

Função Atrial em Pacientes com Câncer de Mama Após tratamento com Antraciclina

Atrial Function in Patients with Breast Cancer After Treatment with Anthracyclines

Yalin Tolga Yaylali,¹ Ahmet Saricopur,¹ Mustafa Yurtdas,² Hande Senol,³ Gamze Gokoz-Dogu⁴

Pamukkale University Faculty of Medicine, Cardiology Denizli;¹ Balikesir Sevgi Hospital;² Pamukkale University Dept of Biostatistics;³ Pamukkale University Medical Oncology⁴ – Turquia

Resumo

Fundamento: Atraso eletromecânico atrial (AEA) é utilizado para prever fibrilação atrial, medido pela ecocardiografia.

Objetivos: O propósito deste estudo era verificar o AEA e a função mecânica após quimioterapia com antraciclina.

Métodos: Cinquenta e três pacientes com câncer de mama (48 ± 8 anos) que receberam 240 mg/m^2 de adriamicina, 2400 mg/m^2 de ciclofosfamida, e 960 mg/m^2 de paclitaxel foram incluídas neste estudo retrospectivo, além de 42 indivíduos saudáveis (47 ± 9 anos). Medidas ecocardiográficas foram realizadas por aproximadamente 11 ± 7 meses (média de 9 meses) após tratamento com antraciclina.

Resultados: AEA esquerdo intra-atrial ($11,4 \pm 6,0$ vs. $8,1 \pm 4,9$, $p=0,008$) e AEA interarterial ($19,7 \pm 7,4$ vs. $14,7 \pm 6,5$, $p=0,001$) foram prolongados; Volume de esvaziamento passivo e fracionamento de AE diminuíram ($p=0,0001$ e $p=0,0001$); Volume de esvaziamento ativo e fracionamento de AE ($p=0,0001$ e $p=0,0001$); Tempo de aceleração mitral A ($0,8 \pm 0,2$ vs. $0,6 \pm 0,2$, $p=0,0001$) e de desaceleração de onda-E mitral ($201,2 \pm 35,6$ vs. $163,7 \pm 21,8$, $p=0,0001$) aumentarão; Razão mitral E/A ($1,0 \pm 0,3$ vs. $1,3 \pm 0,3$, $p=0,0001$) e mitral Em ($0,09 \pm 0,03$ vs. $0,11 \pm 0,03$, $p=0,001$) diminuirão; Razão mitral Am ($0,11 \pm 0,02$ vs. $0,09 \pm 0,02$, $p=0,0001$) e mitral E/Em ($8,8 \pm 3,2$ vs. $7,6 \pm 2,6$, $p=0,017$) aumentaram nos pacientes.

Conclusões: Em pacientes com câncer de mama após terapia com antraciclina: intervalos eletromecânicos intra-atriais esquerdos, intra-atriais foram prolongados. A função diastólica foi prejudicada. O relaxamento ventricular esquerdo foi prejudicado, e a condução elétrica atrial esquerda pode estar contribuindo para o desenvolvimento de arritmias atriais. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):411-419)

Palavras-chave: Função Atrial; Arritmias Cardíacas; Neoplasia da Mama Unilaterais; Antraciclina; Quimioterapia; Cardiotoxicidade.

Abstract

Background: Atrial electromechanical delay (EMD) is used to predict atrial fibrillation, measured by echocardiography.

Objectives: The aim of this study was to assess atrial EMD and mechanical function after anthracycline-containing chemotherapy.

Methods: Fifty-three patients with breast cancer (48 ± 8 years old) who received 240 mg/m^2 of Adriamycin, 2400 mg/m^2 of cyclophosphamide, and 960 mg/m^2 of paclitaxel were included in this retrospective study, as were 42 healthy subjects (47 ± 9 years old). Echocardiographic measurements were performed 11 ± 7 months (median 9 months) after treatment with anthracyclines.

Results: Left intra-atrial EMD (11.4 ± 6.0 vs. 8.1 ± 4.9 , $p=0.008$) and inter-atrial EMD (19.7 ± 7.4 vs. 14.7 ± 6.5 , $p=0.001$) were prolonged; LA passive emptying volume and fraction were decreased ($p=0.0001$ and $p=0.0001$); LA active emptying volume and fraction were increased ($p=0.0001$ and $p=0.0001$); Mitral A velocity (0.8 ± 0.2 vs. 0.6 ± 0.2 , $p=0.0001$) and mitral E-wave deceleration time (201.2 ± 35.6 vs. 163.7 ± 21.8 , $p=0.0001$) were increased; Mitral E/A ratio (1.0 ± 0.3 vs. 1.3 ± 0.3 , $p=0.0001$) and mitral Em (0.09 ± 0.03 vs. 0.11 ± 0.03 , $p=0.001$) were decreased; Mitral Am (0.11 ± 0.02 vs. 0.09 ± 0.02 , $p=0.0001$) and mitral E/Em ratio (8.8 ± 3.2 vs. 7.6 ± 2.6 , $p=0.017$) were increased in the patients.

Conclusions: In patients with breast cancer after anthracycline therapy: Left intra-atrial, inter-atrial electromechanical intervals were prolonged. Diastolic function was impaired. Impaired left ventricular relaxation and left atrial electrical conduction could be contributing to the development of atrial arrhythmias. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(5):411-419)

Keywords: Atrial Function; Arrhythmias, Cardiac; Unilateral Breast Neoplasms; Anthracyclines; Drug Therapy; Cardiotoxicity.

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

Correspondência: Yalin Tolga Yaylali •

Universidade Pamukkale, Departamento de Cardiologia. Çamlaralti Mah. Fakülte Cad. No13 Kinikli. Postal Code 20070, Denizli – Turquia

E-mail: yaylalimd@gmail.com

Artigo recebido em 11/01/16; revisado em 22/07/16; aceito em 29/07/16.

DOI: 10.5935/abc.20160146

Introdução

As antraciclina (AC), que são um componente chave de muitos esquemas de quimioterapia, são, claramente, os agentes quimioterápicos mais cardiotoxicos, produzindo disfunções e arritmias ventriculares esquerdas.¹ As anormalidades do sistema de condução atrial exercem um papel importante na gênese de arritmias atriais reentrantes. O volume e função mecânica do átrio esquerdo (AE) foram recentemente identificados como possíveis indicadores de disfunções e arritmias cardíacas.^{2,3} Os atrasos eletromecânicos intra- e inter-atriais são características eletrofisiológicas bem conhecidas do átrio propenso a fibrilação.⁴ A ecocardiografia é uma técnica sensível e reproduzível para a avaliação de características atriais mecânicas e eletromecânicas.^{5,6} Foi observado que o atraso atrial eletromecânico foi prolongado em pacientes com fibrilação atrial paroxística não reumática, obesidade, hipertireoidismo e doença celíaca.⁷⁻¹⁰ A fisiopatologia e preditores de arritmias após o tratamento com AC são mal definidas. A hipótese do presente estudo é que as características atriais mecânicas e eletromecânicas podem ser afetadas em pacientes tratados com AC. Portanto, buscamos avaliar as características atriais mecânicas e eletromecânicas em pacientes após a administração de quimioterapia com antraciclina e compará-las com controles saudáveis para então avaliar sua relação com parâmetros de função ventricular esquerda sobre ecocardiografia.

Métodos

População do estudo

A concepção do estudo foi retrospectiva. Cinquenta e três mulheres com câncer de mama foram selecionadas a partir de pacientes consecutivas que receberam 240 mg/m² de adriamicina, 2400 mg/m² de ciclofosfamida, e 960 mg/m² de paclitaxel na nossa instituição entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2013. Uma análise de poder foi realizada antes do estudo. Conformemente, quando um estudo de referência foi considerado, 28 indivíduos (14 em cada grupo) tiveram resultado em 95% de confiança e 90% de poder. Incluímos 95 indivíduos (53 pacientes e 42 controles) no estudo em questão. A análise de poder mostrou que nossos resultados, quando examinados para valores inter-atriais de AEA, atingiram 95% de confiança e 94% de poder. Estas mulheres passaram por um exame ecocardiográfico extensivo antes do tratamento, o que mostrou funções sistólicas e diastólicas verdadeiramente normais de VE. O grupo de controle, composto por 42 funcionárias do escritório do sexo feminino, saudáveis, pareadas por idade e sexo. Os critérios para exclusão foram doença cardíaca isquêmica, doença cardíaca valvular moderada a severa, insuficiência cardíaca, hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, disfunção sistólica e/ou diastólica, fibrilação atrial, bloqueio de ramo, anormalidades de condução atrioventricular no eletrocardiograma, insuficiência renal crônica ou aguda, doença do tecido colágeno, disfunção da tireoide, desequilíbrio eletrolítico, doença pulmonar, anemia, doença hepática crônica,

histórico prévia de radioterapia, expectativa de vida < 1 ano, e imagem ecocardiográfica insuficiente. Nenhuma participante estava tomando quaisquer antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina, e antipsicóticos. A frequência cardíaca, a pressão sanguínea e bioquímica de rotina foram medidas em todas as participantes. Um teste de tolerância a exercícios foi realizado em todas as participantes, para excluir portadoras de doença cardíaca isquêmica. Um total de 750 mulheres com câncer de mama foi examinado, para verificar sua elegibilidade para nosso estudo.

O Comitê de Revisão de Ética Médica da instituição aprovou o protocolo do estudo (número de registro: 60116787-020/7763, data de emissão: 06/02/2014). Foi obtido o consentimento informado de todas as participantes. O protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki de 1975.

Ecocardiografia transtorácica

Exames ecocardiográficos foram realizados utilizando um dispositivo de ecocardiografia Vivid-7, com uma sonda de 2,5-4 MHz (GE VingmedUltrasound, Horten, Noruega). Todas as participantes foram examinadas na posição de decúbito lateral esquerdo no modo 2-D, Doppler pulsado e fluxo a cores, e ecocardiografia Doppler tecidual. O registro contínuo do eletrocardiograma foi realizado durante o exame. A fração de ejeção do VE foi obtida através de visualizações apicais de duas ou quatro câmaras através do método de Simpson modificado. De modo a obter velocidades máximas de enchimento, o volume de amostragem de Doppler pulsado foi posicionado entre as pontas dos folhetos da válvula mitral do apical de quatro câmaras. Os perfis de velocidades de velocidade miocárdica dos anéis mitrais laterais e septais foram obtidos. As medições Doppler teciduais foram obtidas através do posicionamento do volume de amostragem na junção do anel mitral e do septo, e parede lateral. Todas as medições foram registradas como uma média de 3 ciclos cardíacos. Os volumes atriais esquerdos (VAE) foram obtidos a partir de apical de quatro câmaras através do método de discos e indexados para área de superfície corporal (ASC). As medições de VAE foram realizadas na abertura da válvula mitral (máxima, Vmax), início da sístole auricular (onda P no eletrocardiograma, Vp) e o fechamento da válvula mitral (mínima, Vmin) (Figura 1 A-C). Os seguintes parâmetros de função de esvaziamento AE foram calculados: volume de esvaziamento passivo de AE = Vmax-Vp, fração de esvaziamento passivo de AE = (Vmax-Vp)/Vmax, volume de esvaziamento ativo de AE = Vp-Vmin, fração de esvaziamento ativo de AE = (Vp-Vmin)/Vp.¹⁰ Todos os volumes foram indexados a ASC e expressos em ml/m². O acoplamento eletromecânico atrial (PA) foi definido como o intervalo de tempo a partir do início da onda P no eletrocardiograma de superfície até o início da onda diastólica tardia (onda Am). O PA foi obtido a partir do anel mitral lateral (PA lateral), anel mitral septal (PA do septo) e anel tricúspide ventricular direito (PA tricúspide) (Figura 2 A-C). Os valores foram calculados como média ao longo de 3 batimentos

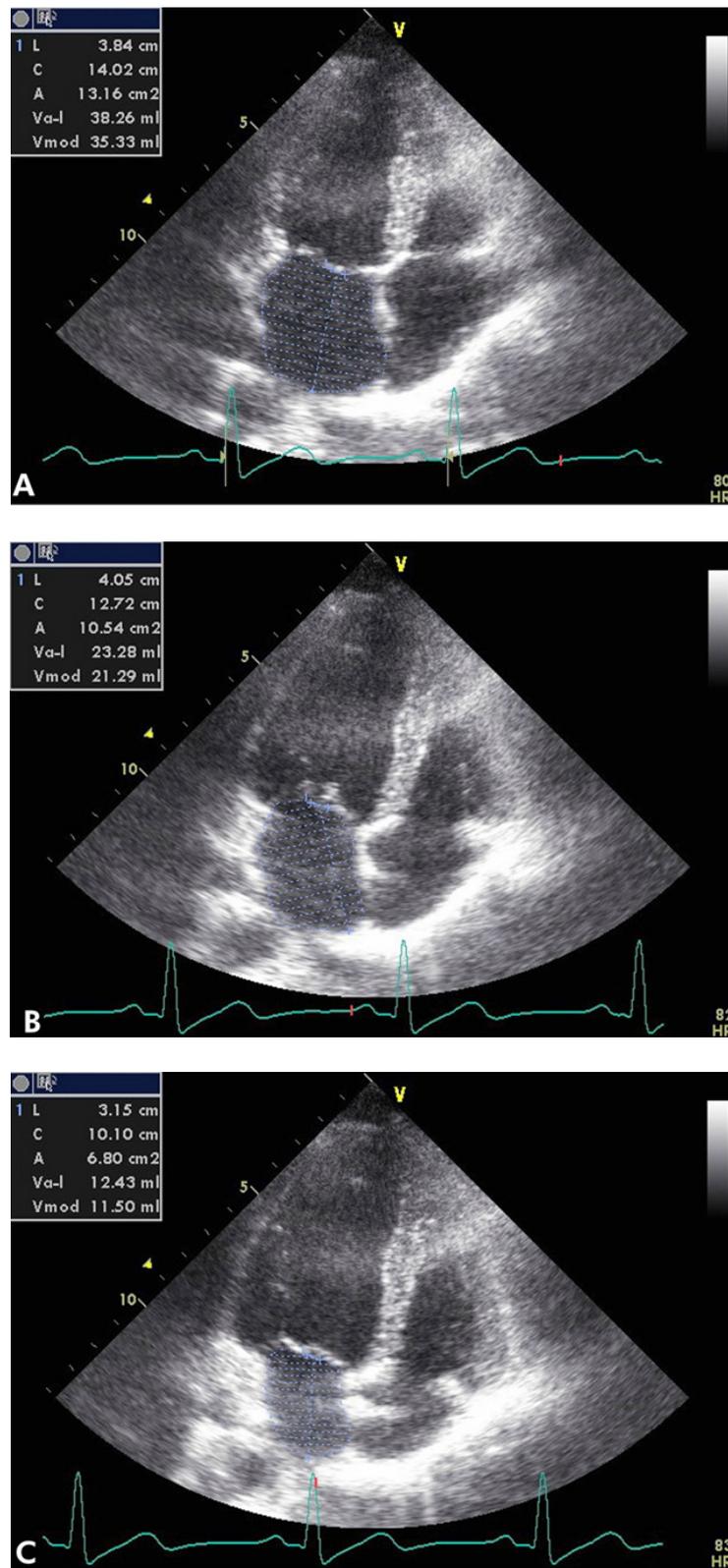


Figura 1 – Os volumes são medidos em visualizações de A4C através de Echo 2D na abertura da válvula mitral (A), no início da sístole atrial (B), e no fechamento da válvula mitral (C).

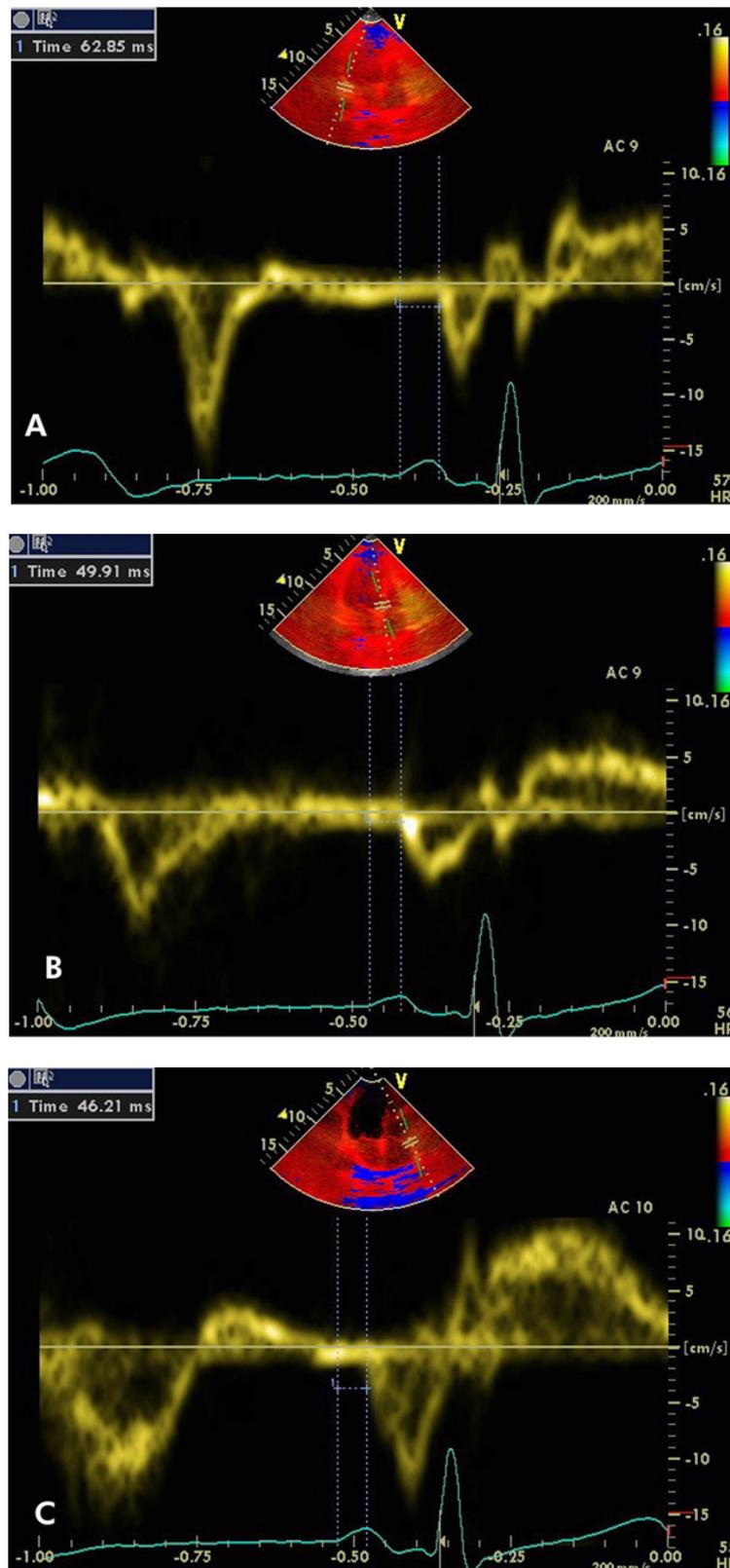


Figura 2 – As medições do intervalo de tempo a partir do início da onda P até o começo da onda Am (PA) são obtidas no anel mitral lateral (A), anel mitral septal (B) e anel da tricúspide RV (C).

consecutivos. A diferença entre o PA lateral e o PA tricúspide foi definida como o atraso eletromecânico interarterial, a diferença entre o PA lateral e o PA do septo foi definida como o atraso eletromecânico intra-atrial esquerdo, e a diferença entre o PA do septo e o PA tricúspide foi definida como o atraso eletromecânico intra-atrial direito.¹⁰

Reprodutibilidade

Um operador experiente, cego às características clínicas e laboratoriais dos participantes, analisou todos os dados ecocardiográficos. A variabilidade do intraexaminador foi avaliada em 30 indivíduos aleatoriamente selecionados de ambos os grupos, através da repetição das medições. As medições foram repetidas com uma semana de separação. Apenas um leitor conduziu esta análise. Foi permitido que o leitor selecionasse a melhor medição a cada vez, e foi cego para as medições anteriores. A variabilidade do intraexaminador foi calculada como a diferença entre duas medições da mesma paciente por um único cardiologista dividida pelo valor médio.

Análise estatística

As variáveis categóricas são expressas como porcentagens e variáveis contínuas como média \pm desvio padrão e mediano com valores mínimos-máximos. As variáveis contínuas foram comparadas entre grupos utilizando testes t independentes (para variáveis normalmente distribuídas), ou um teste de Mann-Whitney U (para variáveis não distribuídas normalmente). Os dados categóricos foram comparados

com o teste do qui-quadrado. Uma análise de regressão linear múltipla foi usada para identificar os preditores independentes do comprometimento da função mecânica e atrasos eletromecânicos de AE. Os valores $p < 0,05$ foram considerados como indicando significância estatística. Todas as análises foram realizadas utilizando a versão 15.0 do SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Resultados

Os achados clínicos e ecocardiográficos das pacientes (53 mulheres, 48 ± 8 anos) e controles (42 mulheres, 47 ± 9 anos) estão listados na Tabela 1. Nenhuma das pacientes havia desenvolvido complicações cardíacas, incluindo fibrilação atrial. As idades, pesos, índice de massa corporal, área de superfície corporal, pressões sanguíneas sistólicas e diastólicas, frequência cardíaca e FE do VE eram similares nos dois grupos. A duração média de tempo decorrido a partir da conclusão da quimioterapia até a realização da ecocardiografia foi de 11 ± 7 meses (uma média de 9 meses). A velocidade da onda-A mitral, o tempo de desaceleração da onda-E, as velocidades Am, e a razão de E/Em eram significativamente mais altas nos pacientes. As velocidades Em mitrais e a razão de E/A eram significativamente mais baixas nos pacientes. Os outros parâmetros convencionais ecocardiográficos, como FE do VE, grossura da PP e do SI, diâmetro do AE, DDFVE, DSFVE, e valores arteriais pulmonares sistólicos estavam dentro das faixas de referência normais, sem diferenças significativas entre os dois grupos (dados não-fornecidos).

Tabela 1 – Características dos indivíduos do teste

	Pacientes (n=53)		Controles (n=42)		Valor de p
	Média \pm DP	Méd. (Min. – Máx.)	Média \pm DP	Méd. (Min. – Máx.)	
Características demográficas e clínicas					
Idade, anos	48 ± 8	49(29 - 65)	46 ± 9	47(30 - 65)	0,419
Índice de Massa Corporal, kg/m ²	$23,98 \pm 2,41$	23,8 (19,5 – 28,1)	$23,72 \pm 2,33$	23,8 (20,3 – 28,5)	0,603
Área de superfície corporal, m ²	$1,77 \pm 0,14$	1,8(1,5 – 2,1)	$1,74 \pm 0,13$	1,7(1,5 – 2,1)	0,142
Pressão arterial sistólica, mmHg	118 ± 9	120 (100 – 135)	120 ± 9	120 (100 – 135)	0,396
Pressão sanguínea diastólica, mmHg	71 ± 5	70 (60 – 85)	73 ± 5	73 (60 – 85)	0,064
Frequência cardíaca, batimentos /min	72 ± 11	70 (64-90)	74 ± 11	72 (62-88)	0,104
Fração de ejeção de VE, %	63 ± 5	63 (49 - 74)	64 ± 5	62(57-78)	0,958
Efeito da quimioterapia sobre os parâmetros de Doppler					
Velocidade de Mitral E, m/s	$0,8 \pm 0,2$	0,8 (0,5-1,1)	$0,8 \pm 0,2$	0,7 (0,4-1,2)	0,223
Velocidade de Mitral A, m/s	$0,8 \pm 0,2$	0,8 (0,5-1,2)	$0,7 \pm 0,2$	0,6 (0,4-1,0)	0,0001*
Tempo de desaceleração de mitral E, m/s	$201,3 \pm 35,6$	196,3 (126-291,1)	$163,7 \pm 21,8$	166,2 (109,9-203,7)	0,0001*
Razão Mitral E/A	$1,0 \pm 0,3$	0,9 (0,5-1,9)	$1,3 \pm 0,3$	1,3 (0,7-2,3)	0,0001*
Média Em Mitral, m/s	$0,09 \pm 0,03$	0,09 (0,05-0,16)	$0,11 \pm 0,03$	0,11 (0,05-0,2)	0,001*
Média Am Mitral, m/s	$0,11 \pm 0,02$	0,11(0,06 – 0,14)	$0,09 \pm 0,02$	0,09 (0,06-0,12)	0,0001*
Razão Mitral E/Média Em	$8,8 \pm 3,2$	8,7 (3,9-23,1)	$7,6 \pm 2,6$	7,1 (4,1-16,8)	0,017*

* $p < 0,05$ estatisticamente significante; DP: desvio padrão; Méd: média; Min-Máx: valores Mínimos - Máximos

Funções mecânicas do átrio esquerdo

As medições de volume dos indivíduos do estudo são fornecidas na Tabela 2. O volume máximo, Vp, volume de esvaziamento e fracionamento ativo de AE (VEAAE) diminuíram significativamente nos pacientes. O volume de esvaziamento e fracionamento passivo de AE (VEFPAE) diminuíram significativamente nos pacientes. O tempo de desaceleração da onda-E mitral foi fracamente associado com a fração de esvaziamento passivo de AE (FEPAE), o volume de esvaziamento ativo de AE e a fração. A função do reservatório e o esvaziamento total de AE não alteraram nos pacientes (dados não-fornecidos).

Acoplamento eletromecânico atrial

Os intervalos do acoplamento eletromecânico atrial medidos em diferentes locais são fornecidos pela Tabela 3. Os atrasos eletromecânicos de PA lateral, interarterial, e intra-atrial esquerdo foram significativamente mais altos nos pacientes. Entretanto, o PA do septo, o PA tricúspide e os atrasos eletromecânicos intra-atriais direitos não diferiram significativamente entre os grupos. A razão de E/A foi fracamente associada com atrasos intra-atriais e inter-atriais eletromecânicos esquerdos (dados não-fornecidos).

Entre pacientes, o índice de massa corporal, a pressão sanguínea diastólica e o tempo de desaceleração mitral E foram preditores independentes para FEPAE. A pressão sanguínea sistólica, a pressão sanguínea diastólica, o tempo de desaceleração mitral E foram preditores independentes para VEFPAE. Entre os controles, a idade, a razão mitral E/A foram preditores independentes para LAAEF (Tabela 4).

A variabilidade do intraexaminador foi inferior a 5% para todas as medições ecocardiográficas.

Discussão

O presente estudo mostrou que os intervalos intra-atriais e inter-atriais esquerdos de EM foram prolongados; a função diastólica de VE foi prejudicada em pacientes com câncer

de mama tratadas com AC, apesar da preservação das funções mecânicas de AE.

O estudo sugere que mecanismos pro-arritmogênicos poderiam ser o resultado de alterações nas funções cardíacas, incluindo a disfunção diastólica de VE e o atraso na condução elétrica, o que criam um substrato arritmogênico. Este substrato arritmogênico leva a uma diminuição na condução intracardiaca e a uma dispersão heterogênea de repolarização, dois efeitos que facilitam a gênese de arritmias cardíacas nestas pacientes. Este estudo também mostrou que os parâmetros de função diastólicas foram significativamente prejudicados nas pacientes. Não fomos capazes de demonstrar a disfunção sistólica em nossas pacientes porque não pudemos realizar uma avaliação de tensão global. A cardiotoxicidade mais comum de AC é a disfunção sistólica ventricular esquerda com possíveis arritmias. Estudos que examinem a ocorrência de arritmia em pacientes tratadas com AC são raros. A fibrilação atrial aparenta ser uma complicação razoavelmente comum da AC, e em um estudo, foi descrita em 2-10% das pacientes.¹¹ Há um número limitado de estudos investigando as funções diastólicas em pacientes tratadas com AC. Não existe um consenso sobre a função diastólica ser prejudicada nestes pacientes.

Neste estudo, as pacientes com câncer de mama após o uso de AC não demonstraram qualquer alteração significativa no esvaziamento total de AE, apesar do fato de que mostramos que o volume de esvaziamento ativo de AE e a fração de esvaziamento ativo de AE aumentaram nestas pacientes. Isto pode sugerir a preservação da função mecânica atrial no início do curso de sobreviventes de câncer de mama tratadas com AC. Porém, é possível considerar que a diminuição no volume de esvaziamento passivo de AE está relacionada à pressão elevada de VE diastólica final, pelo menos devido à disfunção diastólica de VE. A alteração no enchimento ventricular diastólico inicial e tardio pode não ter ocorrido secundariamente ao relaxamento secundário. A função mecânica de AE exerce um papel significativo para manter o débito cardíaco em

Tabela 2 – Medições de volumes atriais esquerdos dos sujeitos do estudo

	Pacientes (n=53)		Controles (n=42)		Valor de p
	Média ± DP	Méd. (Min. – Máx.)	Média ± DP	Méd. (Min. – Máx.)	
Efeito da quimioterapia sobre a função atrial					
Vmax ¹ , ml/m ²	23,76 ± 5,2	22,82 (16,54 – 38,81)	20,71 ± 3,22	20,6 (14,71 – 28,61)	0,001*
Vp ² , ml/m ²	16,34 ± 4,55	15,65 (10,41 – 31,57)	11,07 ± 2,19	11,29 (6,27 – 14,88)	0,0001*
Vmin ³ , ml/m ²	8,78 ± 2,98	8,33 (4,66 – 18,95)	7,7 ± 1,79	7,96 (4 – 10,31)	0,153
Volume de esvaziamento passivo de AE, ml/m ²	7,41 ± 2,01	7,42 (3,01 – 12,32)	9,64 ± 2	9,71(4,92 – 14,54)	0,0001*
Fração de esvaziamento passivo de AE, %	31,6 ± 7,37	31,02 (15,8 – 45,49)	46,53 ± 7,03	45,34 (31,33-67,51)	0,0001*
Volume de esvaziamento ativo de AE, ml/m ²	7,56 ± 2,21	7,25 (4,66-16,04)	3,41 ± 0,74	3,45 (2,15-4,75)	0,0001*
Fração de esvaziamento ativo de AE, %	46,67 ± 7,04	45,45 (33-63,19)	31,19 ± 5,24	31,66 (19,73-44,77)	0,0001*

* p<0,05 estatisticamente significante; DP: desvio padrão; Méd: média; Min-Máx: valores mínimos - Máximos.

¹Vmax: As medições de volume foram realizadas na abertura da válvula mitral; ²Vp: As medições de volume foram realizadas no início da sístole atrial; ³Vmin: As medições de volume foram realizadas no fechamento da válvula mitral. AE: atrial esquerdo.

Tabela 3 – Achados de acoplamento eletromecânico atrial medidos pela imagiologia de doppler tecidual

	Pacientes (n=53)		Controles (n=42)		Valor de p
	Média ± DP	Méd. (Mín. – Máx.)	Média ± DP	Méd. (Mín. – Máx.)	
Efeito da quimioterapia sobre a função atrial					
PA lateral, ms	59,12 ± 8,91	59,15 (36,97-78,82)	54,04 ± 9,43	51,76 (36,97-73,94)	0,008*
PA do septo, ms	47,72 ± 9,1	48,06 (29,57-69,54)	45,91 ± 9,5	44,36 (25,88-66,85)	0,348
PA da tricúspide, ms	39,18 ± 8,36	40,67 (22-57,3)	39,35 ± 8,71	37,9 (22,18-62,85)	0,921
AEA Inter-atrial, ms	19,73 ± 7,38	18,49 (8,06-38,82)	14,69 ± 6,51	13,7 (7,39-29,58)	0,001*
AEA intra-atrial esquerdo, ms	11,4 ± 5,98	10,76 (1,85-25,88)	8,13 ± 4,87	7,39 (1,84-22,18)	0,008*
AEA intra-atrial direito, ms	8,52 ± 5,48	7,39 (1,85-25,18)	6,56 ± 4,09	4,77 (2,61 – 22,18)	0,194

* p<0,05 estatisticamente significativa; DP: desvio padrão; Méd: média; Min-Máx: valores Mínimos - Máximos.

AEA: atraso eletromecânico; PA: o intervalo de tempo a partir do início da onda p sobre o eletrocardiograma de superfície ao início da onda Am com TDI.

Tabela 4 – Análise da regressão linear das características dos indivíduos influenciando os danos à função mecânica de AE

Grupo de Pacientes Variável Dependente: FEPAE	Beta Padronizado	sig. (p)	95,0% IC Superior - Inferior
Idade	-0,098	0,505	-0,334 - 0,167
IMC	0,292	0,037*	0,054 - 1,733
PAS	-0,312	0,058	-0,491 - 0,008
PSD	0,575	0,001*	0,303 - 1,118
Razão E/A Mitral	-0,009	0,949	-6,964 - 6,53
Tempo de desaceleração Mitral E	-0,271	0,039*	-0,109 - -0,003
Razão Mitral E/Média Em	0,053	0,696	-0,507 - 0,752

R²=0,321; model p=0,01; IMC: índice de massa corporal; IC: intervalo de confiança; PSD: pressão sanguínea diastólica; FEPAE: fração de esvaziamento passivo atrial esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; * estatisticamente significativa.

Grupo de Pacientes Variável Dependente: VEFPAE	Beta Padronizado	sig. (p)	95,0% IC Superior - Inferior
Idade	-0,042	0,783	-0,089 - 0,067
IMC	-0,186	0,196	-0,432 - 0,091
PAS	0,461	0,008*	0,029 - 0,184
PSD	-0,576	0,001*	-0,341 - -0,086
Razão E/A Mitral	-0,010	0,948	-2,17 - 2,034
Tempo de desaceleração Mitral E	0,285	0,036*	0,001 - 0,034
Razão Mitral E/Média Em	0,076	0,587	-0,143 - 0,249

R²=0,152; modelo p=0,041; IMC: índice de massa corporal; IC: intervalo de confiança; PSD: pressão sanguínea diastólica; VEFPAE: volume de esvaziamento ativo atrial esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; * estatisticamente significativa.

Grupo de Pacientes Variável Dependente: FEPAE	Beta Padronizado	sig. (p)	95,0% IC Superior - Inferior
Idade	-0,541	0,005*	-0,509 - -0,101
IMC	-0,311	0,065	-1,445 - 0,045
PAS	0,189	0,213	-0,065 - 0,283
PSD	-0,100	0,508	-0,359 - 0,181
Razão E/A Mitral	-0,437	0,017*	-12,325 - -1,293
Tempo de desaceleração Mitral E	-0,103	0,493	-0,098 - 0,048
Razão Mitral E/Média Em	0,221	0,168	-0,199 - 1,1

R²=0,243; modelo p=0,018; IMC: índice de massa corporal; IC: intervalo de confiança; PSD: pressão sanguínea diastólica; FEPAE: fração de esvaziamento passivo atrial esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; * estatisticamente significativa.

pacientes com DD.¹² A função mecânica de AE é um importante fator determinante no enchimento de VE, especialmente em pacientes com disfunção ventricular sistólica ou diastólica em fase terminal.¹² É constituído por funções de reservatório, conduto, e bomba de reforço. Em estudos anteriores, foi demonstrado que as funções mecânicas de AE foram prejudicadas em pacientes com hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes mellitus tipo 1.^{4,13,14} Adicionalmente, foi verificado que o volume é uma variável prognóstica poderosa em uma variedade de estados de cardiopatias. Em comparação com o diâmetro de AP, o volume tem uma associação mais forte com resultados em pacientes cardíacos.¹⁵ A fração de esvaziamento total atrial esquerdo foi relatada como um preditor independente e forte para o desenvolvimento de AF.¹⁰

O presente estudo revelou que AEA intra e interatrial foram significativamente prolongados em pacientes. Apenas a razão mitral E/A foi fracamente associada com AEA de AE. Foi verificado que o aumento no atraso de EM ajuda na identificação de indivíduos com maior risco de AF.¹⁰ O tempo de condução atrial reflete a remodelação atrial elétrica e estrutural. Relata-se que o AEA atrial foi associado à inflamação de baixo grau, resistência à insulina, ampliação de AE, disfunção precoce de VE e estresse oxidativo.^{4,16-18} Portanto, a condução prejudicada observada no presente estudo pode estar associada a um risco aumentado de AF.

Intervalos prolongados de EM observados neste estudo podem ser explicados por estresse oxidativo induzido por antraciclina, que foi associado à disfunção autonômica.^{18,19} Intervalos prolongados de EM também podem indicar remodelação atrial durante o processo arritmogênico, e pode ser um preditor de AF.^{7,20} O sistema nervoso autônomo pode exercer um papel no desenvolvimento de fibrilação atrial por causa de seus efeitos sobre o tempo de condução atrial (heterogeneidade).^{21,22} Estudos a respeito da função atrial em pacientes tratados com quimioterapia cardiotoxicas são limitados. Os nossos resultados são consistentes com um estudo anterior por Ceyhan et al., que relataram que conduções intra e inter-atriais foram atrasadas em pacientes tratadas com 5- fluorouracil.²³

Os resultados de nossa análise de regressão linear múltipla são inconclusivos, por causa de baixos valores de R². Eles podem sugerir que fatores de risco para disfunções diastólicas, como pressão sanguínea, IMC, idade e a própria disfunção diastólica podem exercer um papel no dano da função mecânica de AE.

Implicações clínicas

Estas alterações podem ser uma forma precoce de envolvimento cardíaco subclínico em sobreviventes de câncer de mama tratadas com AC e sem quaisquer fatores de risco cardiovasculares. Podemos especular que estas pacientes podem ter um risco maior de desenvolver arritmias atriais novas ou recorrentes, em particular, a fibrilação atrial. Pode ser prudente monitorar estas pacientes, de modo a orientar intervenções adicionais, como terapia anti- arritmica e/ou terapia anticoagulante.

Isto pode levar a uma melhor gestão clínica, e melhor evolução do paciente

Limitações do estudo

Neste estudo, as pacientes também receberam simultaneamente ciclofosfamida e Paclitaxel, o que dificulta decidir o que causou estes efeitos adversos. A avaliação antes do tratamento, com ecocardiografia extensa, incluindo a avaliação de características mecânicas e eletromecânicas, não havia sido feita. Entretanto, as pacientes foram selecionadas entre as que tinham funções sistólicas e diastólicas verdadeiramente normais, com base nos estudos de base. Estas alterações podem ter sido incorretamente atribuídas aos efeitos adversos dos agentes quimioterápicos. O volume deveria ter sido medido usando o algoritmo de soma de disco nos apicais de duas e quatro visualizações. Nós as medimos a partir de uma abordagem de plano único, apical de quatro câmaras, que são tipicamente 1 a 2 mL/m² menores do que os volumes apicais de duas câmaras.¹⁵ Entretanto, usamos a mesma técnica para pacientes e controles. Excluímos pacientes com fatores de risco cardiovasculares que pudessem criar um substrato arritmogênico. Não podemos excluir a disfunção sistólica, pois não pudemos estudar a estirpe mundial. Necessita-se de pesquisas adicionais para definir uma incidência real e a relevância clínica de arritmias atriais naqueles pacientes, e para determinar o papel da monitorização com Holter para o diagnóstico precoce, intervenção e supervisão destas pacientes mais suscetíveis a desenvolver arritmia.

Conclusões

Nosso estudo revelou que EM intra e inter-atriais esquerdas foram prolongadas, e que a função diastólica de VE foi prejudicada em sobreviventes de câncer de mama tratadas com AC. A condução elétrica prejudicada nestas pacientes pode estar associada ao desenvolvimento de arritmias.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yaylali YT, Saricopur A, Yurtdas M, Senol H, Gokoz-Dogu G; Obtenção de dados: Saricopur A, Gokoz-Dogu G; Análise estatística: Senol H; Redação do manuscrito: Yaylali YT, Saricopur A.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de residência médica de Ahmet Saricopur pela Pamukkale University Faculty of Medicine.

Referências

1. Chen MH; Force T. Cardiovascular complications of cancer therapeutic agents. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. (eds). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p.1613-23.
2. Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, Saraiva C, Cavaco D, Santos KR, et al. Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11(10):1289-94.
3. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S, et al. Does left atrial volume e Pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(9):1005-10.
4. Acar G, Akcay A, Sokmen A, Ozkaya M, Guler E, Sokmen G, et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):732-38.
5. Deniz A, Yavuz B, Aytémir K, Hayran M, Kose S, Okutucu S, et al. Intra-left atrial mechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2009;26(7):779-84.
6. Omi W, Nagai H, Takamura M, Okura S, Okajima M, Furusho H, et al. Doppler tissue analysis of atrial electromechanical coupling in paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(1):39-44.
7. Cui QQ, Zhang W, Wang H, Sun X, Wang R, Yang HY, et al. Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2008;31(2):74-8.
8. Yagmur J, Cansel M, Acikgoz N, Ermis N, Yagmur M, Atas H, et al. Assessment of atrial electromechanical delay by tissue Doppler echocardiography in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):779-83.
9. Sokmen A, Acar G, Sokmen G, Akcay A, Akkoyun M, Koroglu S, et al. Evaluation of atrial electromechanical delay and diastolic functions in patients with hyperthyroidism. *Echocardiography*. 2013;30(10):1194-201.
10. Bayar N, Çekin AH, Arslan Ş, Çağırıcı G, Erkal Z, Çay S, et al. Assessment of left atrial function in patients with celiac disease. *Echocardiography*. 2015;32(12):1802-8.
11. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86.
12. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol*. 1998;82(6):756-61.
13. Aydin M, Ozeren A, Bilge M, Dursun A, Cam F, Elbey MA. Effects of dipper and non-dipper status of essential hypertension on left atrial mechanical functions. *Int J Cardiol*. 2004;96(3):419-24.
14. Acikel M, Yilmaz M, Gurlertop Y, Kaynar H, Bozkurt E, Erol MK et al. The effect of pulmonary hypertension on left atrial mechanical functions in chronic obstructive lung disease. *Int J Cardiol*. 2004;97(2):187-92.
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. e14.
16. Zehir R, Karabay CY, Kocabay G, Kalayci A, Kaymaz O, Aykan AC, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with polycystic ovary syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41(2):137-43.
17. Yagmur J, Yetkin O, Cansel M, Acikgoz N, Ermis N, Karakus Y, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and influential factors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):83-8.
18. Acar G, Sayarlioglu M, Akçay A, Sökmen A, Sökmen G, Yalçintaş S, et al. Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37(7):447-53.
19. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in antraciclina cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J*. 1999;13(2):199-212.
20. Aktoz M, Yilmaztepe M, Tatli E, Turan FN, Umit EG, Altun A. Assessment of ventricular and left atrial mechanical functions, atrial electromechanical delay e P wave dispersion in patients with scleroderma. *Cardiol J*. 2011;18(3):261-9.
21. Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, Alaeddini F, Saidi B. Prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting via atrial electromechanical interval and use of amiodarone prophylaxis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8(4):421-5.
22. Workman AJ. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010;381(3):235-49.
23. Ceyhan C, Meydan N, Barutca S, Tekten T, Onbasili AO, Ozturk B, et al. Ultrasound tissue characterization by integrated backscatter for analyzing Fluorouracil induced myocardial damage. *Echocardiography*. 2005;22(3):233-8.