. A borda endocárdica do VE foi delimitada manualmente no final da diástole nas janelas apicais de duas, três e quatro câmaras, assegurando-se a melhor visualização possível do VE desde a base até o ápice. O sistema traçou automaticamente as bordas endocárdicas após a marcação manual em pontos-chave. O operador verificou e ajustou o rastreamento manualmente, se necessário. Segmentos que não puderam ser rastreados adequadamente foram removidos da análise. Adicionalmente, foram registrados os tempos de abertura e fechamento da valva aórtica¹⁰⁰. O *strain* foi calculado automaticamente em 17 segmentos miocárdicos, expresso em porcentagem (%) e somado para fornecer uma média do *strain* global. Para simplificação, omitiu-se o sinal negativo nos valores (usando o valor absoluto). Todos os parâmetros e valores de referência adotados estavam alinhados com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁰⁰.

Na avaliação do ventrículo direito (VD), o diâmetro diastólico basal foi medido no plano apical de quatro câmaras, com os resultados expressos em milímetros. A função sistólica do VD foi quantificada pela variação percentual da área. Esta foi calculada pela diferença entre a área diastólica e a sistólica, dividida pela área diastólica no corte apical de quatro câmaras, resultando na variação fracional da área (FAC, em %). Além disso, a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE, em mm) foi medida pelo modo M no mesmo corte, e a velocidade sistólica do anel lateral da valva tricúspide foi avaliada usando Doppler tecidual (S' , em cm/s)¹⁰⁰.

Na avaliação do átrio esquerdo (AE), o diâmetro anteroposterior foi medido no plano paraesternal longitudinal eixo longo, e o volume foi determinado usando o método de Simpson nos planos apical de duas e quatro câmaras. Ambas as medições foram

realizadas no final da sístole. O volume do AE foi então indexado pela superfície corpórea, sendo expresso em mL/m². Quanto ao átrio direito (AD), a sua área sistólica foi avaliada no plano apical de quatro câmaras, com os resultados apresentados em cm² ¹⁰⁰.

O ecocardiograma com *strain* do VE foi realizado antes da QTx, após 3, 6 e 12 meses do início da QTx.

4.8.2 Níveis plasmáticos de biomarcadores

Foram dosados NT-proBNP e a TnC T ultrasensível. A coleta dos biomarcadores ocorreu antes da quimioterapia, 3 meses, 6 meses e 12 meses após o início do tratamento.

Amostras de sangue periférico (20 mL) foram obtidas e transferidas para tubos de 10 mL contendo EDTA, heparina, ou nenhum aditivo para a estocagem de soro. Após a obtenção da amostra, os tubos contendo EDTA ou heparina como aditivo foram colocados em gelo imediatamente. O soro e o plasma foram separados por centrifugação a 48°C, e estocados em -80°C até análise.

Os níveis plasmáticos de NT-proBNP foram medidos por meio de ensaio de imunorradiometria (Millipore, EUA), com uma faixa de normalidade entre 1 - 10 pmol/L. Os níveis de TnC T foram obtidos através de imunoensaio. O imunoensaio com eletroquimiluminescência foi realizado no analisador de imunoensaio (*Elecsys 2010 immunoassay analyzer, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany*) com limite inferior de 0,010 ng/L. Qualquer valor abaixo deste foi considerado como zero. O limite superior do teste foi de 14,00 ng/L.

4.8.3 Avaliação cardiopulmonar

4.8.4.1 Avaliação da capacidade física

O teste cardiopulmonar foi realizado em dois momentos do estudo: antes do início do tratamento e após término do tratamento quimioterápico.

A capacidade física dos pacientes foi avaliada por meio de um teste cardiopulmonar. Este teste foi realizado em uma esteira rolante da marca INBRASPORT, seguindo um protocolo de Balke ou individualizado. O incremento de carga ocorreu a cada minuto até a exaustão do paciente, considerando a carga máxima predita individualmente.

4.8.4.2 Monitoramento metabólico e cardíaco

Durante o teste, as respostas metabólicas e ventilatórias foram continuamente monitoradas usando o equipamento *SensorMedics - VmaxAnalyzer Assembly, Encore 29S*. Paralelamente, o ECG foi registrado pelo sistema *Micromed - Cardio PC 13*, que permite a leitura simultânea das doze derivações.

4.8.4.3 Registro da frequência cardíaca e pressão arterial

A FC foi registrada em diversos momentos: em repouso com o paciente na esteira, ao final de cada minuto do teste de esforço, e nos 1º, 2º, 4º e 6º minutos do período de recuperação. A pressão arterial foi medida consistentemente pelo mesmo avaliador nos seguintes momentos: em repouso, nos últimos 30 segundos de cada dois estágios do exercício, e nos 1º, 2º, 4º e 6º minutos do período de recuperação.

4.8.4.4 Determinação da capacidade funcional máxima

A capacidade funcional máxima foi determinada pelo pico de consumo de oxigênio ($VO_{2\text{pico}}$), avaliado na intensidade máxima do exercício.

4.8.4.5 Identificação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória

O limiar anaeróbio foi estabelecido quando o paciente apresentou o menor valor de equivalente ventilatório para O_2 (VE/VO_2) e a menor pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$), antes do aumento progressivo desses parâmetros e do incremento não linear na razão de troca respiratória (RER). Já o ponto de compensação respiratória foi determinado quando o paciente alcançou o menor valor de equivalente ventilatório para CO_2 (VE/VCO_2) e o valor máximo de pressão parcial de CO_2 no final da expiração ($PetCO_2$), antes do início de uma queda progressiva nessa resposta.

4.8.4 Análise de ritmo e avaliação de arritmias

Os pacientes realizaram monitorização cardíaca usando o *Holter* 24h antes do início e após o fim do tratamento quimioterápico. Para isso, foi utilizado o gravador de *Holter CARDIOS* modelo *Cardio Light*. Este dispositivo é capaz de realizar gravações contínuas de 24 a 72 horas sem a necessidade de troca de pilha ou cartão de memória. Além disso, possui um circuito de detecção de marcapasso e um relógio interno incorporado, com a capacidade de transmissão de dados via raios infravermelhos, facilitando a monitorização do paciente tanto na instalação do gravador quanto em verificações subsequentes. Os registros gravados podem ser transmitidos pela internet através do *software CardioNet*. O *Cardio Light* também apresenta alarmes luminosos e sonoros para alertas operacionais e utiliza uma pilha AAA Ni-MH recarregável, com uma potência máxima de consumo de 25 mW.

Os parâmetros avaliados pelo *Holter* 24h incluíram a média de todos os intervalos RR (mRR - ms), que representa a média dos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos consecutivos, refletindo a atividade cardíaca ao longo de um dia. O desvio padrão de todos os intervalos RR (SDNN - ms) é uma medida da variação total do ritmo cardíaco, indicando a influência geral do sistema nervoso autônomo sobre o coração. O desvio padrão da média dos intervalos RR normal, medida em segmentos de 5 minutos (SDANN - ms), reflete as alterações de longo prazo na variabilidade da FC, geralmente associadas a ciclos circadianos ou influências hormonais. A média dos desvios padrão dos intervalos RR, medidos em segmentos de 5 minutos (SDNNi - ms), representa as alterações de curto prazo na variabilidade da FC, que são influenciadas principalmente pela respiração. A raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado, entre RR adjacentes (rMSSD - ms), destaca a variação rápida na FC e está fortemente associada à atividade parassimpática. Por último, a porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR $> 50\text{ms}$ (pNN50) é um indicador de alterações significativas e rápidas na FC, sugerindo a influência de estímulos externos ou internos no coração.

4.9 EVENTOS ADVERSOS

Um evento adverso foi definido como qualquer ocorrência médica desfavorável em um paciente da pesquisa, que não necessariamente tinha uma relação causal com o tratamento ou intervenção em estudo. Os eventos adversos foram classificados como leves a graves e foram documentados independentemente de serem considerados relacionados ao tratamento.

Categorização dos eventos:

- A gravidade dos eventos adversos foi categorizada como leve, moderada ou grave, baseando-se na intensidade do evento e no impacto no bem-estar do paciente.
- A relação de causalidade entre o evento adverso e o tratamento foi avaliada, identificando eventos possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados ao tratamento, bem como aqueles improvavelmente relacionados.
- Os tipos de eventos adversos esperados e inesperados foram identificados. Os esperados eram aqueles conhecidos a partir de estudos anteriores, enquanto os inesperados não eram previamente conhecidos.

Um protocolo claro para a documentação de cada evento adverso foi estabelecido, incluindo a data de início, descrição do evento, intensidade, medidas tomadas, duração do evento e desfecho.

O monitoramento contínuo dos participantes foi garantido para identificar e documentar eventos adversos ao longo do estudo. Um comitê independente, como um Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança, foi formado para revisar regularmente os dados de segurança e avaliar a relação causal dos eventos adversos com o tratamento. A análise de eventos adversos foi incorporada no plano estatístico do estudo.

O estudo em questão envolveu pacientes com câncer submetidos à QTx, portanto foi esperado que sofressem efeitos colaterais do tratamento quimioterápico, como náuseas e vômitos, portanto, apenas complicações relacionadas ao uso da ivabradina no grupo intervenção foram relatadas como evento adverso grave.

Algumas reações adversas são esperadas da ivabradina. As seguintes ocorrências devem ser relatadas:

- Bradicardia
- Fosfenos oculares
- Fibrilação atrial

- Bloqueio AV de primeiro grau
- Extrassístoles ventriculares
- Visão turva
- Cefaleia
- Tontura

O paciente foi orientado a entrar em contato com o médico investigador caso houvesse alguma reação supracitada.

O investigador principal poderia tomar medidas de segurança para assegurar a proteção dos participantes do estudo de qualquer perigo imediato. Neste caso, não seria necessário a aprovação do CEP, porém o mesmo deveria ser informado deste evento dentro de três dias.

4.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

A medição da qualidade de vida é crucial para compreender o impacto das intervenções médicas. O *EuroQoL-5 Dimension-3 Levels* (EQ-5D-3L), um instrumento desenvolvido pelo EuroQol Group, se destaca como uma ferramenta eficaz para esta avaliação.

O EQ-5D-3L é um questionário normatizado e utilizado globalmente, projetado para avaliar a saúde geral e a qualidade de vida. Seu valor reside na sua estrutura simples, porém abrangente constituído por cinco dimensões - mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão - cada uma com três níveis de dimensão (sem problemas, alguns problemas e problemas extremos)¹⁰¹.

O EQ-5D-3L define 243 estados de saúde teoricamente possíveis, que variam de 11111 (sem problemas em qualquer dimensão) para 33333 (problemas graves em todas as dimensões)¹⁰².

No presente estudo, foi aplicado o questionário EQ-5D-3L em cada paciente no momento da randomização e logo após o término da QTx (Apêndice C). O questionário foi respondido de forma presencial. A aplicação do instrumento EQ-5D-3L neste estudo tem a finalidade exclusivamente de descrever as condições dos pacientes pré e pós-QTx.

Para a análise quantitativa do score, utilizou-se a seguinte fórmula: $0,851 + (-0,120 * M2) + (-0,363 * M3) + (-0,112 * SC2) + (-0,218 * SC3) + (-0,097 * UA2) + (-0,184 * UA3) + (-0,064 * PD2) + (-0,168 * PD3) + (-0,050 * AD2) + (-0,095 * AD3)$, onde

“M” representa a dimensão da mobilidade, “SC” o autocuidado, “UA” as atividades usuais, “PD” a dor/desconforto e “AD” a ansiedade/depressão. Os resultados variam de 1, indicando ausência de problemas e representando a melhor pontuação possível, até -0,176, que reflete problemas graves em todas as dimensões, correspondendo à pior pontuação. Esta metodologia quantifica a percepção do paciente sobre sua qualidade de vida em um escore único, tornando possível comparar os estados de saúde antes e após o tratamento, assim como entre diferentes grupos de pacientes, de maneira mais objetiva e direta.

4.11 AVALIAÇÃO DE ADESÃO AO TRATAMENTO

No estudo, foi implementado um método para monitorar a adesão dos pacientes à medicação, um aspecto crucial para assegurar a validade e confiabilidade dos resultados. Cada vez que um paciente necessitava renovar sua medicação, a farmácia solicitava a devolução do recipiente da medicação que tinha sido entregue na randomização. Esta prática não era apenas uma formalidade, mas parte integrante do protocolo de controle de adesão.

O objetivo dessa abordagem era verificar a quantidade de comprimidos consumidos pelo paciente. Ao examinar o pote da medicação anterior, a equipe farmacêutica podia determinar quantos comprimidos restavam e, conseqüentemente, avaliar se o paciente estava seguindo a prescrição como orientado. Este método de controle era essencial para avaliar a adesão do paciente ao regime de tratamento, assegurar a precisão dos dados coletados e compreender a relação entre a adesão à medicação e os resultados clínicos.

A adesão estrita ao regime de tratamento é fundamental em um estudo placebo-controlado, onde os pacientes são aleatoriamente designados para receber a medicação ativa ou um placebo. A falta de adesão pode introduzir viés e afetar a interpretação dos resultados. Portanto, o controle rigoroso da adesão foi um componente chave para manter a integridade do estudo.

Todas as informações relacionadas à adesão à medicação, incluindo a contagem de comprimidos restantes e quaisquer outros dados relevantes, eram meticulosamente registradas no prontuário médico de cada paciente. Este registro detalhado permitiu uma análise aprofundada da adesão ao tratamento e contribuiu significativamente para a robustez dos dados coletados e a confiabilidade dos resultados do estudo.

4.12 REGIMES QUIMIOTERÁPICOS

No estudo, a maioria dos pacientes foi tratada seguindo protocolos quimioterápicos estabelecidos, que são comumente utilizados no manejo de linfomas e sarcomas¹⁰³⁻¹⁰⁸. Esses protocolos foram escolhidos com base no tipo específico e estágio do câncer, assim como na resposta prévia ao tratamento e na condição geral do paciente. Embora os esquemas de tratamento seguissem diretrizes padrão, ajustes individuais eram realizados conforme necessário para atender às necessidades específicas de cada paciente, considerando fatores como tolerância ao tratamento, presença de comorbidades e outras variáveis clínicas relevantes.

No tratamento do linfoma não-Hodgkin, o regime “Doxorrubicina, Vincristina, Ciclofosfamida, Prednisona e Rituximabe” (R-CHOP) é o mais utilizado, consistindo em Ciclofosfamida (750 mg/m²), Doxorrubicina (50 mg/m²), Vincristina (1,4 mg/m²), Rituximabe (375 mg/m²) e Prednisona (100 mg). Este regime é administrado a cada 21 dias, com um total de quatro a oito ciclos.

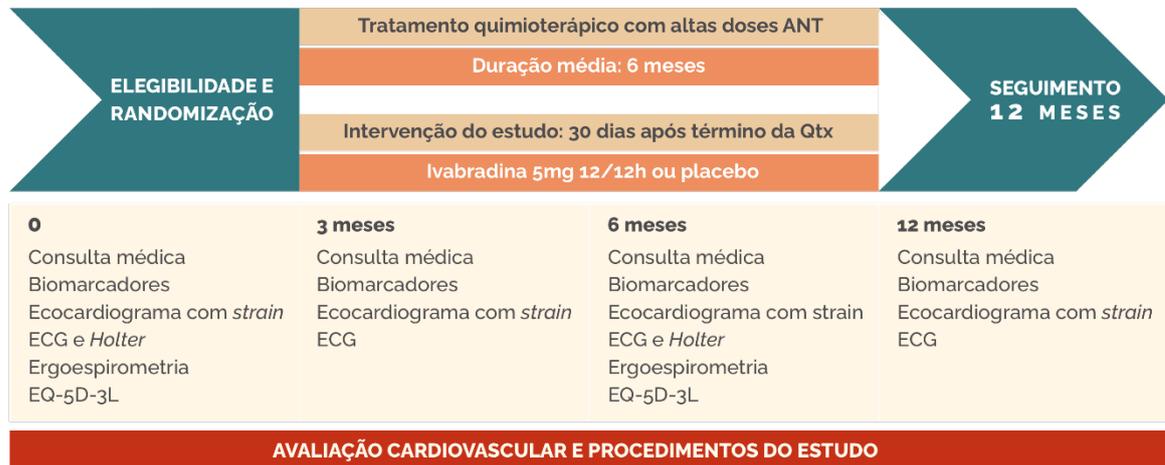
Para o linfoma de Hodgkin, o protocolo “Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina” (ABVD) é comum, incluindo Adriamicina (25 mg/m²), Bleomicina (10 mg/m²), Vinblastina (6 mg/m²) e Dacarbazina (DTIC) (375 mg/m²), seguindo a mesma periodicidade.

No tratamento de sarcomas de partes moles, o regime inclui Ifosfamida (3000 mg/m²), Doxorrubicina (25-75 mg/m²) e Dexametasona (12-20 mg), com ciclos repetidos a cada 21 dias, variando de 3 a 8 ciclos. Para sarcomas ósseos, a combinação de Doxorrubicina (25-75 mg/m²), Dexametasona (12-20 mg) e Cisplatina (50 mg/m²) é empregada, também seguindo um intervalo de 21 dias e com um total de três a oito ciclos.

4.13 DIAGRAMA DO ESTUDO

Abaixo, o diagrama do estudo (Figura 6).

Figura 6 - Procedimento do estudo



ANT: antraciclina, QTx: quimioterapia, ECG: eletrocardiograma, EQ-5D-3L: *EuroQoL-5 Dimension-3 Levels*.

4.14 CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Considerando-se a incidência estimada de cardiotoxicidade relacionada aos esquemas terapêuticos utilizados, em torno de 40%¹⁰⁹, e baseados na hipótese de redução da incidência para 15% com a ivabradina, calculou-se que o número de pacientes necessário em cada braço do estudo era de 49 pacientes, totalizando 98, com erro do tipo I de 0,05 e poder de 80%. Foi adicionado 10% ao tamanho da amostra considerando a probabilidade de perda de seguimento, totalizando 108 pacientes.

Variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil e comparadas com o teste t-Student ou teste U de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram comparadas com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança.

Variáveis mensuradas em mais de um momento foram avaliadas com análise de variância para medidas repetidas ou teste de Mann-Whitney e teste dos sinais de Wilcoxon.

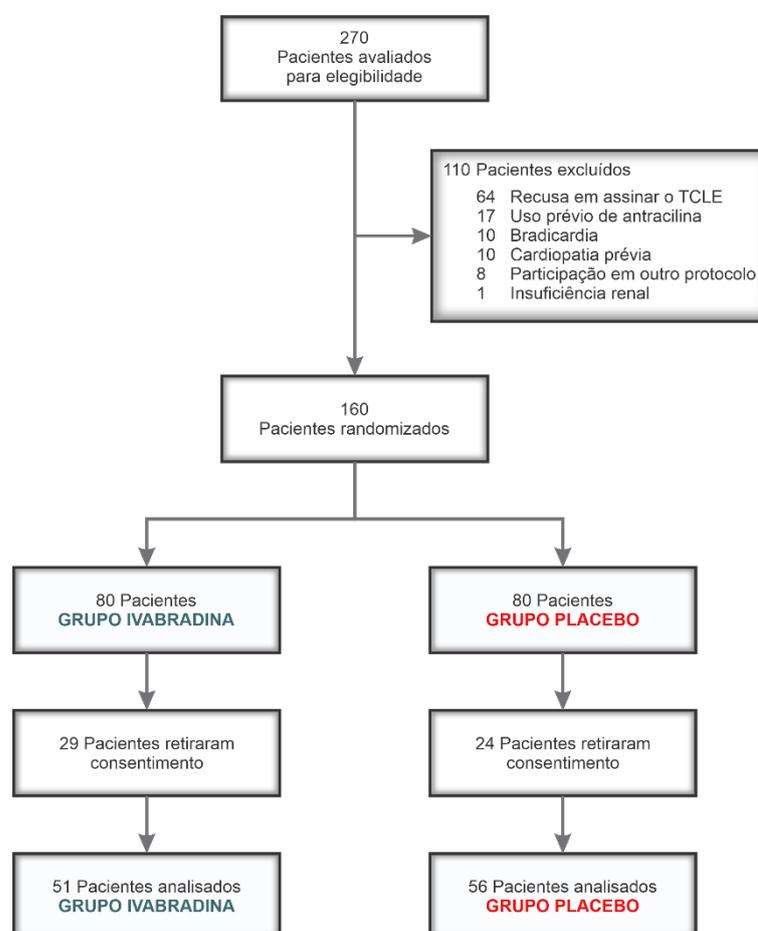
Na análise de desfechos categóricos foram calculadas diferenças entre grupos e *odds ratio*, com respectivos intervalos de confiança de 95%.

Os valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes e o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

5 RESULTADOS

No período de 22 de janeiro de 2019 a 6 de junho de 2022, foram avaliados 270 pacientes para participação no estudo. Destes, 110 pacientes foram excluídos, principalmente por recusa em assinar o TCLE. Foram então randomizados 160 pacientes, sendo 80 pacientes alocados no grupo ivabradina e 80 no grupo placebo. (Figura 7). Após a randomização, 29 pacientes do grupo ivabradina e 24 pacientes do grupo placebo retiraram o consentimento. Portanto, a amostra final foi de 107 pacientes analisados, 51 do grupo ivabradina e 56 do grupo placebo.

Figura 7 - Fluxograma do estudo



TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS E CLÍNICAS DOS PACIENTES

As características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo estão descritas na Tabela 1. Não houve diferenças significantes entre os grupos em relação às variáveis analisadas. A composição de gênero nos grupos de estudo foi predominantemente masculina, com homens representando 57% dos pacientes. No

grupo tratado com ivabradina, havia 33 (64,7%) pacientes do gênero masculino, enquanto no grupo placebo, esse número foi de 28 (50%) pacientes. Essa diferença, no entanto, não foi estatisticamente significativa ($P=0,125$). Em termos de idade, a mediana foi de 49 anos (variando de 32 a 59 anos) no grupo tratado com ivabradina, enquanto no grupo placebo, a mediana foi de 39 anos (com uma faixa de 26 a 60 anos), $P=0,279$. Quanto à etnia, a maioria dos participantes do estudo era da raça branca (76,6%), seguida por indivíduos pardos (16,8%) e negros (6,6%). Em relação aos fatores de risco cardiovasculares, o sedentarismo foi o mais prevalente, presente em 34 (66,7%) pacientes do grupo ivabradina e em 35 (62,5%) pacientes do grupo placebo, $P=0,653$. A hipertensão arterial sistêmica foi identificada em 13 (25,5%) pacientes do grupo ivabradina e em 9 (16,4%) pacientes do grupo placebo, $P=0,247$.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo

Variável	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P	
Sexo			0,125	a
Masculino	33 (64,7%)	28 (50,0%)		
Feminino	18 (35,3%)	28 (50,0%)		
Idade (anos), mediana (IIQ)	49 (32 - 59)	39 (26 - 60)	0,279	d
Raça			0,427	b
Branca	37 (72,5%)	45 (80,4%)		
Parda	11 (21,6%)	7 (12,5%)		
Negra	3 (5,9%)	4 (7,1%)		
Tabagismo			0,136	a
Não	31 (60,8%)	41 (73,2%)		
Ex-tabagista	13 (25,5%)	6 (10,7%)		
Sim	7 (13,7%)	9 (16,1%)		
Etilismo			0,862	b
Nunca	30 (58,8%)	33 (58,9%)		
Social/esporádico	17 (33,3%)	20 (35,7%)		
Diário	4 (7,8%)	3 (5,4%)		
Câncer prévio	2 (3,9%)	4 (7,1%)	0,681	c
Antecedentes familiares de DAC	4 (7,8%)	4 (7,3%)	1,000	c
Sedentarismo	34 (66,7%)	35 (62,5%)	0,653	a
Diabetes Mellitus	4 (7,8%)	5 (8,9%)	1,000	c
Hipertensão	13 (25,5%)	9 (16,4%)	0,247	a
Dislipidemia	4 (8,0%)	3 (5,4%)	0,705	c
Vírus da imunodeficiência humana	0 (0%)	4 (7,1%)	0,120	c
Acidente vascular cerebral	1 (2,0%)	0 (0%)	0,477	c
Hipotireoidismo	1 (2,0%)	3 (5,4%)	0,620	c
Doença hepática	1 (2,0%)	2 (3,6%)	1,000	c
Angioplastia coronária prévia	1 (2,0%)	0 (0%)	0,477	c
Cirurgia prévia de revascularização do miocárdio	1 (2,0%)	0 (0%)	0,477	c

a: Teste qui-quadrado de Pearson, b: Teste da razão de verossimilhança, c: Teste Exato de Fisher, d: Teste de Mann-Whitney.

IIQ: intervalo interquartil, DAC: doença arterial coronariana.

A análise comparativa entre os grupos quanto ao tipo de neoplasia, estadiamento, *status* funcional, número de ciclos e dose total cumulativa de ANT revelou que não houve diferenças significantes entre os grupos, conforme apresentado na Tabela 2. Em ambos os grupos, ivabradina e placebo, o diagnóstico mais comum foi o de linfoma não-Hodgkin (58,8% no grupo ivabradina vs. 51,8% no grupo placebo), seguido por linfoma de Hodgkin (35,3% no grupo ivabradina vs. 46,4% no grupo placebo) e sarcoma (5,9% no grupo ivabradina vs. 1,8% no grupo placebo), $P=0,503$. A maioria dos pacientes com linfoma não-Hodgkin apresentava a forma difusa da doença, em comparação com a forma folicular, tanto no grupo ivabradina (45,1% vs. 13,7%) quanto no grupo placebo (41,1% vs. 10,7%). Nos dois grupos, prevalecia a doença em estágio avançado IVB, de acordo com o estadiamento de Ann Arbor (Apêndice D) (52,2% no grupo ivabradina vs. 39,6% no grupo placebo, $P=0,370$). Os pacientes em ambos os grupos exibiam bom *status* funcional, sendo classificados pela escala de ECOG como 1 ou 2 (84,4% no grupo ivabradina vs. 87,5% no grupo placebo, $P=0,290$) e pela escala de Karnofsky como 90 ou 100% (68,5% no grupo ivabradina vs. 77,2% no grupo placebo, $P=0,676$). A maioria dos pacientes completou seis ciclos de tratamento com ANT (72,9% no grupo ivabradina vs. 70,9% no grupo placebo, $P=0,072$). A dose mediana de doxorubicina foi similar entre os grupos, sendo 300 mg/m^2 (250-300 mg/m^2) no grupo ivabradina em comparação com 300 mg/m^2 (250-300 mg/m^2) no grupo placebo, $P=0,560$.

Tabela 2 - Diagnóstico da neoplasia, estadiamento, análise de *status* e tratamento dos pacientes do estudo

Variável	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P
Diagnóstico			0,503 ^b
LNH difuso	23 (45,1%)	23 (41,1%)	
LNH folicular	7 (13,7%)	6 (10,7%)	
Linfoma de Hodgkin	18 (35,3%)	26 (46,4%)	
Sarcoma	3 (5,9%)	1 (1,8%)	
Estadiamento (Ann Arbor)			0,370 ^b
IA	1 (2,2%)	2 (3,8%)	
IIA	5 (10,9%)	3 (5,7%)	
IIIA	2 (4,3%)	3 (5,7%)	
IVA	5 (10,9%)	6 (11,3%)	
IB	0 (0%)	2 (3,8%)	
IIB	6 (13%)	6 (11,3%)	
IIIB	3 (6,5%)	10 (18,9%)	
IVB	24 (52,2%)	21 (39,6%)	
Escala ECOG			0,290 ^b
1	24 (47,1%)	28 (50,0%)	
2	19 (37,3%)	21 (37,5%)	
3	7 (13,7%)	3 (5,4%)	
4	1 (2%)	4 (7,1%)	
Karnofsky (%)			0,676 ^b
100	17 (31,5%)	20 (35,1%)	
90	20 (37,0%)	24 (42,1%)	
80	7 (13,0%)	7 (12,3%)	
≤70	10 (18,5%)	6 (10,5%)	
Ciclo de doxorrubicina			0,072 ^b
1	1 (2,1%)	1 (1,8%)	
3	4 (8,3%)	0 (0%)	
4	2 (4,2%)	8 (14,5%)	
5	4 (8,3%)	4 (7,3%)	
6	35 (72,9%)	39 (70,9%)	
7	1 (2,1%)	0 (0%)	
8	1 (2,1%)	3 (5,5%)	
Dose total de doxorrubicina (mg/m ²), mediana (IIQ)	300 (250 - 300)	300 (250 - 300)	0,560 ^d

b: Teste da razão de verossimilhança, d: Teste de Mann-Whitney.

IIQ: intervalo interquartilico, LNH: linfoma não-Hodgkin, LH: linfoma de Hodgkin, ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

A maior parte dos pacientes não estava em uso de medicações cardiovasculares antes do início do estudo, como detalhado na Tabela 3. Entre os grupos, não foram observadas diferenças significantes em relação às medicações de uso crônico, com a exceção do uso de ácido acetilsalicílico antes do estudo (7,8% no grupo ivabradina vs. 0% no grupo placebo, $P=0,048$), e do uso de estatinas 12 meses após o estudo (19,5% no grupo ivabradina vs. 4,7% no grupo placebo, $P=0,046$).

Tabela 3 - Medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo

Variável	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P	
Ácido acetilsalicílico				
0	4 (7,8%)	0 (0%)	0,048	°
3 meses	1 (2,0%)	0 (0%)	0,476	°
6 meses	2 (4,3%)	0 (0%)	0,237	°
12 meses	2 (4,9%)	0 (0%)	0,235	°
Estatina				
0	2 (3,9%)	2 (3,6%)	1,000	°
3 meses	2 (4,0%)	1 (1,8%)	0,604	°
6 meses	5 (10,6%)	1 (2,0%)	0,108	°
12 meses	8 (19,5%)	2 (4,7%)	0,046	°
BB				
0	4 (7,8%)	2 (3,6%)	0,421	°
3 meses	1 (2,0%)	1 (1,8%)	1,000	°
6 meses	4 (8,5%)	1 (2,0%)	0,199	°
12 meses	5 (12,2%)	3 (7,0%)	0,478	°
IECA				
0	5 (9,8%)	4 (7,1%)	0,734	°
3 meses	5 (10,0%)	4 (7,3%)	0,733	°
6 meses	4 (8,5%)	6 (12,2%)	0,741	°
12 meses	4 (9,8%)	6 (14,0%)	0,739	°
BRA				
0	2 (3,9%)	2 (3,6%)	1,000	°
3 meses	3 (6,0%)	3 (5,5%)	1,000	°
6 meses	4 (8,5%)	2 (4,1%)	0,431	°
12 meses	2 (4,9%)	3 (7,0%)	1,000	°
Anticoagulante oral				
0	2 (3,9%)	1 (1,8%)	0,604	°
3 meses	2 (4,0%)	2 (3,6%)	1,000	°
6 meses	2 (4,3%)	3 (6,1%)	1,000	°
12 meses	5 (12,2%)	3 (7,0%)	0,478	°

c: Teste Exato de Fisher.

BB: betabloqueador, IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

5.2 DESFECHO PRIMÁRIO

A disfunção cardíaca relacionada ao câncer, definida como uma redução relativa do GLS do VE de pelo menos 10% no intervalo de 12 meses, foi observada em 29 pacientes (57%) do grupo tratado com ivabradina e em 28 pacientes do grupo placebo (50%), conforme detalhado na Tabela 4. A análise estatística realizada com o teste qui-quadrado de Pearson resultou em um valor de P de 0,477, o que demonstra que não há uma diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes que tiveram uma redução relativa de $GLS \geq 10\%$ entre os grupos ivabradina e placebo. O OR calculado foi de 1,32 com um IC95% de 0,61 a 2,83.

Tabela 4 - Desfecho primário do estudo

Desfecho primário	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P	OR
Redução relativa do $GLS \geq 10\%$ em 12 meses	29 (57%)	28 (50%)	0,477 ^a	1,32 (0,61 - 2,83)

a: Teste qui-quadrado de Pearson.

OR: *odds ratio*, IC95%: intervalo de confiança de 95%, GLS: *strain* longitudinal global.

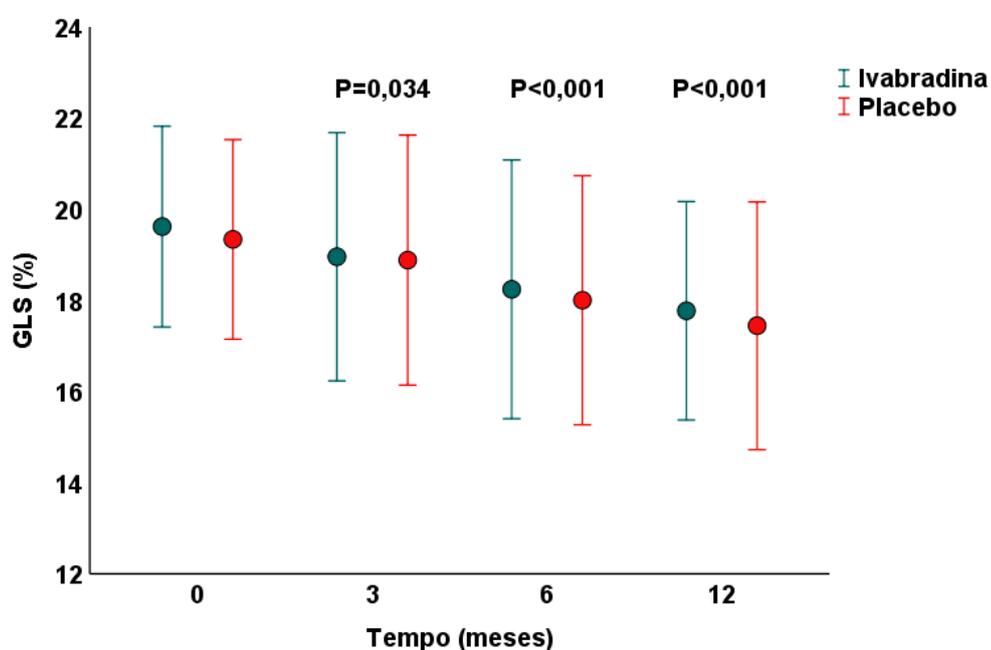
A avaliação do GLS do VE ao longo do estudo demonstrou que, inicialmente, os pacientes nos grupos ivabradina e placebo tinham, em média, GLS de 19,67% e 18,38%, respectivamente, sem diferenças significantes entre eles ($P=0,736$) (Tabela 5 e Gráfico 1). Com o passar do tempo, ambos os grupos mostraram uma diminuição nos valores de GLS, atingindo 18,96% no grupo ivabradina e 18,88% no grupo placebo aos 3 meses, sem significância estatística na comparação entre os grupos ($P=0,144$). Aos 6 meses, essa redução se acentuou, chegando a 18,25% para ivabradina e 18% para placebo, com uma mudança estatisticamente significativa observada no grupo placebo em relação ao início do estudo ($P<0,001$), embora sem diferença significativa entre os grupos ($P=0,144$). Aos 12 meses, o GLS continuou a diminuir, registrando 17,77% para o grupo ivabradina e 17,44% para o placebo, com mudanças estatisticamente significantes dentro de cada grupo em comparação ao início do estudo ($P<0,001$), mas ainda sem diferenças significantes entre eles ($P=0,144$).

Tabela 5 - Strain longitudinal global segundo os grupos do estudo

Variável	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P	
GLS (%)			0,736 ^f	
0	19,67 ± 2,05	18,38 ± 2,12	0,144 ^h	-
3 meses	18,96 ± 2,72	18,88 ± 2,74	0,144 ^h	0,034 ⁱ
6 meses	18,25 ± 2,84	18,00 ± 2,73	0,144 ^h	<0,001 ⁱ
12 meses	17,77 ± 2,40	17,44 ± 2,72	0,144 ^h	<0,001 ⁱ

Análise de variância para medidas repetidas f: interação grupo x tempo, h: comparação entre grupos, i: comparação com o momento basal (0).

GLS: *strain* longitudinal global.

Gráfico 1 - Valores do GLS em % ao longo do tempo nos grupos ivabradina e placebo

GLS: *strain* longitudinal global.

5.3 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Em relação aos desfechos secundários observados no intervalo de 12 meses, não foi identificada diferença significativa entre os grupos ivabradina e placebo na ocorrência de complicações clínicas. No grupo ivabradina, foi registrado 1 (2%) caso de IAM enquanto no grupo placebo não houve casos. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,477$). Da mesma forma, 1 (2%) caso de IC foi observado no grupo ivabradina, em comparação com 3 casos no grupo placebo, diferença esta que também não mostrou significância estatística ($P=0,620$). Não foram

registrados casos de arritmia complexa em nenhum dos pacientes do estudo. Quanto à mortalidade, o grupo ivabradina apresentou 5 (9,8%) mortes, em contraste com 7 (12,5%) óbitos no grupo placebo. A análise estatística indicou um valor de $P=0,659$ para essa diferença (Tabela 6).

Quando foram consideradas as variações temporais nos níveis de NT-proBNP, pode-se observar que, no geral, não houve mudanças estatisticamente significantes entre os grupos estudados ao longo dos 12 meses de acompanhamento. Especificamente, a comparação dos níveis basais com os de 3 meses após a intervenção revelou uma alteração significativa apenas no grupo placebo ($P=0,042$), enquanto no grupo ivabradina, a mudança não foi estatisticamente significativa ($P=0,364$). As comparações de 0 para 6 meses e de 0 para 12 meses, nos grupos ivabradina ($P=0,886$ e $P=0,388$, respectivamente) e placebo ($p=0,449$ e $p=0,234$, respectivamente), não mostraram diferenças estatísticas relevantes. Portanto, a única exceção notada foi a diferença significativa detectada no grupo placebo no intervalo dos 3 meses iniciais (Tabela 6 e Gráfico 2).

Nos grupos ivabradina e placebo, a mediana de TnC T ultrasensível dos momentos 3 meses e 6 meses, 11 (7 - 17) ng/L vs. 10 (7 - 15) ng/L, 12 (9 - 20) ng/L vs. 20 (10 - 31) ng/L, foram maiores que no momento pré-randomização, 7 (5 - 12) ng/L vs. 6 (3 - 10) ng/L, $P<0,001$. Não houve diferença entre os grupos nos valores de TnC T em nenhum período de análise. (Tabela 6 e Gráfico 3).

Em 6 meses de avaliação, uma menor proporção de pacientes no grupo ivabradina tinha níveis de TnC T maior ou igual a 14 ng/L [16 (39,0%) vs. 23 ng/L (62,2%), $P=0,041$] (Tabela 6 e Gráfico 4).

Os grupos ivabradina e placebo em 12 meses não foram diferentes em relação a disfunção sistólica do VE. O número de pacientes com queda acima de 10% para valores abaixo de 55% foi de 3 no grupo ivabradina (5,9%) vs. 4 no grupo placebo (7,1%), $P=1,000$ (Tabela 6).

Na análise dos parâmetros ecocardiográficos para avaliação da função diastólica, não se identificou diferença entre o grupo ivabradina e o grupo placebo no período de avaliação, conforme demonstrado na Tabela 6. Contudo, houve aumento significativo na ocorrência de disfunção diastólica em ambos os grupos em comparação com as medições basais. No grupo ivabradina, a incidência aumentou de 4 (8%) para 7 (17,5%) ($P=0,005$), enquanto no grupo placebo, aumentou de 4 (7,2%) para 9 (22,5%) ($P=0,003$).

Tabela 6 - Desfechos secundários do estudo

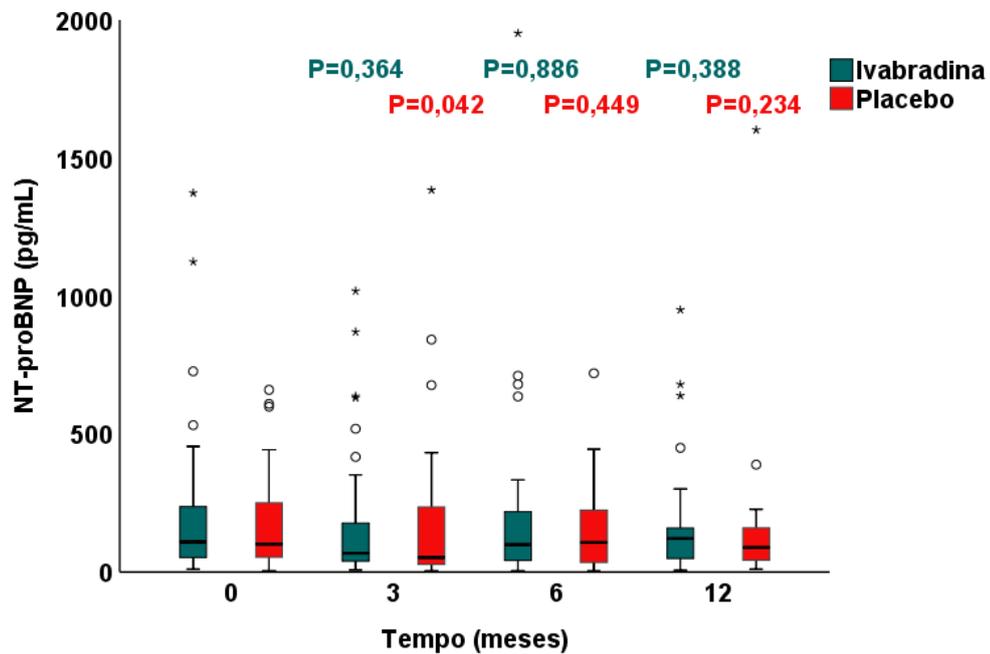
Variável	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P	OR (IC95%)
Desfecho combinado em 12 meses	6 (11,8%)	10 (17,9%)	0,377 ^a	0,61 (0,21 - 1,83)
IAM	1 (2,0%)	0 (0%)	0,477 ^c	-
IC	1 (2,0%)	3 (5,4%)	0,620 ^c	0,35 (0,04 - 3,51)
Arritmia	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Óbito*	5 (9,8%)	7 (12,5%)	0,659 ^a	0,76 (0,23 - 2,57)
NT-proBNP (pg/mL), mediana (IIQ)				
0	109 (52 - 240)	101 (51 - 251)	0,876 ^d	
3 meses	68 (39 - 180)	53 (27 - 236)	0,432 ^d	
6 meses	99 (41 - 218)	108 (34 - 231)	0,830 ^d	
12 meses	122 (48 - 164)	89 (43 - 166)	0,568 ^d	
0 x 3 meses	0,364 ^e	0,042 ^e		
0 x 6 meses	0,886 ^e	0,449 ^e		
0 x 12 meses	0,388 ^e	0,234 ^e		
Troponina T (ng/L), mediana (IIQ)				
0	7 (5 - 12)	6 (3 - 10)	0,068 ^d	
3 meses	11 (7 - 17)	10 (7 - 15)	0,383 ^d	
6 meses	12 (9 - 20)	20 (10 - 31)	0,228 ^d	
12 meses	8 (5 - 12)	6 (5 - 11)	0,502 ^d	
0 x 3 meses	<0,001 ^e	<0,001 ^e		
0 x 6 meses	<0,001 ^e	<0,001 ^e		
0 x 12 meses	<0,696 ^e	<0,094 ^e		
Troponina T ≥ 14 ng/L				
0	5 (10,0%)	7 (13,5%)	0,588 ^a	
3 meses	17 (37,8%)	15 (31,9%)	0,555 ^a	1,30 (0,55 - 3,06)
6 meses	16 (39,0%)	23 (62,2%)	0,041 ^a	0,39 (0,16 - 0,97)
12 meses	2 (6,5%)	3 (9,7%)	1,000 ^c	0,64 (0,10 - 4,15)
Disfunção sistólica**				
12 meses	3 (5,9%)	4 (7,1%)	1,000 ^c	0,81 (0,17 - 3,82)
Disfunção diastólica				
0			0,901 ^b	
Normal	41 (82,0%)	46 (82,1%)		
Indeterminada	5 (10,0%)	6 (10,7%)		
Disfunção grau I	2 (4,0%)	3 (5,4%)		
Disfunção grau II	2 (4,0%)	1 (1,8%)		
12 meses			0,949 ^b	
Normal	22 (55,0%)	21 (52,5%)		
Indeterminada	11 (27,5%)	10 (25,0%)		
Disfunção grau I	6 (15,0%)	8 (20,0%)		
Disfunção grau II	1 (2,5%)	1 (2,5%)		
P (0 x 12 meses)	0,005 ^e	0,003 ^e		

*: óbito por todas as causas, **: redução >10% para FEVE <55%.

a: Teste qui-quadrado de Pearson, b: Teste da razão de verossimilhança, c: Teste Exato de Fisher, d: teste de Mann-Whitney, e: teste dos sinais de Wilcoxon.

IIQ: intervalo interquartilico, IC95%: intervalo de confiança de 95%, IAM: infarto agudo do miocárdio, IC: insuficiência cardíaca, OR: *odds ratio*, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, GLS: *strain* longitudinal global, QTx: quimioterapia.

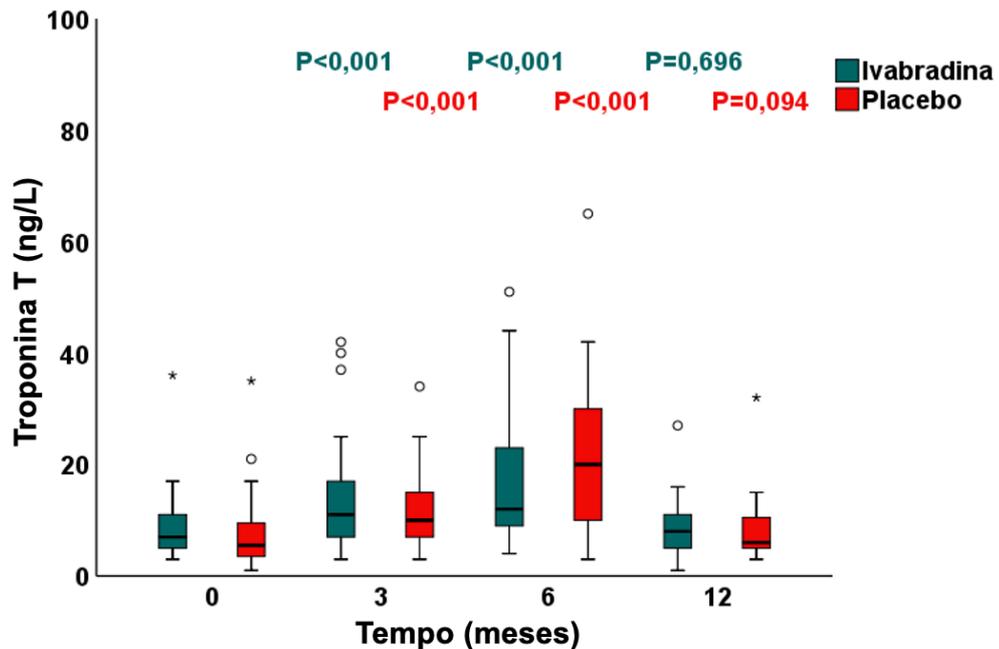
Gráfico 2 - Valores de NT-proBNP em pg/mL ao longo do tempo nos grupos ivabradina e placebo



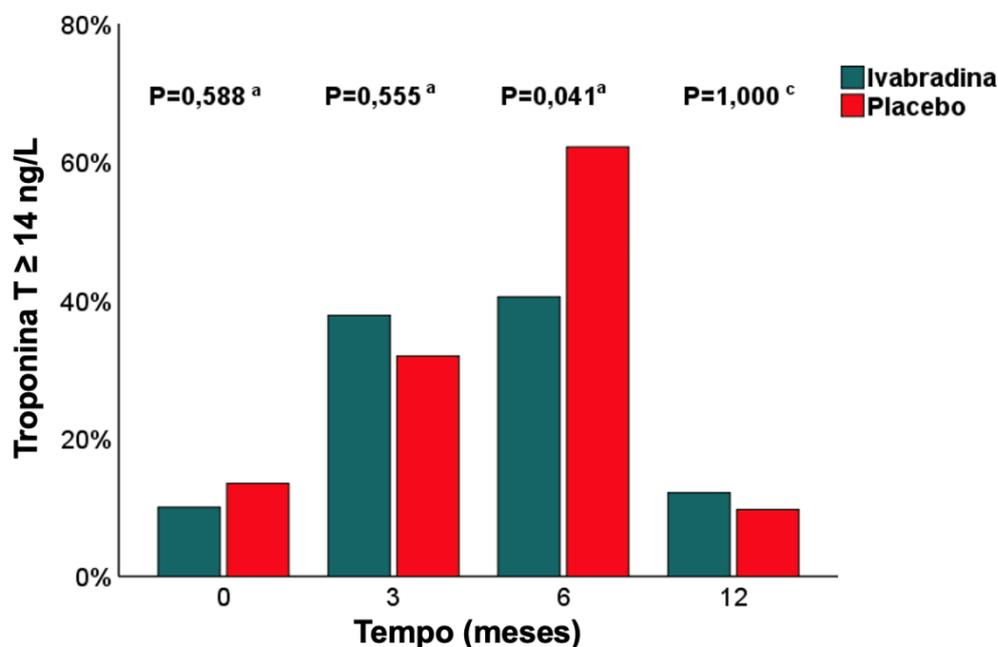
P: comparação com o momento basal (0), teste dos sinais de Wilcoxon para os grupos ivabradina (P) e placebo (P).

NT-proBNP: Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B.

Gráfico 3 - Valores de Troponina T em ng/L ao longo do tempo nos grupos ivabradina e placebo



P: comparação com o momento basal (0), teste dos sinais de Wilcoxon para os grupos ivabradina (P) e placebo (P).

Gráfico 4 - Valor em percentual de pacientes com valores de Troponina T ≥ 14 ng/L

a: teste qui-quadrado de Pearson, c: teste Exato de Fisher.

5.4 OUTROS DESFECHOS

5.4.1 Análise de adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento foi elevada em ambos os grupos do estudo. A contagem de comprimidos realizada pela farmácia revelou que 94% dos medicamentos no grupo ivabradina (com variação de 85 a 99%) e 93% no grupo placebo (variando de 85 a 98%) não foram devolvidos, com $P=0,876$. Isso sugere que a maior parte dos pacientes utilizou a medicação conforme prescrito, sem devolvê-la à farmácia (Tabela 7).

Tabela 7 - Medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo

Variável	Ivabradina	Placebo	P
	(n=51)	(n=56)	
Porcentagem da droga do estudo não devolvidos, mediana (IIQ)	94% (85-99%)	93% (85-98%)	0,876 ^d

d: teste de Mann-Whitney.

IIQ: intervalo interquartilico

5.4.2 Eventos adversos

A Tabela 8 apresenta a incidência de eventos adversos nos dois grupos de pacientes. No grupo ivabradina, 47 pacientes (92,2%) não apresentaram eventos adversos, 2 pacientes (3,9%) relataram fosfenos, e 2 pacientes (3,9%) apresentaram bradicardia. No grupo placebo, a maioria, ou seja, 55 pacientes (98,2%), não teve eventos adversos, 1 paciente (1,8%) relatou fosfeno e nenhum paciente apresentou bradicardia.

A análise estatística pelo teste da razão de verossimilhança resultou em um valor $P=0,173$, sugerindo que não há diferença estatisticamente significativa na ocorrência de eventos adversos entre os grupos.

Tabela 8 - Incidência de eventos adversos em 12 meses.

Variável	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P
Eventos adversos			0,173 ^b
Ausente	47 (92,2%)	55 (98,2%)	
Fosfeno	2 (3,9%)	1 (1,8%)	
Bradicardia	2 (3,9%)	0 (0%)	

b: Teste da razão de verossimilhança.

5.4.3 Incidência de sinais e sintomas

Na avaliação da incidência de sintomas ao longo do estudo clínico comparando ivabradina e placebo, as análises estatísticas indicam que, embora algumas diferenças estatisticamente significantes tenham sido observadas dentro dos próprios grupos ao longo do tempo, não houve diferenças significantes entre os grupos em nenhum dos tempos avaliados (Tabela 9).

Especificamente, para os sintomas de dispneia, dor precordial e palpitação, a incidência de sintomas permaneceu comparável entre os grupos ivabradina e placebo ao longo dos pontos de tempo avaliados: no tempo 0, 3 meses, 6 meses e 12 meses. A análise estatística não demonstrou diferenças significantes entre os grupos em nenhum destes sintomas.

Foi observado que o sintoma dispneia não apresentou diferença significativa entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados, demonstrado pelos valores de P: no tempo 0 de 0,446, em 3 meses de 0,906, em 6 meses de 0,403, e em 12 meses

de 0,494. De maneira semelhante, para os sintomas de dor precordial e palpitação, a ausência de diferença significativa foi consistente em todos os pontos de tempo avaliados, sustentada por valores de P correspondentes. Além disso, a incidência de síncope foi extremamente baixa, com relatos isolados somente no grupo placebo, sem diferenças estatísticas significantes, indicado por um valor de P=1,000.

Tabela 9 - Sintomas

Variável	Ivabradina	Placebo	P
	(n=51)	(n=56)	
Dispneia			
0			0,446 ^b
Sem dispneia	42 (82,4%)	41 (73,2%)	
Grandes esforços	3 (5,9%)	6 (10,7%)	
Moderados esforços	3 (5,9%)	4 (7,1%)	
Pequenos esforços	0 (0%)	2 (3,6%)	
Repouso	3 (5,9%)	3 (5,4%)	
3 meses			0,906 ^b
Sem dispneia	45 (90,0%)	49 (90,7%)	
Grandes esforços	1 (2,0%)	2 (3,7%)	
Moderados esforços	3 (6,0%)	2 (3,7%)	
Pequenos esforços	1 (2,0%)	1 (1,9%)	
Repouso	0 (0%)	0 (0%)	
0 x 3 meses	0,237	0,026	
6 meses			0,403 ^b
Sem dispneia	39 (83%)	43 (87,8%)	
Grandes esforços	4 (8,5%)	4 (8,2%)	
Moderados esforços	2 (4,3%)	2 (4,1%)	
Pequenos esforços	2 (4,3%)	0 (0%)	
Repouso	0 (0%)	0 (0%)	
0 x 6 meses	0,476	0,050	
12 meses			0,494 ^b
Sem dispneia	36 (87,8%)	37 (86%)	
Grandes esforços	3 (7,3%)	3 (7%)	
Moderados esforços	1 (2,4%)	3 (7%)	
Pequenos esforços	1 (2,4%)	0 (0%)	
Repouso	0 (0%)	0 (0%)	
0 x 12 meses	0,237	0,059	

Continua

Variável			Conclusão	
	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P	
Dor precordial				
0			0,083	^b
Sem dor	50 (98%)	50 (89,3%)		
Típica	0 (0%)	3 (5,4%)		
Atípica	1 (2%)	3 (5,4%)		
3 meses			1,000	^c
Sem dor	49 (98%)	54 (98,2%)		
Típica	0 (0%)	0 (0%)		
Atípica	1 (2%)	1 (1,8%)		
0 x 3 meses	1,000	0,038		
6 meses			0,395	^b
Sem dor	44 (93,6%)	48 (98%)		
Típica	1 (2,1%)	0 (0%)		
Atípica	2 (4,3%)	1 (2%)		
0 x 6 meses	0,450	0,238		
12 meses			0,494	^c
Sem dor	41 (100%)	41 (95,3%)		
Típica	0 (0%)	0 (0%)		
Atípica	0 (0%)	2 (4,7%)		
0 x 12 meses	1,000	0,257		
Palpitação				
0	1 (2,0%)	2 (3,6%)	1,000	^c
3 meses	0 (0%)	0 (0%)	-	
6 meses	1 (2,1%)	1 (2,0%)	1,000	^c
12 meses	1 (2,4%)	0 (0%)	0,488	^c
0 x 3 meses	0,317	0,157		
0 x 6 meses	1,000	1,000		
0 x 12 meses	1,000	0,317		
Síncope				
0	0 (0%)	1 (1,8%)	1,000	^c
3 meses	0 (0%)	1 (1,8%)	1,000	^c
6 meses	0 (0%)	0 (0%)	-	
12 meses	0 (0%)	0 (0%)	-	
0 x 3 meses	-	1,000		
0 x 6 meses	-	0,317		
0 x 12 meses	-	0,317		

b: Teste da razão de verossimilhança, c: Teste Exato de Fisher.

5.4.4 Avaliação de qualidade de vida

No início do estudo, o escore de qualidade de vida, medido pelo EQ-5D-3L, era similar entre os grupos ivabradina e placebo, com uma mediana de 0,74 para ambos (Tabela 10). O grupo ivabradina apresentava um IIQ de 0,61 a 1,00, enquanto o grupo placebo tinha um intervalo de 0,58 a 0,79. A análise estatística não detectou uma diferença significativa entre os grupos no tempo 0, com um valor de P de 0,163. Contudo, após a QTx, observou-se um aumento no escore mediano de qualidade de vida para 0,80 no grupo ivabradina e para 0,79 no grupo placebo, ainda sem diferenças significantes entre os grupos ($P=0,157$). Importante notar, porém, que ao comparar os escores antes e após a QTx dentro de cada grupo, identificou-se uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida tanto para os pacientes em uso de ivabradina ($P=0,046$) quanto para os recebendo placebo ($P=0,031$). Isso aponta para um aumento na qualidade de vida após a QTx, independentemente do tratamento com ivabradina ou placebo, mas sem disparidades significantes entre os dois grupos ao longo do estudo.

Tabela 10 - Qualidade de vida (EQ-5D-3L)

Variável	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P	
Basal				
Mobilidade			0,773	b
Não tenho problemas em andar	39 (78%)	39 (72,2%)		
Tenho alguns problemas em andar	10 (20%)	14 (25,9%)		
Tenho de estar na cama	1 (2%)	1 (1,9%)		
Cuidados Pessoais			0,416	b
Não tenho problemas em cuidar de mim	41 (82%)	43 (79,6%)		
Tenho alguns problemas a lavar-me ou vestir-me	8 (16%)	11 (20,4%)		
Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a	1 (2%)	0 (0%)		
Atividades habituais			0,795	b
Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	34 (68%)	34 (63%)		
Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	15 (30%)	18 (33,3%)		
Sou incapaz de desempenhar minhas atividades habituais	1 (2%)	2 (3,7%)		
Dor/mal-estar			0,010	b
Não tenho dores ou mal-estar	24 (48,0%)	11 (20,4%)		
Tenho dores ou mal-estar moderados	22 (44,0%)	38 (70,4%)		
Tenho dores ou mal-estar extremos	4 (8,0%)	5 (9,3%)		
Ansiedade/depressão			0,749	a
Não estou ansioso/a ou deprimido/a	25 (50%)	23 (42,6%)		
Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a	20 (40%)	25 (46,3%)		
Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a	5 (10%)	6 (11,1%)		
Após último ciclo da quimioterapia				
Mobilidade			0,022	a
Não tenho problemas em andar	40 (88,9%)	29 (69%)		
Tenho alguns problemas em andar	5 (11,1%)	13 (31%)		

Continua

Variável			Conclusão	
	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P	
Basal x Pós-quimioterapia	0,109	1,000		
Cuidados Pessoais			0,275	a
Não tenho problemas em cuidar de mim	41 (91,1%)	35 (83,3%)		
Tenho alguns problemas a lavar-me ou vestir-me	4 (8,9%)	7 (16,7%)		
Basal x Pós-quimioterapia	0,197	0,480		
Atividades habituais			0,286	b
Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	32 (71,1%)	33 (78,6%)		
Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	13 (28,9%)	8 (19%)		
Sou incapaz de desempenhar minhas atividades habituais	0 (0%)	1 (2,4%)		
Basal x Pós-quimioterapia	0,637	0,109		
Dor/mal-estar			0,230	a
Não tenho dores ou mal-estar	24 (53,3%)	17 (40,5%)		
Tenho dores ou mal-estar moderados	21 (46,7%)	25 (59,5%)		
Basal x Pós-quimioterapia	0,108	0,007		
Ansiedade/depressão			0,574	b
Não estou ansioso/a ou deprimido/a	26 (57,8%)	21 (50%)		
Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a	17 (37,8%)	17 (40,5%)		
Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a	2 (4,4%)	4 (9,5%)		
Basal x Pós-quimioterapia	0,108	0,567		
Escore EQ-5D-3L				
Basal	0,74 (0,61 - 1,00)	0,74 (0,58 - 0,79)	0,163	d
Pós quimioterapia	0,80 (0,67 - 1,00)	0,79 (0,61 - 0,85)	0,157	d
Basal x Pós-quimioterapia	0,046 ^e	0,031 ^e		

a: Teste qui-quadrado de Pearson, b: Teste da razão de verossimilhança, d: Teste de Mann-Whitney, e: teste dos sinais de Wilcoxon.

EQ-5D-3L: *EuroQol-5 Dimensions-3 Levels*

5.4.5 Avaliação hemodinâmica

Observou-se um aumento significativo na média da PAS em 12 meses em relação ao basal, em ambos os grupos, de $114,54 \pm 29,84$ mmHg vs. $120,33 \pm 17,20$ mmHg para $121,34 \pm 14,34$ mmHg vs. $123,42 \pm 14,69$ mmHg, $P=0,041$. Houve diminuição da FC desde 3 meses a 12 meses em relação ao valor basal, de $89,93 \pm 16,4$ bpm vs. $93,63 \pm 19,46$ bpm para $80,20 \pm 13,41$ bpm vs. $87,05 \pm 14,46$ bpm, $P<0,001$ em 3 meses, $80,37 \pm 14,27$ bpm vs. $84,70 \pm 15,52$ bpm, $P<0,001$ em 6 meses e $81,68 \pm 16,83$ bpm vs. $81,12 \pm 13,5$ bpm, $P<0,001$ em 12 meses (Tabela 11).

Sobre a PAS os pacientes que receberam ivabradina iniciaram com uma média de $114,54$ mmHg e apresentaram um discreto aumento até $121,34$ mmHg após um ano. O grupo placebo começou com uma média ligeiramente mais alta de $120,33$ mmHg e também evoluiu com um aumento, alcançando uma média de $123,42$ mmHg no tempo 12 meses. A análise estatística revelou que as diferenças entre os grupos não foram significantes na maioria dos pontos temporais, exceto aos 12 meses, onde o valor de P foi de $0,041$, indicando que, após um ano, a diferença na PAS entre os grupos tratados com ivabradina e placebo era estatisticamente significativa.

Os pacientes do grupo ivabradina apresentaram um valor médio de pressão arterial diastólica (PAD) de $75,66$ mmHg no início do estudo com uma variação mínima, apresentando um valor médio de $76,66$ mmHg em 12 meses. Similarmente, o grupo placebo começou com uma média de $75,51$ mmHg apresentando um valor médio de $78,26$ mmHg em 12 meses. Os valores de P para a PAD em todos os tempos foram $> 0,1$.

A FC foi reduzida significativamente no grupo ivabradina, de uma média inicial de $89,93$ bpm para $81,68$ bpm ao fim de 12 meses. O grupo placebo também mostrou redução, de $93,63$ bpm para $81,12$ bpm. Esta diminuição foi estatisticamente significativa nos tempos de 3, 6 e 12 meses, com valores de $P < 0,001$, ressaltando uma diferença clara entre os efeitos da ivabradina e do placebo na FC dos pacientes ao longo do tempo.

Tabela 11 - Avaliação hemodinâmica dos pacientes

Variável	Ivabradina	Placebo	P	
	(n=51)	(n=56)		
PAS (mmHg)			0,522 ^f	
0	114,54 ± 29,84	120,33 ± 17,20	0,163 ^h	
3 meses	114,17 ± 23,79	121,37 ± 16,50	0,163 ^h	0,915 ⁱ
6 meses	120,00 ± 16,59	121,60 ± 17,37	0,163 ^h	0,178 ⁱ
12 meses	121,34 ± 14,34	123,42 ± 14,69	0,163 ^h	0,041 ⁱ
PAD (mmHg)			0,311 ^f	
0	75,66 ± 11,41	75,51 ± 9,04	0,143 ^h	
3 meses	72,46 ± 11,02	75,65 ± 10,13	0,143 ^h	0,252 ⁱ
6 meses	74,22 ± 8,26	78,67 ± 10,37	0,143 ^h	0,479 ⁱ
12 meses	76,66 ± 7,82	78,26 ± 8,94	0,143 ^h	0,116 ⁱ
FC (bpm)			0,212 ^f	
0	89,93 ± 16,4	93,63 ± 19,46	0,152 ^h	
3 meses	80,20 ± 13,41	87,05 ± 14,46	0,152 ^h	<0,001 ⁱ
6 meses	80,37 ± 14,27	84,70 ± 15,52	0,152 ^h	<0,001 ⁱ
12 meses	81,68 ± 16,83	81,12 ± 13,5	0,152 ^h	<0,001 ⁱ

Análise de variância para medidas repetidas f: interação grupo x tempo, h: comparação entre grupos, i: comparação com o momento basal (0).

PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, FC: frequência cardíaca.

5.4.6 Parâmetros ecocardiográficos

5.4.6.1 Análise da função sistólica do ventrículo esquerdo

Especificamente, no grupo ivabradina, a FEVE apresentou uma redução, passando de 62,20 ± 4,36% no início para 60,30 ± 4,30% aos 6 meses. Da mesma forma, no grupo placebo, a FEVE diminuiu de 61,35 ± 4,73% para 59,53 ± 4,36% no mesmo intervalo. Embora essa redução tenha sido estatisticamente significativa dentro de cada grupo (P=0,008), a comparação entre os grupos não mostra diferença estatística significativa (Tabela 12 e Gráfico 4).

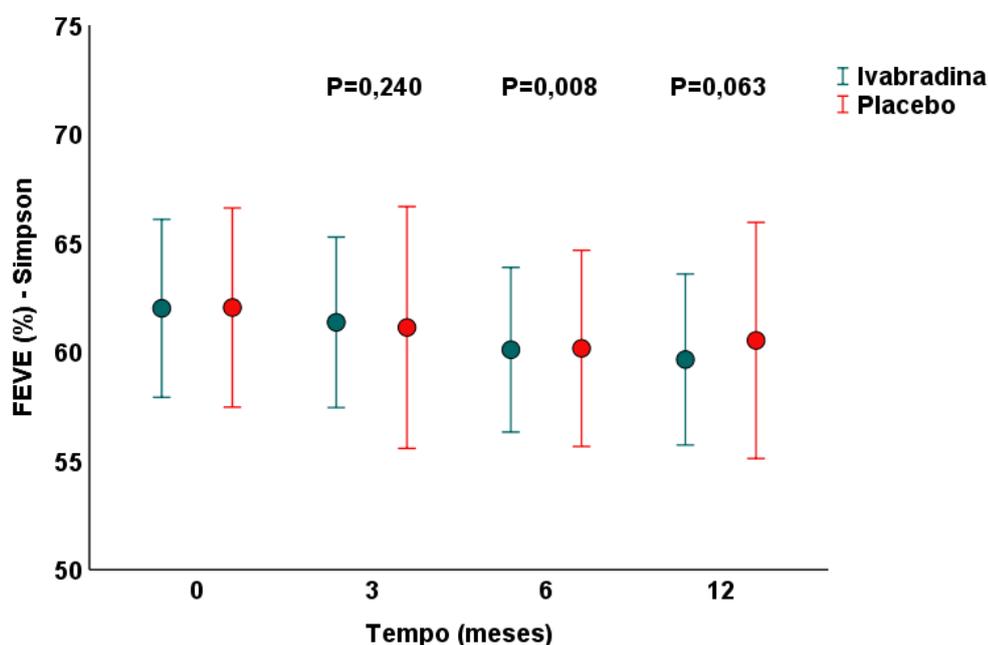
Tabela 12 - Análise da FEVE pelo método Simpson

Variável	Ivabradina	Placebo	P	
	(n=51)	(n=56)		
FEVE (%) - Simpson			0,709 ^f	
0	62,20 ± 4,30	61,35 ± 4,36	0,441 ^h	
3 meses	61,73 ± 3,64	60,32 ± 6,24	0,441 ^h	0,240 ⁱ
6 meses	60,30 ± 4,36	59,53 ± 4,73	0,441 ^h	0,008 ⁱ
12 meses	60,23 ± 4,21	60,65 ± 5,74	0,441 ^h	0,063 ⁱ

Análise de variância para medidas repetidas f: interação grupo x tempo, h: comparação entre grupos, i: comparação com o momento basal (0).

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Gráfico 5 - Valores da FEVE em % pelo método Simpson ao longo do tempo nos grupos ivabradina e placebo



P: Análise de variância para medidas repetidas (comparação com basal para os dois grupos)
FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

5.4.6.2 Análise da função diastólica do ventrículo esquerdo

Houve uma diminuição na média da velocidade da onda E, em 12 meses no grupo ivabradina, de $74,92 \pm 22,27$ cm/s para $66,84 \pm 14,52$ cm/s, e no grupo placebo, de $71,55 \pm 19,95$ cm/s para $60,18 \pm 18,38$ cm/s, com um valor de $P=0,002$. Similarmente, a média do e' septal diminuiu de $9,79 \pm 2,99$ cm/s para $7,58 \pm 2,28$ cm/s no grupo ivabradina e de $8,82 \pm 2,92$ cm/s para $8,00 \pm 2,96$ cm/s no grupo placebo, com um valor de $P=0,001$ (Tabela 13).

Além disso, o valor médio do e' lateral apresentou redução, em 12 meses de $12,50 \pm 3,92$ cm/s para $9,83 \pm 4,12$ cm/s no grupo ivabradina e de $12,36 \pm 3,65$ cm/s para $10,14 \pm 4,36$ cm/s no grupo placebo, com um valor de $P<0,001$. A média do e' também diminuiu, de $11,15 \pm 3,29$ cm/s para $8,71 \pm 3,06$ cm/s no grupo ivabradina e de $10,59 \pm 3,01$ cm/s para $9,07 \pm 3,48$ cm/s no grupo placebo, com um valor de $P<0,001$ (Tabela 13).

Tabela 13 - Parâmetros ecocardiográficos para avaliação de função diastólica

Variável	Ivabradina	Placebo	P	
	(n=51)	(n=56)		
Velocidade da onda E (cm/s)			0,448 ^f	
0	74,92 ± 22,27	71,55 ± 19,95	0,567 ^h	-
3 meses	74,00 ± 19,62	72,86 ± 24,25	0,567 ^h	0,946 ⁱ
6 meses	68,64 ± 18,10	69,64 ± 14,03	0,567 ^h	0,186 ⁱ
12 meses	66,84 ± 14,52	60,18 ± 18,38	0,567 ^h	0,002 ⁱ
Velocidade da onda A (cm/s)			0,447 ^f	
0	71,16 ± 25,26	71,38 ± 24,56	0,696 ^h	-
3 meses	76,36 ± 28,15	69,14 ± 18,77	0,696 ^h	0,569 ⁱ
6 meses	71,92 ± 24,95	71,19 ± 21,07	0,696 ^h	0,913 ⁱ
12 meses	68,32 ± 21,46	66,38 ± 17,76	0,696 ^h	0,178 ⁱ
Relação E/A			0,682 ^f	
0	1,13 ± 0,41	1,14 ± 0,54	0,899 ^h	-
3 meses	1,04 ± 0,32	1,11 ± 0,35	0,899 ^h	0,266 ⁱ
6 meses	1,01 ± 0,27	1,03 ± 0,30	0,899 ^h	0,036 ⁱ
12 meses	1,05 ± 0,32	0,99 ± 0,48	0,899 ^h	0,072 ⁱ
Tempo de Desaceleração (ms)			0,310 ^f	
0	195,42 ± 52,06	185,15 ± 47,15	0,289 ^h	-
3 meses	220,58 ± 71,21	182,55 ± 60,80	0,289 ^h	0,293 ⁱ
6 meses	215,00 ± 64,78	195,10 ± 70,73	0,289 ^h	0,174 ⁱ
12 meses	213,75 ± 66,77	226,20 ± 74,61	0,289 ^h	0,007 ⁱ
e' septal (cm/s)			0,298 ^f	
0	9,79 ± 2,99	8,82 ± 2,92	0,901 ^h	-
3 meses	8,67 ± 2,55	9,18 ± 3,83	0,901 ^h	0,387 ⁱ
6 meses	8,42 ± 2,60	8,82 ± 2,89	0,901 ^h	0,072 ⁱ
12 meses	7,58 ± 2,28	8,00 ± 2,96	0,901 ^h	0,001 ⁱ
e' lateral (cm/s)			0,812 ^f	
0	12,50 ± 3,92	12,36 ± 3,65	0,814 ^h	-
3 meses	12,38 ± 4,47	11,82 ± 5,13	0,814 ^h	0,489 ⁱ
6 meses	11,42 ± 3,81	10,82 ± 3,20	0,814 ^h	0,003 ⁱ
12 meses	9,83 ± 4,12	10,14 ± 4,36	0,814 ^h	<0,001 ⁱ
e' média (cm/s)			0,775 ^f	
0	11,15 ± 3,29	10,59 ± 3,01	0,928 ^h	-
3 meses	10,52 ± 3,17	10,50 ± 4,35	0,928 ^h	0,377 ⁱ
6 meses	9,92 ± 3,12	9,82 ± 2,97	0,928 ^h	0,007 ⁱ
12 meses	8,71 ± 3,06	9,07 ± 3,48	0,928 ^h	<0,001 ⁱ
Relação E/e'			0,630 ^f	
0	7,40 ± 3,38	7,08 ± 2,78	0,687 ^h	-
3 meses	7,70 ± 3,24	8,34 ± 5,81	0,687 ^h	0,197 ⁱ
6 meses	7,95 ± 4,93	7,55 ± 2,27	0,687 ^h	0,277 ⁱ
12 meses	8,46 ± 2,89	7,14 ± 2,77	0,687 ^h	0,325 ⁱ

Análise de variância para medidas repetidas f: interação grupo x tempo, h: comparação entre grupos, i: comparação com o momento basal (0).

5.4.6.3 Análise da função de ventrículo direito

Na avaliação da função do VD, identificou-se redução no valor médio da onda S' ao longo do tempo em ambos os grupos de estudo. No grupo ivabradina, o valor médio inicial da onda S' era de $14,74 \pm 3,18$ cm, que diminuiu para $13,05 \pm 2,32$ cm aos 3 meses ($P=0,038$), $12,00 \pm 2,24$ cm aos 6 meses ($P=0,001$) e $11,63 \pm 2,14$ cm aos 12 meses ($P<0,001$). Paralelamente, no grupo placebo, observou-se uma redução do valor inicial de $13,08 \pm 2,27$ cm para $12,88 \pm 2,80$ cm aos 3 meses, $12,32 \pm 2,61$ cm aos 6 meses e $11,77 \pm 1,52$ cm aos 12 meses. Embora essa diminuição tenha sido significativa em ambos os grupos, ao compará-los entre si, não foram detectadas diferenças estatísticas significantes ($P=0,510$). Adicionalmente, nas outras variáveis analisadas para a avaliação da função do VD, não foram observadas diferenças significantes (Tabela 14).

Tabela 14 - Parâmetros ecocardiográficos para avaliação do ventrículo direito

Variável	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P	
Diâmetro do VD (mm)			0,411 ^f	
0	$32,07 \pm 3,89$	$31,81 \pm 3,89$	0,363 ^h	
3 meses	$32,72 \pm 4,22$	$31,61 \pm 4,39$	0,363 ^h	0,709 ⁱ
6 meses	$33,66 \pm 4,15$	$32,10 \pm 3,21$	0,363 ^h	0,125 ⁱ
12 meses	$32,52 \pm 4,66$	$32,71 \pm 3,73$	0,363 ^h	0,293 ⁱ
TAPSE (mm)			0,963 ^f	
0	$22,8 \pm 3,96$	$21,60 \pm 3,63$	0,219 ^h	
3 meses	$22,2 \pm 3,96$	$21,64 \pm 3,13$	0,219 ^h	0,655 ⁱ
6 meses	$21,4 \pm 3,56$	$20,72 \pm 3,41$	0,219 ^h	0,069 ⁱ
12 meses	$21,1 \pm 3,24$	$20,32 \pm 4,24$	0,219 ^h	0,087 ⁱ
Onda S' (cm)			0,168 ^f	
0	$14,74 \pm 3,18$	$13,08 \pm 2,27$	0,510 ^h	
3 meses	$13,05 \pm 2,32$	$12,88 \pm 2,80$	0,510 ^h	0,038 ⁱ
6 meses	$12,00 \pm 2,24$	$12,32 \pm 2,61$	0,510 ^h	0,001 ⁱ
12 meses	$11,63 \pm 2,14$	$11,77 \pm 1,52$	0,510 ^h	<0,001 ⁱ

Análise de variância para medidas repetidas f: interação grupo x tempo, h: comparação entre grupos, i: comparação com o momento basal (0).

VD: ventrículo direito, TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide.

5.4.6.4 Medidas ecocardiográficas convencionais

Na análise dos parâmetros de septo e parede posterior do VE não foram identificadas diferenças significantes, tanto em relação à evolução temporal quanto entre os grupos estudados (Tabela 15).

A análise dos dados revelou um aumento significativo no DDVE em ambos os grupos estudados, ivabradina e placebo, quando comparados os valores do momento basal com os de 6 meses. No grupo ivabradina, o DDVE aumentou de $47,81 \pm 4,38$ mm (tempo 0) para $48,55 \pm 4,54$ mm aos 6 meses. No grupo placebo, observou-se um aumento de $46,23 \pm 4,67$ mm (tempo 0) para $47,71 \pm 4,92$ mm no mesmo intervalo de tempo, com um valor de $P=0,009$, indicando significância estatística. Apesar desse aumento significativo dentro de cada grupo, a comparação entre os grupos ivabradina e placebo não revelou diferença estatística significativa (Tabela 15).

Na análise do VAE indexado, houve uma diminuição significativa dentro dos grupos ao comparar os valores do tempo 0 com os de 12 meses, porém sem diferença estatística significativa na comparação entre os grupos ($P=0,420$). No grupo ivabradina, o VAE indexado reduziu de $31,34 \pm 6,68$ mL/m² (tempo 0) para $27,39 \pm 8,69$ mL/m² aos 12 meses, enquanto no grupo placebo, diminuiu de $28,56 \pm 6,43$ mL/m² (tempo 0) para $27,16 \pm 6,94$ mL/m² no mesmo período ($P=0,007$).

Na análise do índice de massa do ventrículo esquerdo, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes dentro dos grupos ivabradina e placebo ao longo dos períodos avaliados: tempo 0, 3, 6 e 12 meses. Além disso, ao comparar as variações entre os grupos ivabradina e placebo, também não se observou diferença estatística significativa ($P=0,238$).

Nos grupos ivabradina e placebo, foi observado um aumento significativo no VDFVE no tempo 6 meses. No tempo 0 o VDFVE apresentava um valor médio de $107,76 \pm 22,94$ mL no grupo ivabradina e $99,89 \pm 23,37$ mL no grupo placebo. Após 6 meses, houve um aumento desses valores para $111,75 \pm 24,19$ mL no grupo ivabradina e para $107,62 \pm 25,54$ mL no grupo placebo ($P=0,009$). No entanto, quando a comparação foi feita entre os grupos ivabradina e placebo, não se observou diferença estatística significativa ($P=0,190$).

A VSFVE em 6 meses $20,80 \pm 26,11$ mL vs. $16,93 \pm 21,87$ mL foi maior que do momento basal, $17,21 \pm 21,35$ mL vs. $14,36 \pm 18,32$ mL, $P=0,001$.

Tabela 15 - Medidas ecocardiográficas convencionais

Variável	Ivabradina (n=51)	Placebo (n=56)	P	
Septo (mm)			0,814 ^f	
0	9,03 ± 1,43	8,77 ± 1,59	0,149 ^h	
3 meses	9,10 ± 1,33	8,60 ± 1,26	0,149 ^h	0,768 ⁱ
6 meses	8,87 ± 1,34	8,60 ± 1,33	0,149 ^h	0,297 ⁱ
12 meses	9,06 ± 1,29	8,51 ± 1,40	0,149 ^h	0,553 ⁱ
PP (mm)			0,555 ^f	
0	8,71 ± 1,42	8,71 ± 1,38	0,261 ^h	
3 meses	8,90 ± 1,45	8,57 ± 1,24	0,261 ^h	0,886 ⁱ
6 meses	8,77 ± 1,26	8,37 ± 1,31	0,261 ^h	0,400 ⁱ
12 meses	8,77 ± 1,20	8,31 ± 1,18	0,261 ^h	0,321 ⁱ
DDVE (mm)			0,099 ^f	
0	47,81 ± 4,38	46,23 ± 4,67	0,185 ^h	
3 meses	48,26 ± 4,04	45,69 ± 5,14	0,185 ^h	0,917 ⁱ
6 meses	48,55 ± 4,54	47,71 ± 4,92	0,185 ^h	0,009 ⁱ
12 meses	47,71 ± 4,70	47,37 ± 4,56	0,185 ^h	0,313 ⁱ
VAE indexado (mL/m ²)			0,535 ^f	
0	31,34 ± 6,68	28,56 ± 6,43	0,420 ^h	
3 meses	31,30 ± 9,77	30,28 ± 9,70	0,420 ^h	0,439 ⁱ
6 meses	28,76 ± 8,76	27,18 ± 9,93	0,420 ^h	0,153 ⁱ
12 meses	27,39 ± 8,69	27,16 ± 6,94	0,420 ^h	0,007 ⁱ
Índice de Massa VE (g/m ²)			0,171 ^f	
0	79,82 ± 18,01	76,90 ± 18,58	0,238 ^h	
3 meses	82,90 ± 19,59	73,20 ± 20,86	0,238 ^h	0,884 ⁱ
6 meses	79,99 ± 18,51	77,20 ± 23,78	0,238 ^h	0,904 ⁱ
12 meses	78,98 ± 20,68	73,14 ± 22,83	0,238 ^h	0,347 ⁱ
VDFVE (mL)			0,195 ^f	
0	107,76 ± 22,94	99,89 ± 23,37	0,190 ^h	
3 meses	109,94 ± 21,26	97,51 ± 25,11	0,190 ^h	0,962 ⁱ
6 meses	111,75 ± 24,19	107,62 ± 25,54	0,190 ^h	0,009 ⁱ
12 meses	107,45 ± 25,75	104,66 ± 23,82	0,190 ^h	0,426 ⁱ

Análise de variância para medidas repetidas f: interação grupo x tempo, h: comparação entre grupos, i: comparação com o momento basal (0).

PP: parede posterior, VE: ventrículo esquerdo, DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, VAE: volume de átrio esquerdo, VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo.

5.4.7 Avaliação cardiopulmonar

A análise do VO_2 basal, resultou em valores médios de $25,3 \pm 7,6$ mL/min/kg para ivabradina e $30,1 \pm 7,5$ mL/min/kg para o placebo, com um valor $P=0,223$, indicando que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos neste tempo inicial. Após 6 meses, o VO_2 médio aumentou para $27,9 \pm 5,3$ mL/min/kg no grupo ivabradina e para $33,2 \pm 7,9$ mL/min/kg no grupo placebo, mantendo um valor $P=0,223$, o que também indica que a diferença entre os grupos não é estatisticamente significativa (Tabela 16).

A análise da variância para medidas repetidas (interação grupo x tempo) para VO_2 mostrou um valor $P=0,071$, indicando que não há diferença significativa na mudança de VO_2 ao longo do tempo entre os dois grupos.

O valor basal de VE/VCO_2 é de $31,3 \pm 6,5$ para ivabradina e $33,8 \pm 9,3$ para placebo, com um valor $P=0,417$, e após 6 meses, os valores são $29,3 \pm 4,3$ para ivabradina e $32,2 \pm 4,2$ para placebo, $P=0,417$. Isso sugere que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos nem no início nem após 6 meses.

A interação entre grupo e tempo para VE/VCO_2 ($P=0,433$) também não é estatisticamente significativa, indicando que a mudança ao longo do tempo em ambos os grupos não difere.

Tabela 16 - Parâmetros da ergoespirometria

Variável	Ivabradina	Placebo	P	
	(n=51)	(n=56)		
VO_2 (mL/min/kg)			0,885 ^f	
0	$25,3 \pm 7,6$	$30,1 \pm 7,5$	0,223 ^h	
6 meses	$27,9 \pm 5,3$	$33,2 \pm 7,9$	0,223 ^h	0,071 ⁱ
VE/VCO_2			0,929 ^f	
0	$31,3 \pm 6,5$	$33,8 \pm 9,3$	0,417 ^h	
6 meses	$29,3 \pm 4,3$	$32,2 \pm 4,2$	0,417 ^h	0,433 ⁱ

Análise de variância para medidas repetidas f: interação grupo x tempo, h: comparação entre grupos, i: comparação com o momento basal (0).

VO_2 : consumo de oxigênio, VE/VCO_2 : Equivalente ventilatório de CO_2 .

5.4.8 Análise de parâmetros do *Holter* 24 horas

Foram observadas mudanças significantes em diversos parâmetros de variabilidade da FC, tanto no grupo ivabradina quanto no grupo placebo (Tabela 17). Um aumento estatisticamente significativo foi notado na média do SDNN, que subiu de $108,88 \pm 32,17$ ms para $119,38 \pm 34,43$ ms no grupo ivabradina e de $103,60 \pm 44,76$ ms para $118,23 \pm 36,08$ ms no grupo placebo, com $P=0,007$.

Houve um aumento significativo na média do SDANN, mudando de $97,05 \pm 30,34$ ms para $104,02 \pm 32,66$ ms no grupo ivabradina, e de $92,81 \pm 40,22$ ms para $103,09 \pm 31,63$ ms no grupo placebo, com $P=0,047$.

Além disso, observou-se um aumento estatisticamente significativo na média do SDNNI, de $43,40 \pm 18,27$ ms para $50,29 \pm 18,26$ ms no grupo ivabradina e de $42,65 \pm 23,00$ ms para $50,60 \pm 19,74$ ms no grupo placebo, com $P<0,001$.

Contrastando com esses aumentos, houve uma diminuição significativa na média da FC mínima, de $57,18 \pm 11,35$ bpm para $53,80 \pm 5,98$ bpm no grupo ivabradina e de $61,21 \pm 13,23$ bpm para $55,67 \pm 8,85$ bpm no grupo placebo, também com significância estatística ($P<0,001$), porém sem diferença entre os grupos ($P=0,116$).

Os resultados obtidos demonstraram uma diferença estatisticamente significativa na FC média entre os dois grupos, tanto no início quanto após seis meses. No tempo 0, a FC média do grupo ivabradina foi de $85,61 \pm 13,91$ bpm, em comparação com $94,33 \pm 21,96$ bpm no grupo placebo. Aos seis meses, a FC média era de $82,09 \pm 15,08$ bpm no grupo ivabradina, enquanto o grupo placebo apresentou uma média de $88,48 \pm 22,09$ bpm, $P=0,017$.

Por outro lado, a variação da FC média dentro de cada grupo, comparando os dados no início do estudo com os registrados após seis meses, não revelou diferença estatisticamente significativa ($P=0,068$).

Tabela 17 - Parâmetros do *Holter* 24h

Variável	Ivabradina	Placebo	P
	(n=51)	(n=56)	
SDNN (ms)			0,648 ^f
0	108,88 ± 32,17	103,60 ± 44,76	0,633 ^h
12 meses	119,38 ± 34,43	118,23 ± 36,08	0,633 ^h 0,007 ⁱ
SDANN (ms)			0,700 ^f
0	97,05 ± 30,34	92,81 ± 40,22	0,668 ^h
12 meses	104,02 ± 32,66	103,09 ± 31,63	0,668 ^h 0,047 ⁱ
SDNNI (ms)			0,785 ^f
0	43,40 ± 18,27	42,65 ± 23,00	0,955 ^h
12 meses	50,29 ± 18,26	50,60 ± 19,74	0,955 ^h <0,001 ⁱ
RMSSD (ms)			0,788 ^f
0	26,57 ± 16,97	27,72 ± 22,74	0,864 ^h
12 meses	27,81 ± 19,35	27,95 ± 17,75	0,864 ^h 0,694 ⁱ
pNN50 (%)			0,969 ^f
0	6,17 ± 7,39	6,56 ± 9,91	0,802 ^h
12 meses	6,43 ± 9,30	6,90 ± 9,03	0,802 ^h 0,753 ⁱ
FC mínima (bpm)			0,359 ^f
0	57,18 ± 11,35	61,21 ± 13,23	0,116 ^h
6 meses	53,80 ± 5,98	55,67 ± 8,85	0,116 ^h <0,001 ⁱ
FC máxima (bpm)			0,901 ^f
0	135,48 ± 20,01	135,76 ± 21,79	0,894 ^h
6 meses	133,20 ± 20,16	134,00 ± 22,24	0,894 ^h 0,327 ⁱ
FC média (bpm)			0,646 ^f
0	85,61 ± 13,91	94,33 ± 21,96	0,017 ^h
6 meses	82,09 ± 15,08	88,48 ± 22,09	0,017 ^h 0,068 ⁱ

Análise de variância para medidas repetidas f: interação grupo x tempo, h: comparação entre grupos, i: comparação com o momento basal (0).

SDNN: *standard deviation of NN intervals*, ms: milissegundos, SDANN: *standard deviation of the average NN intervals*, SDNNI: *standard deviation of the average of NN intervals*, RMSSD: *root mean square of successive differences*, pNN50: porcentagem de diferenças entre intervalos cardíacos normais consecutivos (*NN intervals*), FC: frequência cardíaca, bpm: batimentos por minuto.

6 DISCUSSÃO

O estudo clínico IPAC *trial* é o primeiro estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego para avaliar o uso da ivabradina para a prevenção da disfunção cardiovascular relacionada ao tratamento com ANT. Este estudo incluiu pacientes com diagnóstico de linfoma ou sarcoma, submetidos a elevadas doses de ANT, e caracterizou-se pela baixa prevalência de comorbidades cardiovasculares e fatores de risco para cardiotoxicidade. Aproximadamente 53% dos pacientes apresentaram uma redução relativa no GLS do VE no ecocardiograma. No entanto, essa alteração no GLS não mostrou relação com o uso de ivabradina. Por outro lado, uma menor porcentagem de pacientes em uso de ivabradina apresentou aumento nos níveis séricos de TnC T de alta sensibilidade, resultado que se assemelha aos achados de estudos anteriores envolvendo o carvedilol¹¹⁰.

Embora estudos prévios, como o CECCY, tenham demonstrado a capacidade do carvedilol em diminuir a liberação de troponina cardíaca em pacientes com câncer de mama tratados com ANT no 4º mês de tratamento, não houve impacto significativo na FEVE ou na prevenção de eventos cardiovasculares clínicos⁴⁹. No que concerne à ivabradina, seu mecanismo de ação na atenuação dos níveis de troponina não é totalmente compreendido, mas se postula que suas propriedades antioxidantes e de proteção contra radicais livres possam conferir benefícios¹¹¹.

O aumento menos acentuado nos níveis de TnC em pacientes submetidos a tratamentos com doses elevadas de ANTs sugere melhora no prognóstico desses pacientes. Níveis elevados de troponina cardíaca estão associados a uma redução subsequente na FEVE e ao aumento do risco de eventos cardíacos. Portanto, a atenuação dos níveis desse biomarcador pode representar uma menor propensão a desenvolver complicações cardíacas em pacientes submetidos a tratamento com ANT^{112,113}.

No entanto, o vínculo entre os níveis de troponina e a redução da FEVE é mais comumente observado em DAC não sendo tão evidente em casos de lesão miocárdica difusa ou outras causas de liberação de troponina cardíaca não relacionadas à isquemia miocárdica¹¹⁴.

A liberação de troponina cardíaca pode resultar de dano cardíaco crônico sem necrose miocárdica aguda. Assim, a discordância entre as elevações de TnC e a não influência no GLS e na FEVE não é bem estabelecida. A elevação da TnC neste estudo foi relativamente discreta, o que sugere que a administração de QTx com ANT em doses elevadas pode causar algum grau de lesão miocárdica. No entanto, essa lesão pode não ser significativa o bastante para impactar a função do músculo cardíaco.

Em um estudo recente prospectivo incluindo 4.240 pacientes com DAC estável, TnC ultrasensível acima de 10 ng/L foi marcador de risco de morte e de infarto independente de outros fatores de risco e da gravidade da DAC¹¹⁵.

A liberação de troponina cardíaca em pacientes sem síndrome coronária aguda pode ser decorrente de microinfartos miocárdicos, morte de miócitos programada ou não programada, pressão de distensão ventricular elevada ou alteração de pós-carga. Estes mecanismos poderiam levar a disfunção miocárdica, aumento do volume intersticial e IC. Esta poderia ser a via final levando a aumento da mortalidade em pacientes com elevação da troponina nesta população¹¹⁵.

O estudo inicial de Cardinale *et al.*⁶¹, descreveram a disfunção ventricular esquerda induzida por ANT em uma população de pacientes com linfoma, leucemia, mieloma múltiplo e câncer de mama, com dose média de 335 mg/m² de doxorubicina. Foi observado que em 12 meses, os pacientes do grupo placebo apresentaram queda da FEVE de 62,8% para 48,3%. Por outro lado, os pacientes que receberam enalapril durante a QTx, não apresentaram queda da FEVE e não apresentaram complicações clínicas. A queda da FEVE foi muito mais acentuada e persistente nos pacientes que apresentaram elevação da troponina cardíaca ao longo do tratamento. Os autores relatam que 76% dos pacientes tinham recebido previamente ANT, portanto, configuravam alto risco para disfunção cardiovascular.

A disfunção cardiovascular relacionada ao uso do trastuzumabe foi bem descrita em um estudo de Cardinale *et al.*, que demonstrou em 17% de pacientes previamente expostos a ANT, portadores de câncer de mama, queda da FEVE, e confirmou que esse achado era mais frequente em pacientes com troponina cardíaca elevada¹¹².

Após os estudos acima, 13 ensaios clínicos foram publicados analisando a eficácia dos BB (seis estudos), dos IECA/BRA (cinco estudos), atorvastatina (quatro estudos) e antagonistas da aldosterona (dois estudos) na prevenção da disfunção cardiovascular relacionada às antraciclinas. A maioria dos estudos com poder amostral adequado não demonstrou alta prevalência de disfunção cardiovascular nem tampouco benefício das intervenções farmacológicas^{48-51,53,54,66,71,72,74-76}.

Estudos anteriores com doses menores de ANT como o estudo PRADA e o estudo CECCY não demonstraram o efeito protetor do succinato de metoprolol e do carvedilol na prevenção primária da cardiotoxicidade. Estes estudos mostraram uma redução absoluta numericamente modesta na FEVE em ambos os estudos, no

PRADA houve queda de 1,8% no grupo placebo e de 1,6% no grupo metoprolol e no CECCY houve queda de 1,3% no grupo placebo e de 0,9% no grupo carvedilol^{49,53}.

Ressalta-se que os estudos anteriores de Cardinale *et al.*^{61,112} referiam-se a pacientes de alto risco para DCRTC, pois eram pacientes previamente expostos a altas doses de ANT. Nos demais estudos, com exposição primária à ANT, com doses variando de 240 mg/m² a 400 mg/m², a incidência de disfunção cardiovascular diagnosticada por queda da FEVE e/ou por complicações clínicas é baixa, com taxas inferiores a 15%. Portanto, a maioria dos estudos não tem poder amostral suficiente para confirmar o benefício ou não das intervenções.

Neste estudo, notou-se um aumento na prevalência de disfunção diastólica ao longo de um ano de acompanhamento em ambos os grupos de pacientes, indicando que a ivabradina não teve impacto na melhora desse parâmetro. A relevância desse achado é ampliada pela evidência de que, em muitos casos, a disfunção diastólica precede e pode prenunciar o desenvolvimento de disfunção sistólica associada à cardiotoxicidade^{116,117}. Assim, a disfunção diastólica emerge como um marcador potencial para identificar pacientes em risco de complicações futuras. Com base nesse entendimento, sugere-se que um acompanhamento de longo prazo desses pacientes seja essencial para monitorar o surgimento de disfunção sistólica.

O objetivo do IPAC *trial* foi investigar o possível efeito protetor da ivabradina na atenuação da queda do GLS em pacientes expostos primariamente a altas doses de ANT. Observou-se que a redução relativa do GLS foi prevalente após o sexto mês de tratamento, afetando 53,6% dos pacientes até o 12º mês. Contudo, contrariando a hipótese inicial do presente estudo, a ivabradina não demonstrou prevenir essa redução. Esperava-se que, devido ao mecanismo de ação da ivabradina — que reduz a FC e, por conseguinte, o consumo de energia do miocárdio —, os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e anti-apoptóticos do fármaco mitigassem os efeitos cardiotoxícos das ANTs. Essa expectativa baseava-se na premissa de que a modulação da FC poderia traduzir-se em uma preservação do GLS. No entanto, essa correlação não se confirmou nos resultados do estudo.

Em estudo piloto publicado em 2022 com pacientes portadores de ICFEp com FC maior ou igual a 75 bpm, a ivabradina não alterou a função diastólica nem os níveis de BNP, porém melhorou significativamente os valores do GLS¹¹⁸.

Estudos anteriores já estabeleceram uma relação entre GLS e a FC. Peverill *et al.*¹¹⁹ identificaram uma relação inversa e independente entre o GLS e a FC em

pacientes com ICFEp, e Kraigher-Krainer *et al.*¹²⁰ demonstraram que os piores valores de GLS tinham associação direta com FC mais elevadas em pacientes com FEVE preservada. De forma complementar, Kraigher-Krainer *et al.*¹²⁰ observaram que valores mais baixos de GLS estavam diretamente associados a uma FC mais alta em pacientes com FEVE preservada. Essas descobertas forneceram a base para a seleção do desfecho primário no IPAC *trial*, que foi influenciada pela hipótese de que a ivabradina, através de seu efeito redutor na FC, poderia beneficiar o GLS.

Ao longo de 12 meses, observou-se uma diminuição significativa da FC nos pacientes submetidos ao tratamento com ANT. No entanto, não se registrou uma redução adicional da FC atribuível ao uso de ivabradina. Uma explicação para essa falta de potencialização pode residir na administração de uma dose fixa de ivabradina de 5 mg a cada 12 horas, sem ajuste para doses superiores. Adicionalmente, deve-se considerar a possibilidade de interações medicamentosas: muitos pacientes com câncer recebem fármacos que atuam como inibidores ou indutores do CYP3A4, os quais podem influenciar o metabolismo e a farmacocinética da ivabradina de maneira significativa. Essas interações, ainda não completamente elucidadas, podem ter impedido um efeito mais pronunciado da ivabradina sobre a FC.

No estudo BEAUTIFUL, publicado em 2008, a ivabradina não resultou em redução de morte ou hospitalização em uma população com DAC estável e com FEVE < 40%. No entanto, uma análise de subgrupo revelou que, nos pacientes com uma FC basal superior a 70 bpm, houve uma diminuição significativa nas internações por infarto e na necessidade de revascularização⁹¹. Similarmente, o estudo SHIFT, publicado em 2010, observou que em 6.558 pacientes com IC e FEVE abaixo de 35%, o tratamento com ivabradina, em doses ajustáveis até 7,5 mg a cada 12 horas, foi capaz de reduzir a FC e, conseqüentemente, a incidência de hospitalizações e morte relacionadas à IC⁸⁰.

Esses dois estudos indicam que a ivabradina pode ser eficaz em pacientes com disfunção ventricular estabelecida, sugerindo que a modulação da FC é benéfica nesse contexto clínico. No entanto, no IPAC *trial*, a ivabradina não mostrou eficácia no contexto preventivo. Uma explicação para essa discrepância pode ser que, em pacientes com câncer, uma FC elevada não desempenha um papel danoso, mas sim atua como um biomarcador da própria neoplasia. Uma FC mais alta em pacientes oncológicos tem sido associada a um prognóstico desfavorável, possivelmente devido a sua relação com a disfunção endotelial, a inflamação sistêmica e a disfunção

autonômica. Assim, a eficácia da ivabradina pode ser limitada no cenário da prevenção, onde a FC elevada tem implicações prognósticas distintas e não é apenas um alvo terapêutico isolado¹²⁰⁻¹²².

A disfunção autonômica (DA), caracterizada pela desregulação dos sistemas nervosos parassimpático e simpático, ocorre com mais frequência em pacientes com câncer e em sobreviventes de câncer do que em indivíduos saudáveis¹²³. Esta condição pode manifestar-se de várias formas, incluindo um aumento da FC em repouso, uma diminuição na variabilidade da FC e uma recuperação anormal da FC após o término do exercício. Estudos específicos apontam que a DA é particularmente prevalente em pacientes com malignidades hematológicas, onde se observa frequentemente hipotensão ortostática, taquicardia sinusal inapropriada e a síndrome de taquicardia ortostática postural¹²⁴.

A disfunção autonômica em pacientes com câncer pode ser influenciada por vários fatores relacionados ao tratamento da doença. Estes incluem a própria terapia contra o câncer, bem como fatores como estresse psicológico, distúrbios do sono, alterações no peso corporal e a perda de aptidão cardiometabólica¹²⁵. Além disso, tratamentos específicos como ANT, taxanos, alcaloides da vinca, agentes à base de platina e radioterapia de cabeça e pescoço foram associados ao desenvolvimento de DA¹²⁶.

A presença de uma recuperação anormal da FC após o exercício tem sido associada a uma redução na capacidade de exercício e a um aumento da mortalidade em sobreviventes de linfoma de Hodgkin que receberam radiação mediastinal¹²⁷. Da mesma forma, em sobreviventes de transplante de medula óssea, observou-se que a diminuição da variabilidade da FC está relacionada a sintomas como fadiga e diminuição da capacidade funcional, além de estar associada a um aumento na mortalidade¹²⁸.

Postula-se que a DA contribua para o desenvolvimento de DCV em sobreviventes de câncer, pois pode induzir inflamação e disfunção endotelial¹²⁹. Em um modelo de cardiotoxicidade induzida por doxorubicina em ratos, observou-se que a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca precedeu o desenvolvimento da cardiomiopatia¹³⁰. Adicionalmente, agentes como fulerenol e dexrazoxano, conhecidos por prevenir a cardiotoxicidade associada às ANTs, mostraram-se eficazes na atenuação da DA^{130,131}. Estes resultados sublinham a importância da DA como um fator de risco potencial para complicações cardíacas em pacientes com câncer.

A ivabradina tem mostrado potencial como alternativa eficaz em pacientes com taquicardia ortostática sintomática, especialmente naqueles que não respondem ou são intolerantes aos BB. Um estudo sobre a ivabradina em pacientes com síndrome de taquicardia ortostática postural hiperadrenérgica revelou que o medicamento não apenas reduziu a FC, mas também melhorou a qualidade de vida dos pacientes e mostrou uma forte tendência a diminuir os níveis de norepinefrina quando estavam em pé¹³².

Neste contexto, o uso da ivabradina poderia ser considerado uma abordagem viável para tratar a taquicardia sinusal em pacientes com câncer, com a vantagem de não induzir hipotensão ou disfunção ventricular sistólica. No entanto, no IPAC *trial*, embora a ivabradina tenha sido bem tolerada, ela não demonstrou eficácia na prevenção da redução relativa do GLS, na queda da FEVE, nem na prevenção de complicações clínicas. Os pacientes receberam uma dose fixa de 5 mg de ivabradina duas vezes ao dia, sem aumento para 7,5 mg, como foi feito em estudos anteriores. Esse regime de dosagem fixa pode ter contribuído para a ausência de benefícios observados, especialmente considerando que a FC dos pacientes diminuiu e a variabilidade da FC aumentou ao longo dos 12 meses de acompanhamento, sem diferenças significantes entre os grupos de ivabradina e placebo.

Em 2023, Neilan *et al.*⁷³ publicaram o STOP-CA *trial*, que avaliou em pacientes portadores de linfoma a eficácia da atorvastatina em prevenir a queda da FEVE. Em 12 meses, a queda da FEVE $\geq 10\%$ para valores de FEVE $< 55\%$ ocorreu em 22% dos pacientes do grupo placebo, e em 9% dos pacientes do grupo tratado com atorvastatina. Possivelmente, o efeito protetor deve-se a seu mecanismo anti-inflamatório, antiestresse oxidativo e anti-apoptótico, já provado *in vitro*.

No presente estudo, constatou-se que o tratamento com ivabradina não resultou em uma redução significativa nem na FEVE nem no GLS. No entanto, um achado relevante foi a menor liberação de troponina cardíaca observada nos pacientes que receberam ivabradina. Este resultado sugere que, apesar de a ivabradina poder contribuir para a redução da lesão miocárdica, conforme indicado pelos níveis mais baixos de TnC, seu efeito na prevenção da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em pacientes com câncer parece ser limitado. Assim, os resultados destacam uma potencial limitação da ivabradina no âmbito específico da cardioproteção em pacientes oncológicos.

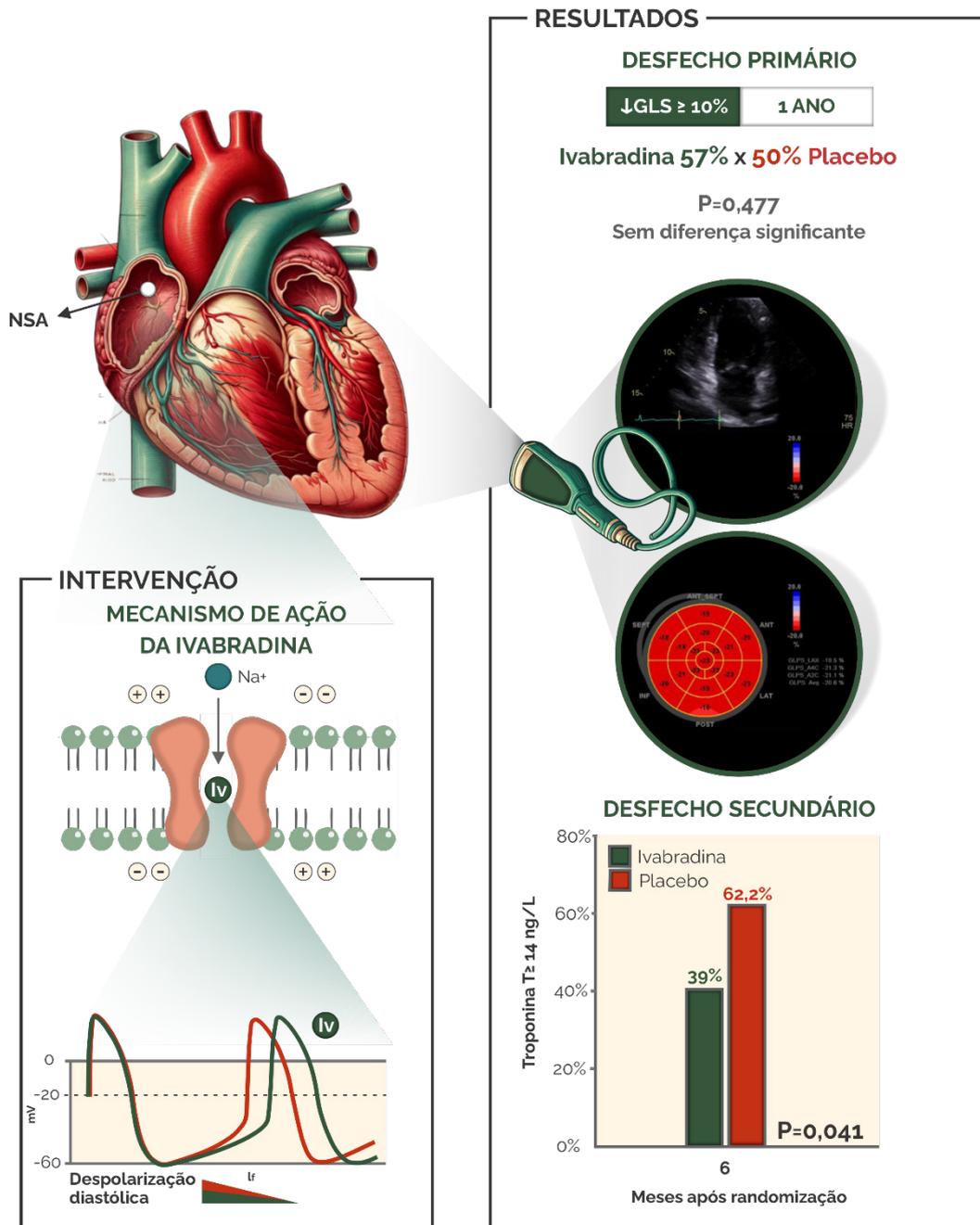
O IPAC *trial* tem limitações. Primeiro, o ensaio clínico foi conduzido em um único centro, sendo um hospital de referência para o tratamento do câncer. No

entanto, a amostra é representativa de pacientes com linfoma e sarcoma, destacando-se por ser o primeiro estudo clínico a avaliar a eficácia da ivabradina na prevenção de cardiotoxicidade. Um segundo ponto de atenção é a administração de uma dose fixa de ivabradina (10 mg/dia), que não resultou em redução significativa da FC nos pacientes.

Em terceiro lugar, a análise clínica do estudo concentrou-se em um seguimento de até 12 meses. É importante considerar que diferenças significantes entre os grupos podem emergir em um período de acompanhamento mais longo, não sendo possível descartar tais diferenças com base no período observado. Em quarto lugar, ressalta-se a ausência de análise da função cardiovascular por meio de RMC. A falta dessa avaliação pode ter influenciado os resultados, visto que a variabilidade metodológica do ecocardiograma e diferenças entre os operadores podem ter contribuído para a ausência de diferenças notáveis entre os grupos. Dessa forma, torna-se evidente a necessidade de mais pesquisas para elucidar porque a ivabradina não foi efetiva em preservar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a deformação longitudinal global, apesar de ter demonstrado potencial em reduzir a lesão miocárdica.

A Figura 8 mostra a representação gráfica, destacando o mecanismo de ação da ivabradina e os resultados-chave do estudo.

Figura 8 - Resumo visual dos dados mais relevantes



No lado esquerdo, há uma representação esquemática da ação da ivabradina em nível celular. Esta parte da figura ilustra a inibição da corrente I_f pela ivabradina, um componente chave na regulação do ritmo cardíaco, e como essa inibição afeta o potencial de ação do coração, especificamente durante a fase de despolarização diastólica. O diagrama mostra a ivabradina atuando em canais iônicos na membrana celular, implicando uma redução da frequência cardíaca por modulação da fase de despolarização.

No lado direito, a figura exibe os resultados do estudo, divididos em dois segmentos. O segmento superior destaca o desfecho primário, comparando a porcentagem de pacientes tratados com ivabradina que tiveram uma redução relativa no GLS após um ano, em comparação com o placebo. O segmento inferior mostra um dos desfechos secundários, focando no percentual de pacientes que apresentaram elevação nos níveis de troponina cardíaca $T \geq 14 \text{ ng/L}$ 6 meses após randomização, comparando ivabradina com placebo, indicando uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

7 CONCLUSÕES

No primeiro estudo clínico duplo-cego, randomizado, que avaliou o efeito da ivabradina em pacientes com linfoma ou sarcoma submetidos a tratamento com antraciclina, foram observados os seguintes desfechos:

- A ivabradina não preveniu a queda relativa do GLS em 12 meses de seguimento.
- A ivabradina não reduziu a incidência de complicações clínicas em 12 meses.
- Ao final de seis meses de acompanhamento, uma proporção significativamente menor de pacientes apresentou níveis de troponina cardíaca T igual ou superior a 14 ng/L no grupo ivabradina, em comparação ao grupo placebo.
- Os biomarcadores NT-proBNP e troponina T ultrasensível apresentaram comportamento semelhante entre os grupos em 3, 6 e em 12 meses.
- A ivabradina não preveniu a ocorrência de disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em 12 meses.
- A ivabradina não resultou em eventos adversos clinicamente significantes.
- A qualidade de vida dos pacientes melhorou ao longo do estudo de maneira semelhante entre os grupos.
- A frequência cardíaca dos pacientes reduziu-se durante o estudo, porém a ivabradina não foi superior ao placebo nesse feito.
- A ivabradina não modificou os parâmetros do *Holter* de 24 horas durante o estudo.
- A ivabradina não modificou a avaliação cardiopulmonar dos pacientes em 6 meses.
- A adesão ao tratamento foi alta, e semelhante entre os grupos.

Embora o tratamento com ivabradina em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia baseada em antraciclina não tenha demonstrado proteção efetiva contra a cardiotoxicidade, os resultados indicam um potencial promissor da ivabradina na redução da lesão miocárdica. Essa possibilidade merece ser explorada em futuros ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

1. Li Y, Cao GY, Jing WZ, Liu J, Liu M. Global trends and regional differences in incidence and mortality of cardiovascular disease, 1990-2019: findings from 2019 global burden of disease study. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(3):276-86.
2. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3673-80.
3. Xu J, Lin Y, Yang M, Zhang L. Statistics and pitfalls of trend analysis in cancer research: a review focused on statistical packages. *J Cancer.* 2020;11(10):2957-61.
4. Ewer MS, Von Hoff DD, Benjamin RS. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Clin.* 2011;7(3):363-72.
5. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart.* 2018;104(12):971-7.
6. Omland T, Heck SL, Gulati G. The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2022;4(1):19-37.
7. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, Parcharidis GE, Mikhailidis DP, Louridas GE. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol.* 2008;126(3):302-12.
8. Grassi G, Seravalle G, Vanoli J, Facchetti R, Spaziani D, Mancina G. Relationships between sympathetic markers and heart rate thresholds for cardiovascular risk in chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(1):59-67.
9. Monnet X, Ghaleh B, Colin P, de Curzon OP, Giudicelli JF, Berdeaux A. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299(3):1133-9.
10. Davis K, Dietrich E. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure. *Am Fam Physician.* 2016;93(8):682-4.
11. Al-Kuraishy HM, Issa HK, Al-Gareeb AI, El-Bouseary MM, Youssef A, Abdelaziz AS, et al. The role of ivabradine in doxorubicin-induced cardiotoxicity: exploring of underlying argument. *Inflammopharmacology.* 2022;30(6):2441-6.
12. Collaborators* GCRF. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2022;400(10352):563-91.
13. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenor IJM, Malta DC, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20Suppl 01(Suppl 01):116-28.
14. Vincent L, Leedy D, Masri SC, Cheng RK. Cardiovascular Disease and Cancer: Is There Increasing Overlap? *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):47.

15. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse Cardio-Oncology: Cancer Development in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e013754.
16. Koelwyn GJ, Aboumsallem JP, Moore KJ, de Boer RA. Reverse cardio-oncology: Exploring the effects of cardiovascular disease on cancer pathogenesis. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;163:1-8.
17. de Wit S, de Boer RA. From Studying Heart Disease and Cancer Simultaneously to Reverse Cardio-Oncology. *Circulation.* 2021;144(2):93-5.
18. Liang Z, He Y, Hu X. Cardio-Oncology: Mechanisms, Drug Combinations, and Reverse Cardio-Oncology. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10617.
19. Hajjar LA, Costa I, Lopes M, Hoff PMG, Diz M, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):1006-43.
20. Grupo de Estudos em Insuficiencia Cardiaca da Sociedade Brasileira de C, Sociedade Brasileira de Oncologia C, Instituto do Coracao - Faculdade de Medicina da Universidade de Sao P, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de Sao P, Kalil Filho R, Hajjar LA, et al. I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
21. Gent DG, Rebecca D. The 2022 European Society of Cardiology Cardio-oncology Guidelines in Focus. *Eur Cardiol.* 2023;18:e16.
22. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(3):324-31.
23. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(7):733-40.
24. Toro-Salazar OH, Ferranti J, Lorenzoni R, Walling S, Mazur W, Raman SV, et al. Feasibility of Echocardiographic Techniques to Detect Subclinical Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction among High-Dose Patients When Compared with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(2):119-31.
25. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93.
26. Mornos C, Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91(8):601-7.

27. Bansal M, Cho GY, Chan J, Leano R, Haluska BA, Marwick TH. Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1318-25.
28. Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R, Neilan TG, Moreno H, Jr., Simonson B, et al. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling. *Circulation.* 2013;128(11):1225-33.
29. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(10):e333-e465.
30. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(22):2263-70.
31. Fabiani I, Aimò A, Grigoratos C, Castiglione V, Gentile F, Saccaro LF, et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Fail Rev.* 2021;26(4):881-90.
32. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79.
33. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, Mone SM, Colan SD, Orav EJ, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):545-50.
34. Kassner N, Huse K, Martin HJ, Godtel-Armbrust U, Metzger A, Meineke I, et al. Carbonyl reductase 1 is a predominant doxorubicin reductase in the human liver. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(10):2113-20.
35. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18(11):1639-42.
36. Yeh ET, Chang HM. Oncocardiology-Past, Present, and Future: A Review. *JAMA Cardiol.* 2016;1(9):1066-72.
37. Nitiss KC, Nitiss JL. Twisting and ironing: doxorubicin cardiotoxicity by mitochondrial DNA damage. *Clin Cancer Res.* 2014;20(18):4737-9.

38. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000;102(10):1158-64.
39. Petrescu A, Voigt JU. Echocardiography with high frame rates in the clinical practice: Principles, applications and perspectives. *Herz*. 2023;48(5):339-51.
40. Ballester-Rodes M, Flotats A, Torrent-Guasp F, Carrio-Gasset I, Ballester-Alomar M, Carreras F, et al. The sequence of regional ventricular motion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:S139-44.
41. Quintana RA, Bui LP, Moudgil R, Palaskas N, Hassan S, Abe JI, et al. Speckle-Tracking Echocardiography in Cardio-Oncology and Beyond. *Tex Heart Inst J*. 2020;47(2):96-107.
42. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(2):133-48.
43. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185-91.
44. Gripp EA, Oliveira GE, Feijo LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(2):140-50.
45. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673-80.
46. 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;63(25 Pt A):2751-68.
47. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, Thavendiranathan P. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1007-18.
48. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81-9.
49. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, Jr., das Dores Cruz F, Goncalves Brandao SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90.

50. Davis MK, Villa D, Tsang TSM, Starovoytov A, Gelmon K, Virani SA. Effect of Eplerenone on Diastolic Function in Women Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy for Breast Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):295-8.
51. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010;85(11):894-6.
52. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80.
53. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): Extended Follow-Up of a 2x2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431-40.
54. Livi L, Barletta G, Martella F, Saieva C, Desideri I, Bacci C, et al. Cardioprotective Strategy for Patients With Nonmetastatic Breast Cancer Who Are Receiving an Anthracycline-Based Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(10):1544-9.
55. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha V, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):54-65.
56. Lewinter C, Nielsen TH, Edfors LR, Linde C, Bland JM, LeWinter M, et al. A systematic review and meta-analysis of beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors for preventing left ventricular dysfunction due to anthracyclines or trastuzumab in patients with breast cancer. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2562-9.
57. Xing M, Yan F, Yu S, Shen P. Efficacy and Cardiotoxicity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133569.
58. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2314-20.
59. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1318-32.
60. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):68-79.

61. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
62. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(3):440-9.
63. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
64. Weiss G, Loyevsky M, Gordeuk VR. Dexrazoxane (ICRF-187). *Gen Pharmacol*. 1999;32(1):155-8.
65. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane : a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs*. 2005;65(7):1005-24.
66. Henriksen PA, Hall P, MacPherson IR, Joshi SS, Singh T, Maclean M, et al. Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial of High-Sensitivity Cardiac Troponin I-Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity: The Cardiac CARE Trial. *Circulation*. 2023;148(21):1680-90.
67. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
68. Boutagy NE, Feher A, Pfau D, Liu Z, Guerrero NM, Freeburg LA, et al. Dual Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition With Sacubitril/Valsartan Attenuates Systolic Dysfunction in Experimental Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *JACC CardioOncol*. 2020;2(5):774-87.
69. Martin-Garcia A, Lopez-Fernandez T, Mitroi C, Chaparro-Munoz M, Moliner P, Martin-Garcia AC, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):763-7.
70. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Arguelles O, Amir E, et al. Statin Exposure and Risk of Heart Failure After Anthracycline- or Trastuzumab-Based Chemotherapy for Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(2):e018393.
71. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988-9.
72. Hundley WG, D'Agostino R, Jr., Crofts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment. *NEJM Evid*. 2022;1(9):10.1056/evidoa2200097.

73. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):528-36.
74. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(6):515-25.
75. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-62.
76. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-10.
77. Scicchitano P, Carbonara S, Ricci G, Mandurino C, Locorotondo M, Bulzis G, et al. HCN channels and heart rate. *Molecules*. 2012;17(4):4225-35.
78. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol*. 1994;112(1):37-42.
79. Postea O, Biel M. Exploring HCN channels as novel drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(12):903-14.
80. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
81. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39.
82. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017;23(8):628-51.
83. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):523.

84. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2507-15.
85. Ekman I, Chassany O, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2395-404.
86. Pei H, Miao W, Xie WZ, Wang W, Zhao D, Su GH, Zhao Z. Ivabradine Improves Cardiac Function and Increases Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure. *Int Heart J*. 2019;60(4):899-909.
87. Bouabdallaoui N, O'Meara E, Bernier V, Komajda M, Swedberg K, Tavazzi L, et al. Beneficial effects of ivabradine in patients with heart failure, low ejection fraction, and heart rate above 77 b.p.m. *ESC Heart Fail*. 2019;6(6):1199-207.
88. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1495-503.
89. Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the U.K. National Health Service perspective. *Heart*. 2014;100(13):1031-6.
90. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, Ivabradine Investigators G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003;107(6):817-23.
91. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, Investigators B. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16.
92. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, Investigators A. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):789-94.
93. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1091-9.
94. Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ*. 2016;188(3):E53-E63.
95. Jouven X, Escolano S, Celermajer D, Empana JP, Bingham A, Hermine O, et al. Heart rate and risk of cancer death in healthy men. *PLoS One*. 2011;6(8):e21310.

96. Dominguez-Rodriguez A, Blanco-Palacios G, Abreu-Gonzalez P. Increased heart rate and atherosclerosis: potential implications of ivabradine therapy. *World J Cardiol.* 2011;3(4):101-4.
97. El-Naggar AE, El-Gowilly SM, Sharabi FM. Possible Ameliorative Effect of Ivabradine on the Autonomic and Left Ventricular Dysfunction Induced by Doxorubicin in Male Rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;72(1):22-31.
98. Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale. *Spec Care Dentist.* 2009;29(4):147-8.
99. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer.* 1993;67(4):773-5.
100. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60.
101. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
102. Viegas Andrade M, Noronha K, Kind P, Maia AC, Miranda de Menezes R, De Barros Reis C, et al. Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. *Value Health Reg Issues.* 2013;2(3):405-12.
103. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(5):617-29.
104. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol.* 2007;18(2):376-80.
105. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1045-54.
106. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v116-25.
107. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.
108. Demetri GD. Real-World Evidence and Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Unbreakable Bond (ESMO Sarcoma and GIST Symposium 2020 Industry Satellite Symposium, Milan, February 4, 2020). *Oncology.* 2021;99 Suppl 1:1-2.

109. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309-25.
110. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective Effects of Carvedilol in Inhibiting Doxorubicin-induced Cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69(5):279-85.
111. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002661.
112. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910-6.
113. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
114. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-204.
115. Wereski R, Adamson P, Shek Daud NS, McDermott M, Taggart C, Bularga A, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin for Risk Assessment in Patients With Chronic Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(6):473-85.
116. Reuvekamp EJ, Bulten BF, Nieuwenhuis AA, Meekes MR, de Haan AF, Tol J, et al. Does diastolic dysfunction precede systolic dysfunction in trastuzumab-induced cardiotoxicity? Assessment with multigated radionuclide angiography (MUGA). *J Nucl Cardiol*. 2016;23(4):824-32.
117. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubreau M, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):845-54.
118. Tanaka H, Yamauchi Y, Imanishi J, Hatani Y, Odajima S, Okamoto H, et al. Effect of Ivabradine on Left Ventricular Diastolic Function of Patients With Preserved Ejection Fraction- Results of the IVA-PEF Study. *Circ Rep*. 2022;4(10):499-504.
119. Peverill RE, Cheng K, Cameron J, Donelan L, Mottram PM. Relationships of global longitudinal strain with s_v, long-axis systolic excursion, left ventricular length and heart rate. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235791.
120. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):447-56.

121. Anker MS, Frey MK, Goliash G, Bartko PE, Prausmuller S, Gisslinger H, et al. Increased resting heart rate and prognosis in treatment-naive unselected cancer patients: results from a prospective observational study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1230-8.
122. Hemu M, Chiang CJ, Bhatt PK, Ahmed A, Hein KZ, Mourad T, et al. Associations between sinus tachycardia and adverse cardiovascular outcomes and mortality in cancer patients. *J Thorac Dis.* 2021;13(8):4845-52.
123. Martin R, Delgado JM, Molto JM, Vicent JM, Manzanares R, Insa R, Matias-Guiu J. Cardiovascular reflexes in patients with malignant disease. *Ital J Neurol Sci.* 1992;13(2):125-9.
124. Noor B, Akhavan S, Leuchter M, Yang EH, Ajjola OA. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series. *Cardiooncology.* 2020;6:11.
125. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, Stein PK, Scott JM. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *Am Heart J.* 2015;170(2):231-41.
126. Coumbe BGT, Groarke JD. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Cancer. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(8):69.
127. Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J, Klein J, Moslehi JJ, Ng A, et al. Abnormal exercise response in long-term survivors of hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(6):573-83.
128. Deuring G, Kiss A, Halter JP, Passweg JR, Grossman P. Cardiac autonomic functioning is impaired among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation survivors: a controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(1):66-72.
129. Muhlfeld C, Das SK, Heinzl FR, Schmidt A, Post H, Schauer S, et al. Cancer induces cardiomyocyte remodeling and hypoinnervation in the left ventricle of the mouse heart. *PLoS One.* 2011;6(5):e20424.
130. Potocnik N, Perse M, Cerar A, Injac R, FINDERLE Z. Cardiac autonomic modulation induced by doxorubicin in a rodent model of colorectal cancer and the influence of fullereneol pretreatment. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181632.
131. Sun F, Shi J, Geng C. Dexrazoxane improves cardiac autonomic function in epirubicin-treated breast cancer patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(44):e5228.
132. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, Ormiston CK, Golshan S, Hsu JC. Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):861-71.
133. Takagi T. Staging classification of malignant lymphoma. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1998;25(10):1619-22.

ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



São Paulo, 22 de junho de 2017.

Registro: NP 769/15

Ref. Solicitação de execução de estudo: **Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado para avaliação de terapia farmacológica com ivabradina na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes portadores de linfoma candidatos a quimioterapia com antraciclina através de ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca, Holter, ergoespirometria e biomarcadores.**

Pesquisador Responsável: Prof. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar
Pesquisador Executante: Dra. Stéphanie Italo Rizk

CONSIDERAÇÕES

Trata-se de um estudo prospectivo com a finalidade de uma Pesquisa Científica Regular. O estudo visa estudar o efeito da ivabradina sobre o desfecho combinado de eventos cardiovasculares incluindo morte, infarto agudo do miocárdio, redução na FEVE > 10%, insuficiência cardíaca, taquicardia sinusal inapropriada, arritmias complexas em pacientes portadores de linfoma submetidos à quimioterapia com antraciclina. Os pacientes serão divididos aleatoriamente para receber placebo (grupo controle) ou para receber tratamento com ivabradina durante 12 meses.

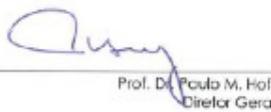
RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Antes do início das atividades relacionadas ao estudo:

- Apresentar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da **EMUSE** para execução no ICESP conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde;
- Enviar anualmente o status ou relatório do estudo. Projetos sem informações por mais de 1 ano serão cancelados automaticamente e impedirá a submissão de novos projetos pelos investigadores;
- Iniciar as atividades após o fornecimento de carta de aprovação da Agência de Fomento;
- Enviar resultados do projeto (publicações, defesa de tese, apresentação em congressos e outros);

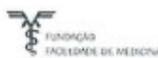
Informamos que sua solicitação foi **DEFERIDA**.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Paulo M. Hoff
Diretor Geral
ICESP

Versão 1.2 11 de julho de 2016



Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-000 - Tel. 11 3893.2000 - www.icesp.org.br

Anexo B - Aprovação do Núcleo de Pesquisa do ICESP

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado para avaliação de terapia farmacológica com ivabradina sobre a disfunção sistólica em pacientes com disfunção ventricular associada ao uso de quimioterápicos.

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 42559415.5.2002.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.834.820

Apresentação do Projeto:

Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado para avaliação de terapia farmacológica com ivabradina sobre a disfunção sistólica em pacientes com disfunção ventricular associada ao uso de quimioterápicos.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar o efeito da terapia farmacológica com ivabradina sobre o desfecho combinado de eventos cardiovasculares, incluindo: morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, redução na fração de ejeção de ventrículo esquerdo acima de 10%, insuficiência cardíaca sintomática, taquicardia sinusal inapropriada, arritmias ventriculares complexas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco Medio

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pacientes portadores de fração de ejeção abaixo de 50%, relacionada ao uso prévio de quimioterápicos, em tratamento otimizado para insuficiência cardíaca serão randomizados para

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.834.820

receber placebo (grupo controle) ou para receber tratamento com ivabradina durante 12 meses.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_551792.pdf	08/11/2016 11:58:32		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	08/11/2016 11:57:40	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	ANEXOII.pdf	08/11/2016 11:18:18	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	FAPESPTematico.pdf	03/11/2016 11:05:05	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	AprovacaoSirioLibanes.pdf	03/11/2016 10:53:26	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	ProjetoDetalhado.pdf	03/11/2016 10:51:20	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/11/2016 10:46:30	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Ivanradina Tratamento - Versão 2.docx	07/07/2015 11:32:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -Versão 2.docx	07/07/2015 11:31:35		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Ivanradina Tratamento - Destacadas.docx	01/06/2015 10:48:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Ivabradina Tratamento - incorporadas.docx	01/06/2015 10:48:20		Aceito
TCLE / Termos de	Termo de Consentimento Livre e	01/06/2015		Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.834.820

Assentimento / Justificativa de Ausência	Esclarecido - Incorporadas.docx	10:48:00		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - destacadas.docx	01/06/2015 10:47:38		Aceito
Outros	Prorrogação de Prazo.pdf	23/04/2015 16:28:30		Aceito
Outros	AVAP.pdf	05/03/2015 16:09:53		Aceito
Outros	Declarações HSL.pdf	05/03/2015 16:09:44		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE HSL _ Ivabradina e tratamento_ 2015.doc	05/03/2015 16:09:37		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO FINAL TRATAMENTO IVABRADINA HSL - ICESP - INCOR.doc	05/03/2015 16:09:27		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 23 de Novembro de 2016

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado para avaliação de terapia farmacológica com ivabradina na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes submetidos a quimioterapia com antraciclina.

2. PESQUISADOR : Ludhmila Abrahão Hajjar/ Stephanie Itala Rizk
CARGO/FUNÇÃO: Médica Coordenadora e Médica Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 103034/172953
UNIDADE DO HCFMUSP: ICESP - CARDIOLOGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 MESES

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar o efeito da medicação IVABRADINA sobre a insuficiência

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO**Octavio Frias de Oliveira****Secretaria de Estado da Saúde,****Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

cardíaca relacionada ao uso de quimioterápicos. A IVABRADINA é uma medicação já aprovada para o tratamento da insuficiência cardíaca. Entretanto, o presente estudo visa avaliar o efeito dessa da medicação IVABRADINA especificamente na população de pacientes com insuficiência cardíaca relacionada ao uso de quimioterápicos.”;

2 – Durante este protocolo de pesquisa o senhor (a) será sorteado para receber o medicamento IVABRADINA ou PLACEBO (comprimido inerte) durante 7 meses (1 comprimido a cada 12 horas). Será submetido à coleta de exames de sangue (no início do estudo e a cada 90 dias, durante 01 ano) para realização de dosagem de substâncias (troponina ultra-sensível, nt-proBNP, e biomarcadores) que nos fornecem informações sobre a possível lesão do coração pela medicação quimioterápica.

O (a) senhor(a) também realizará ecocardiograma, que é um ultra-som do coração, no início do estudo e a cada 90 dias durante 01 ano.

O (a) senhor(a) também realizará ergoespirometria, um exame que avalia a capacidade física, no início do estudo e estudo e após o término da quimioterapia.

O (a) senhor(a) também realizará Holter 24h, um exame que avalia os batimentos cardíacos durante 24horas, no início do estudo e após o término da quimioterapia.

Estes exames nos fornecem informações muito importantes sobre o funcionamento do seu coração

3 – O senhor (a) terá como desconfortos esperados pelo estudo: o uso da IVABRADINA pode acarretar o batimento lento do coração; estes efeitos serão minimizados porque o paciente será avaliado pelo médico cardiologista antes da introdução do medicamento e conforme necessidade; outro desconforto esperado é a punção da sua veia para coleta de exames de sangue; na realização do ecocardiograma o senhor permanecerá por tempo prolongado (30 minutos) em posição que poderá ser desconfortável (deitado do lado esquerdo). Na realização da ergoespirometria, o senhor usará uma máscara para respirar que pode causar certo desconforto, mas o senhor será treinado para utilizá-la de forma a minimizar o desconforto.

5 – Os seus benefícios de participar deste protocolo serão a avaliação detalhada da função do seu coração e a oportunidade de ter um acompanhamento contínuo com cardiologista da evolução da função do seu coração. Caso seja detectado durante o seguimento disfunção do coração o senhor será encaminhado para acompanhamento gratuito no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo no Ambulatório de Cardiologia.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO**Octavio Frias de Oliveira****Secretaria de Estado da Saúde,****Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

6 – Em qualquer etapa do estudo, o senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Profa. Ludhmila Abrahao Hajjar e assistente Dra. Stephanie Itala Rizk, que podem ser encontradas no endereço: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Av. Dr Arnaldo 251 - 10º andar, Telefone 3893-3267. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Dr Arnaldo 251 - 21º andar – tel: 3893-4401, e-mail: cep.fm@usp.br

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

08 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

09 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

11 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Anexo D - Fomento da Fundação de Amparo e Apoio à Pesquisa (FAPESP)

29/11/2021 16:04

SAGe - Sistema de Apoio a Gestão



Processo

Identificação do Processo

Número do Processo	2015/22814-5 - Projeto de Pesquisa - Temático
Situação	Em Execução
Grupo de Financiamento	Auxílio à Pesquisa
Linha de Fomento	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Temático - Fluxo Contínuo
Beneficiário	Carlos Eduardo Negrao
Responsável	Carlos Eduardo Negrao
Data Início	01/11/2016
Duração	72 mês(es)
Instituição de Pesquisa/Empresa	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo/INCOR/SSSP
Departamento	Cardiopneumologia
Data de Abertura	04/11/2015

Projeto - Identificação

Título em Português	
Câncer e Coração: Novos paradigmas de diagnóstico e tratamento	
Título em Inglês	
Cancer and Heart: New paradigms of diagnosis and treatment	
Classificação	
Grande Área	Ciências da Saúde
Área	Medicina
Sub-área	Outra Subárea Medicina
Especialidade	Cardiologia/Oncologia
Palavras-chave	cardiotoxicidade, caquexia, atividade nervosa simpática, Insuficiência cardíaca, câncer, atividade física,, sistema cardiovascular, biomarcadores,, tratamento e prevenção

Projeto - Instituições

Instituição de Pesquisa/Empresa Principal	
Nome	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo/INCOR/SSSP

APÊNDICES

Apêndice A - Escala de Karnofsky

%	Descrição
100%	Normal; sem queixas; sem evidência de doença.
90%	Capaz de realizar atividades normais; sintomas menores da doença.
80%	Capacidade normal com esforço; alguns sintomas ou sinais da doença.
70%	Cuida de si mesmo, mas é incapaz de realizar atividades normais ou de trabalho ativo.
60%	Requer ajuda ocasional, mas é capaz de cuidar da maioria das necessidades pessoais.
50%	Requer considerável assistência e frequentes cuidados médicos.
40%	Incapacitado; requer cuidados especiais e assistência.
30%	Severamente incapacitado; hospitalização é indicada, embora a morte não seja iminente.
20%	Muito doente; requer atenção ativa de apoio.
10%	Moribundo; fatalidades esperadas em 24 horas.
0%	Morte

Fonte: Friendlander, Ettinger⁹⁸

Apêndice B - Escala de ECOG

Nível	Descrição
0	Totalmente ativo, sem restrições.
1	Restrito na atividade física extenuante, mas ambulatorial e capaz de realizar trabalho leve.
2	Capaz de cuidar de si mesmo, mas incapaz de realizar qualquer trabalho; ambulatorial mais de 50% do tempo de vigília.
3	Capaz de cuidar apenas de si mesmo limitadamente; confinado a cama ou cadeira mais de 50% do tempo de vigília.
4	Completamente confinado a cama ou cadeira.
5	Morto.

Fonte: Sorensen *et al.*⁹⁹

Apêndice C - Questionário de qualidade de vida EQ-5D-3L

Dimensão	Nível
Mobilidade	(1) Não tenho problema em andar (2) Tenho alguns problemas em andar (3) Tenho de estar na cama
Cuidados pessoais	(1) Não tenho problema em cuidar de mim (2) Tenho alguns problemas a lavar-me ou vestir-me (3) Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a
Atividades habituais	(1) Não tenho problema em desempenhar as minhas atividades habituais (2) Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais (3) Sou incapaz de desempenhar minhas atividades habituais
Dor/Mal-estar	(1) Não tenho dores ou mal-estar (2) Tenho dores ou mal-estar moderados (3) Tenho dores ou mal-estar extremos
Ansiedade/Depressão	(1) Não estou ansioso/a ou deprimido/a (2) Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a (3) Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a

Fonte: Brooks¹⁰¹

Apêndice D - Estadiamento de Ann Arbor

Estágio	Descrição	Sufixo (Se Aplicável)
I	Doença localizada	A/B (sem/com sintomas sistêmicos)
II	Doença em vários locais em um lado do diafragma	
III	Doença linfáticas em ambos os lados do diafragma	A/B (sem/com sintomas sistêmicos)
IV	Doença extranodal disseminada	-
I-III	Acometimento de um sítio extranodal próximo a um sítio e nodal conhecido	E

Fonte: Takagi ¹³²

- A: indica ausência de sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso).
- B: indica presença de sintomas sistêmicos.
- E: indica envolvimento de um sítio extranodal próximo a um sítio nodal.