



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA

Eliza de Almeida Gripp

O PAPEL DO STRAIN 2D NA DETECÇÃO PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE
NOS PACIENTES EM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO PARA CÂNCER DE
MAMA

Rio de Janeiro
2016

ELIZA DE ALMEIDA GRIPP

O PAPEL DO STRAIN 2D NA DETECÇÃO PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE
NOS PACIENTES EM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO PARA CÂNCER DE
MAMA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Orientadores:

Dra. Andréa Silvestre de Sousa

Dr. Sérgio Salles Xavier

Dr. Marcelo Iorio Garcia

Rio de Janeiro
2016

Gripp, Eliza de Almeida

O papel do strain 2D na detecção precoce de cardiotoxicidade nos pacientes em tratamento antineoplásico para câncer de mama / Eliza de Almeida Gripp. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2016.

107 f. ; 31 cm.

Orientadores: Andréa Silvestre de Sousa, Sérgio Salles Xavier e Marcelo Iorio Garcia

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia), 2016.

Referências bibliográficas: f.82 – 93.

1. Neoplasias da Mama - Terapia. 2. Antineoplásicos. 3. Cardiotoxicidade. 4. Strain Bidimensional. 5. Fração de Ejeção Ventricular. 6. Ecocardiografia Doppler. 7. Insuficiência Cardíaca. 8. Antracíclico. 9. Trastuzumab. 10. Estudos Prospectivos. 11. Estudos Observacionais. 12. Humanos. 13. Feminino. 14. Adultos. 15. Cardiologia - Tese. I. Sousa, Andréa Silvestre de. II. Xavier, Sérgio Salles. III. Garcia, Marcelo Iorio. IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia). V. Título.

ELIZA DE ALMEIDA GRIPP

O PAPEL DO STRAIN 2D NA DETECÇÃO PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE
NOS PACIENTES EM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO PARA CÂNCER DE
MAMA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Aprovada em 13 de Dezembro 2016.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Aristarco Gonçalves de Siqueira Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr. Luiz Augusto Feijó
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr. José Luiz Barros Pena
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Prof. Dr. Evandro Tinoco Mesquita
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro
2016

À minha corajosa mãe Elizabeth, doação para meu crescimento moral e intelectual,
te entrego minha vida.

Ao meu querido pai Edmo (*in memoriam*), saudade dos olhos azuis que me
amparavam e de mãos dadas por onde andávamos, te entrego todas as memórias
da minha infância.

Ao meu marido Thiago, meu amor, sempre ao meu lado, te entrego o meu coração.
Qual será o verdadeiro sentido da vida, se não a eterna gratidão!
Filha e esposa que os amará para sempre, Eliza.

AGRADECIMENTOS

São tantos a agradecer por todo esse tempo,

Foram tantos amigos que ganhei em minha vida, nessa instituição, UFRJ, na qual fui recebida com tanta ternura, sem exceção.

Ao amigo, professor Luiz Augusto Feijó, que sempre acreditou na minha pessoa, foi a inspiração que Deus colocou em meu caminho, nessa fase tão importante de minha vida.

Ao meu professor, orientador, amigo, Sérgio Salles Xavier, foram tantos ensinamentos, continuo até hoje com os ouvidos atentos a tudo que me dizes, muito obrigada por fazer parte da minha vida.

À Andréa Silvestre, minha querida professora, orientadora desde o Mestrado, dedicou tempo de sua vida, ajudando-me a crescer, como expressar o meu pensamento. Sonho que com o tempo terei essa perfeição em realizar qualquer tarefa, minha eterna gratidão e respeito, para mim parte integrante de minha família.

Ao amigo e orientador Marcelo Iorio Garcia, acompanhando meus passos, ajudou-me a alcançar importantes objetivos em minha vida, agradeço por sua presença.

À amiga Martha Turano, me apresentou a Ecocardiografia, graças a ela tive a oportunidade de realizar os exames essenciais à minha pesquisa, uma das responsáveis para que esse sonho se tornasse realidade, muito grata.

Aos colegas e residentes do setor de Ecocardiografia, meu eterno agradecimento.

Aos amigos que fiz durante o Doutorado, em especial os residentes da Oncologia, que foram incansáveis em me ajudar; fui afortunada por tanto aprendizado, minha eterna gratidão.

Aos preceptores do Serviço de Oncologia, que foram primordiais para que essa tese se tornasse realidade, meu sincero agradecimento.

À minha querida aluna, Gabriela Escudini de Oliveira, com sua dedicação conseguimos vencer essa grande tarefa, meu eterno agradecimento.

Às minhas queridas amigas Heloisa e Aline, me ajudaram ao longo dessa grande jornada, meu abraço carinhoso.

Ao meu querido amigo e exemplo de profissional, Arnaldo Rabischoffsky, que estendeu a mão à mim e ao meu marido com tanta afeição, nossa imensa gratidão.

À Professora Glaucia Moraes, responsável pela Pós-Graduação, agradeço por sua presença desde o início de minha carreira e nesse momento de finalização do Doutorado, ajudando a concretizar esse sonho.

RESUMO

GRIPP, Eliza de Almeida. **O papel do *strain* 2D na detecção precoce de cardiotoxicidade nos pacientes em tratamento antineoplásico para câncer de mama.** Rio de Janeiro, 2016. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Édson Saad. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Fundamentos: A elevada morbimortalidade de cardiotoxicidade associada à terapia antineoplásica do câncer de mama poderia ser reduzida através do uso precoce de drogas cardioprotetoras. No entanto, a baixa sensibilidade da fração de ejeção (FE) limita sua utilização nesta estratégia preventiva. Novos parâmetros, como o *strain* longitudinal bidimensional (SL2D), estão sendo utilizados na detecção precoce das alterações da função contrátil miocárdica. **Objetivos:** Avaliar a incidência de cardiotoxicidade entre pacientes tratados para câncer de mama, os fatores independentes associados a este evento e a capacidade do SL2D em identificá-la precocemente. **Métodos:** Estudo prospectivo e observacional de pacientes ambulatoriais consecutivos com diagnóstico de câncer de mama, sem tratamento antineoplásico prévio e sem disfunção ventricular, submetidos ao uso de antracíclicos e/ou trastuzumab, avaliados trimestralmente de forma cega em relação à terapia, e seguidos por 6 a 12 meses. Regressão de Cox foi utilizada para avaliar a associação de variáveis clínicas, terapêuticas e ecocardiográficas com a presença de cardiotoxicidade. Curva ROC foi construída para identificar o ponto de corte do SL2D capaz de prever a redução da FE. **Resultados:** De agosto de 2014 a fevereiro de 2016, foram avaliadas 49 mulheres com idade média de $49,7 \pm 12,2$ anos, sendo identificados 5 casos de cardiotoxicidade (10%), aos 3 (n=2) e 6 (n=3) meses de seguimento. SL2D foi associado de forma independente ao evento ($p=0,004$; $HR=2,77$; $IC95\%: 1,39-5,54$), tendo como ponto de corte para este diagnóstico o valor absoluto de $-16,6\%$ ($ASC=0,95$; $IC95\%: 0,87-1,0$) ou redução de 14% ($ASC=0,97$; $IC95\%: 0,9-1,0$). **Conclusão:** A redução de 14% do SL2D (ou valor absoluto de $-16,6\%$) foi capaz de identificar de forma precoce os pacientes que podem evoluir com cardiotoxicidade associada ao uso de antracíclico e/ou trastuzumab.

Palavras chaves: Cardiotoxicidade, *Strain* Longitudinal do VE, Fração de Ejeção, Ecodopplercardiograma, Insuficiência Cardíaca, Antracíclico, Trastuzumab

ABSTRACT

GRIPP, Eliza de Almeida. **O papel do *strain* 2D na detecção precoce de cardiotoxicidade nos pacientes em tratamento antineoplásico para câncer de mama.** Rio de Janeiro, 2016. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Édson Saad. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016

Background: Increased cardiotoxicity morbidity and mortality rates associated with use of antineoplastic therapy for breast cancer could decrease through early use of cardioprotective drugs. However, ejection fraction (EF) low sensitivity limits its use in this preventive strategy. New parameters, such as two-dimensional longitudinal strain (2DLS), are being used for early detection of myocardial contractile function changes.

Objectives: To assess the incidence of cardiotoxicity in patients treated for breast cancer, independent risk factors associated with this event and the power of 2DLS to identify this early. **Methods:** A prospective observational study of consecutive outpatients with diagnosis of breast cancer, who have not had any previous antineoplastic treatment and no ventricular dysfunction, and who have undergone anthracycline and/or trastuzumab use, being quarterly evaluated, blindly in relation to therapy, with complete follow-up of 6 to 12 months. Cox regression was used to evaluate clinical, therapeutic and echocardiography association with presence of cardiotoxicity. ROC curve was constructed to identify the cutoff point of 2DLS, which would be able to predict reduction in LVEF. **Results:** From August 2014 to February 2016, 49 women with the mean age of 49.7 ± 12.2 years were evaluated, with 5 cases of cardiotoxicity identified (10%), 3rd (n=2) and 6th (n=3) months of follow-up. 2DLS was independently associated with the event ($p=0.004$; HR=2.77; 95%CI: 1.39–5.54), with cutoff point for this diagnosis, an absolute value of -16.6% (AUC=0.95; 95%CI: 0.87–1.0) or reduced by 14% (AUC=0.97; 95%CI: 0.9-1.0). **Conclusion:** Reduction of 14% of 2DLS or absolute value of -16.6% was able to early identify patients who might develop cardiotoxicity associated with anthracycline and/or trastuzumab use.

Keywords: Cardiotoxicity, LV Longitudinal Strain, Ejection Fraction, Doppler Echocardiography, Heart Failure, Anthracycline, Trastuzumab.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Ilustração da Deformidade Miocárdica em Diástole e Sístole	34
Figura 2 Diagrama do estudo	44
Figura 3 Deformidade Miocárdica Bidimensional Obtida Através da Técnica do <i>Speckle Tracking</i>	49
Figura 4 Classificação dos Tumores de Mama	55
Figura 5 Curva ROC: Avaliação do Ponto de Corte do Valor Absoluto do SL2D como Preditor de Cardiotoxicidade	68
Figura 6 Curva ROC: Avaliação do Ponto de Corte da Redução Percentual do SL2D como Preditor de Cardiotoxicidade	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Definição de Cardiotoxicidade Baseada no Mecanismo e Dose Relacionada	24
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Gráfico Bland-Altman: Análise Interobservador do <i>Strain</i> Longitudinal do VE	59
Gráfico 2 Gráfico Bland-Altman: Análise Interobservador do <i>Strain</i> do VD	59
Gráfico 3 Gráfico Bland-Altman: Análise Interobservador do <i>Strain</i> da Parede Livre do VD	60
Gráfico 4 Percentual do SL2D com e sem cardiotoxicidade (basal-3 meses)	65
Gráfico 5 Percentual da FE com e sem cardiotoxicidade (basal-3 meses)	65
Gráfico 6 Evolução da FE - Pacientes com e sem Cardiotoxicidade	66
Gráfico 7 Evolução do SL2D - Pacientes com e sem Cardiotoxicidade	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características Gerais da População Incluída e Excluída no Estudo (Variáveis Contínuas)	53
Tabela 2 Características Gerais da População Incluída e Excluída no Estudo (Variáveis Categóricas)	54
Tabela 3 Variáveis Ecocardiográficas Aferidas Durante o Seguimento	57
Tabela 4 Análise da Variabilidade Intra e Interobservador	58
Tabela 5 Características Basais dos Pacientes Tratados com Antracíclicos e Trastuzumab - Associação com Cardiotoxicidade	62
Tabela 6 Características Ecocardiográficas dos Pacientes Tratados com Antracíclicos e Trastuzumab - Associação com Cardiotoxicidade	63
Tabela 7 Descrição dos Casos de Cardiotoxicidade	64
Tabela 8 Regressão de Cox (Análise Univariada)	67
Tabela 9 Modelo 1 de Regressão de Cox (Análise Multivariada)	67
Tabela 10 Modelo 2 de Regressão de Cox (Análise Multivariada)	68
Tabela 11 Acurácia do Ponto de Corte do Valor Absoluto e Percentual do SL2D	70

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2D – Bidimensional
3D – Tridimensional
AFI – *Automated Funcional Imaging*
ASC – Área Sob a Curva
B3 – Terceira Bulha Cardíaca
BNP – Peptídeo Natriurético Tipo B
BPM – Batimentos por Minuto
BRA – Bloqueador do Receptor de Angiotensina
CEP – Comitê de Ética e Pesquisa
DAC – Doença Arterial Coronariana
DM – Diabetes Mellitus
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
DP – Desvio Padrão
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECO – Ecodopplercardiograma
ESMO – Sociedade Européia de Oncologia Clínica
EUA – Estados Unidos da América
FA – Fibrilação Atrial
FAC – Mudança Fracional da Área do Ventrículo Direito
FC – Frequência Cardíaca
FE – Fração de Ejeção
FISH - *Fluorescence in Situ Hybridization*
Gy – Gray
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
HER2 - Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
HP – Hipertensão Pulmonar
HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IC – Insuficiência Cardíaca
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC – Índice de Massa Corporal
IMRT – *Intensity-Modulated Radiotherapy*

Kg – Kilograma

MUGA – *Multiple Gate Aquisition*

NT-proBNP – Porção N Terminal do Pro-Peptídeo Natriurético Tipo B

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PSAP – Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar

QT – Quimioterapia

RM – Ressonância Magnética

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

RT – Regurgitação Tricúspide

S – Simpson

SL – *Strain* Longitudinal

SPL do VD – *Strain* da Parede Livre do Ventrículo Direito

TAPSE – Excursão Sistólica do Anel Tricuspídeo

VD – Ventrículo Direito

VE – Ventrículo Esquerdo

VDF – Volume Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

VSF – Volume Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo

LISTA DE APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE Estudos que Avaliaram Medidas de Deformação para Detecção de Cardiotoxicidade

ANEXO 1 Recomendações para Avaliação de Cardiotoxicidade

ANEXO 2 Ficha Ambulatorial de Coleta de Dados

ANEXO 3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ANEXO 4 Documento de Aprovação do Trabalho pelo CEP

ANEXO 5 Comportamento do *Strain* Longitudinal 2D nos 49 Pacientes Incluídos no Estudo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA CAUSADA PELOS ANTINEOPLÁSICOS	21
2.2 DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE	22
2.3 TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES	24
2.4 RADIOTERAPIA	28
2.5 MONITORIZAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE	30
2.6 <i>STRAIN</i> BIDIMENSIONAL	34
2.7 <i>STRAIN</i> DO VENTRÍCULO DIREITO	38
2.8 AVALIAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE: EXPERIÊNCIA BRASILEIRA	39
3 OBJETIVOS	42
4 MÉTODOS DO ESTUDO	43
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	43
4.2 SELEÇÃO DE PACIENTES	43
4.2.1 Critérios de inclusão	43
4.2.2 Critérios de exclusão	44
4.2.3 População do estudo	44
4.3 DESCRIÇÃO DO ESTUDO	45
4.3.1 Local do estudo	45
4.3.2 Métodos da coleta de dados	45

4.3.3 Definição das variáveis e desfecho clínico	45
4.3.4 Análise intra e interobservador	50
4.3.5 Seguimento clínico	50
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	51
5 RESULTADOS	52
5.1 COMPARAÇÃO ENTRE A POPULAÇÃO INCLUÍDA E EXCLUÍDA DO ESTUDO	52
5.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	55
5.3 AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS	55
5.4 ANÁLISE INTRA E INTEROBSERVADOR DO <i>STRAIN</i> LONGITUDINAL	58
5.5 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO QUE EVOLUIU COM CARDIOTOXICIDADE	60
5.6 DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM CARDIOTOXICIDADE	64
5.7 REGRESSÃO UNIVARIADA E MULTIVARIADA DE COX	67
5.8 CURVAS ROC PARA PREDIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE PELO SL2D	68
6 DISCUSSÃO	71
6.1 ANÁLISE DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DO ESTUDO	71
6.2 PERFIL DE MORBIDADE DA POPULAÇÃO ESTUDADA	72
6.3 DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE	72
6.4 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO QUE EVOLUIU COM CARDIOTOXICIDADE	73
6.5 ESCOLHA DO MELHOR PERÍODO PARA REALIZAÇÃO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA	74

6.6 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS AO LONGO DO SEGUIMENTO	74
6.7 ANÁLISE INTRA E INTEROBSERVADOR	76
6.8 NOVO MARCADOR DE CARDIOTOXICIDADE: <i>STRAIN</i> 2D	76
6.9 PERSPECTIVAS FUTURAS	79
7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	80
8 CONCLUSÕES	81
REFERÊNCIAS	82
APÊNDICE	94
ANEXOS	95

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o progresso no tratamento de inúmeros tumores, incluindo a utilização de novos antineoplásicos, permitiu a redução da mortalidade associada ao câncer, com estimativa recente de mais de 12 milhões de sobreviventes na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA)¹. Entretanto, o aumento da sobrevida nos permitiu identificar os efeitos colaterais deste tratamento, entre eles a cardiotoxicidade, responsável pela maior mortalidade associada ao tratamento antineoplásico.

Muitas definições têm sido propostas para cardiotoxicidade, sendo a mais comumente utilizada a redução de 5% ou mais para valores abaixo de 55% de fração de ejeção (FE), acompanhado de sinais e/ou sintomas de insuficiência cardíaca (IC) ou redução de 10% ou mais para valores abaixo de 55% de FE, sem sinais e/ou sintomas de IC^{2,3}. Essa definição foi formulada pelo Comitê que supervisionou o ensaio clínico do trastuzumab. Todavia, esta definição não contempla as alterações subclínicas causadas pelos agentes antineoplásicos.

Na literatura internacional, os estudos científicos não apresentam uma padronização sobre a melhor definição de cardiotoxicidade, gerando dificuldades na avaliação de sua real incidência⁶.

Os eventos cardiovasculares decorrentes do tratamento antineoplásico podem simplesmente piorar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos ou mesmo alterar o seu prognóstico, elevando de forma expressiva sua mortalidade^{4,5}.

A cardiotoxicidade é um efeito colateral bem estabelecido de vários antineoplásicos, particularmente os compostos antracíclicos e o trastuzumab, utilizados no tratamento dos pacientes com câncer de mama. A fisiopatologia da cardiotoxicidade induzida por esses antineoplásicos implica em inúmeros mecanismos complexos, cujo entendimento trará melhoria na abordagem terapêutica e preventiva desta complicação⁷.

Conhecer os fatores de risco associado às alterações subclínicas, como dados demográficos, comorbidades, dose dos antineoplásicos e radioterapia adjuvante são fundamentais para entender a sua fisiopatologia.

A identificação de pacientes com alto risco de desenvolver a cardiotoxicidade seria a estratégia ideal para reduzir a mortalidade desses pacientes. A detecção

precoce da disfunção assintomática é um elemento importante para iniciar o tratamento específico com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e/ou β -bloqueadores que possam prevenir o remodelamento progressivo e a IC, assim como, a orientação de interromper o tratamento antineoplásico de forma definitiva ou temporária.

O ecodopplercardiograma (ECO) é provavelmente o método mais apropriado para monitorar a cardiotoxicidade, por ser uma ferramenta sensível, capaz de identificar alterações subclínicas, além de amplamente disponível e não invasivo. No entanto, o uso da fração de ejeção ao ECO não se mostrou sensível para essa avaliação⁸. Novos parâmetros, como o *strain* bidimensional (2D), estão sendo utilizados na prática clínica geral com o intuito de detectar precocemente as alterações da função contrátil miocárdica, no entanto, ainda não há uma padronização de seu uso como preditor de cardiotoxicidade.

Visando responder esta demanda, alguns estudos internacionais têm sido realizados para avaliar a real capacidade do *strain* 2D em identificar as alterações precoces causadas pelo tratamento antineoplásico nos pacientes com câncer de mama.

Embora um número reduzido de estudos tenha definido o *strain* 2D como método sensível para detecção precoce da função contrátil em pacientes submetidos ao tratamento com antracíclicos e trastuzumab, esse dado não foi ainda demonstrado em nossa população. Além disso, essa ferramenta não está disponibilizada em todos os serviços do país para o seguimento de pacientes oncológicos assim como não há padronização sobre o uso do *strain* 2D nas Diretrizes das Sociedades de Cardiologia e de Oncologia. Assim, a proposta do presente estudo visa avaliar a utilização do *strain* 2D como marcador precoce da cardiotoxicidade em nossa população.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA CAUSADA PELOS ANTINEOPLÁSICOS.

A cardiotoxicidade é um efeito adverso bem estabelecido dos agentes antineoplásicos, principalmente relacionado aos antracíclicos e trastuzumab⁹. A prevalência de IC sintomática após o tratamento com antracíclicos foi de 2,2% em estudo com 4000 pacientes^{10,11}.

A incidência de cardiotoxicidade depende tanto de fatores associados ao tratamento (tipo de droga, dose cumulativa e esquema de administração, associação com radioterapia ou outras drogas), como de fatores relacionados ao paciente. Os fatores de risco para eventos cardiovasculares associados ao uso de antracíclicos encontrados na literatura são: dose cumulativa, irradiação mediastinal, pacientes muito jovens ou idosos, sexo feminino, hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou doença cardíaca pré-existente¹². Os fatores de risco para cardiotoxicidade associados ao uso de trastuzumab são a utilização de elevadas doses cumulativas de antracíclicos (> 300 mg/m²), HAS, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² e diabetes mellitus (DM)¹³.

O risco de miocardiopatia aumenta com a dose cumulativa de antracíclico¹⁴⁻¹⁷: 3% com dose 400 mg/m², 7% para a dose de 550 mg/m² e 18% para a dose de 700 mg/m². A incidência de IC clínica após uso de antracíclicos ocorre em 1 a 5% dos casos e da diminuição da FE sem sinais de IC em 5 a 20% dos casos^{14,15}. Em pacientes que desenvolvem IC com os antineoplásicos, a taxa de mortalidade é de 60% em dois anos¹⁸.

Uma elevada incidência de miocardiopatia foi observada com a administração concomitante de antracíclico e trastuzumab, comparado àqueles que utilizaram somente o trastuzumab após o término do antracíclico (27% x 7%)¹⁹⁻²¹. O uso concomitante dessas drogas tornou-se proscrito na prática clínica após a descoberta desses dados.

Entretanto, alguns trabalhos demonstraram que mesmo pacientes com dose cumulativa elevada de antracíclico (superior a 1 g/m² de epirrubina) não desenvolveram miocardiopatia, evidenciando que existem outros fatores associados

para justificar o seu aparecimento¹⁵.

É importante ressaltar que atualmente existe uma sobreposição entre doença cardiovascular e câncer, pois com as terapias cardiológicas e oncológicas atuais os pacientes estão sobrevivendo e envelhecendo, acumulando ambos os riscos²²⁻²⁵.

O envolvimento do cardiologista tornou-se fundamental no seguimento das complicações cardiovasculares desses pacientes, devendo manter sua assistência de forma conjunta com os oncologistas, sendo atualmente utilizado o termo para essa abordagem integrativa de “Cardio-Oncologia”.

2.2 DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE

Inúmeras definições têm sido propostas para cardiotoxicidade. A ausência de um consenso nos trabalhos científicos dificulta a avaliação da real incidência desse evento.

A definição mais comumente utilizada é a descrita pelo Comitê de revisão cardíaca e de avaliação de cardiotoxicidade associada ao trastuzumab^{2,26}, caracterizada por: 1. redução da função ventricular, seja global ou segmentar, principalmente na região septal; 2. sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); 3. sinais associados de ICC como terceira bulha (B3), taquicardia e outros; 4. redução de 5% ou mais para valores abaixo de 55% de FE, em pacientes sintomáticos, ou redução de 10% ou mais para valores abaixo de 55% de FE, em pacientes assintomáticos. A presença de um dos quatro critérios confirma o diagnóstico de cardiotoxicidade.

A diretriz de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia utiliza a definição sugerida pelo NIH (*National Institute of Health*) que classifica em grau I: redução assintomática da FE entre 10% e 20% do valor basal; Grau II: redução da FE abaixo de 20% ou abaixo do normal e grau III: insuficiência cardíaca sintomática¹⁴.

Alguns estudos assumem a cardiotoxicidade como a queda maior que 10% do basal para valores abaixo de 50%; queda de 20% do basal apesar da função normal ou queda da FE abaixo de 45%²⁷. Outra definição descrita é a queda absoluta da FE de 16 pontos ou a queda de 10 a 15% do valor inicial. Essa última definição é a utilizada atualmente pelo Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF).

É importante ressaltar que, apesar da grande heterogeneidade de critérios, nenhuma dessas definições contempla as alterações subclínicas associadas ao uso dos agentes antineoplásicos, portanto uma definição mais completa se faz necessária²⁸.

A cardiotoxicidade pode depender da dose cumulativa da droga administrada ou ocorrer de forma independente à mesma. Além disso, o seu aparecimento pode ocorrer mesmo após 20 anos do tratamento. Há três tipos distintos de cardiotoxicidade descritos. Injúria aguda e subaguda são formas raras que ocorrem imediatamente após uma dose única do antracíclico, ou com as manifestações clínicas ocorrendo em até duas semanas de tratamento, na forma de miocardite, pericardite, alterações eletrocardiográficas, entre elas, baixa voltagem do QRS e prolongamento do intervalo QT. As alterações eletrocardiográficas podem ocorrer em 20 a 30% dos pacientes. As arritmias ventriculares e supraventriculares são descritas em 0,5 a 3% dos pacientes³⁰. A forma crônica é o tipo mais importante e comum da cardiotoxicidade e pode ser classificada em precoce ou tardia. A precoce ocorre até um ano, e a tardia um ano após o tratamento. O tipo crônico pode persistir ou progredir mesmo com a suspensão dos antracíclicos para miocardiopatia dilatada em adultos ou restritiva em crianças. A crônica, de início tardio, induzida por antracíclico, pode evoluir com disfunção ventricular, ICC e arritmia³¹.

Uma outra classificação proposta por Ewe e Lippman é baseada no padrão de cardiotoxicidade induzida pelo tipo de antineoplásico^{32,33}.

A cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos tipo I tem a classe dos antracíclicos como sendo o protótipo dessa categoria. Além disso, a miocardiopatia induzida por antracíclico apresenta pior prognóstico quando comparada à miocardiopatia periparto, idiopática ou isquêmica^{34,35}.

A cardiotoxicidade tipo II é marcada pela ausência de alteração estrutural, além de não ser dose dependente. O trastuzumab (Herceptin®) e o bevacizumab são as drogas características desse grupo³⁶.

Dessa forma, a cardiotoxicidade pode ser classificada por seu mecanismo ou ou relação com a dose, conforme demonstrado no Quadro 1. Desenvolver ferramentas capazes de prever a evolução para disfunção miocárdica é fundamental, através da monitorização do paciente durante o tratamento específico³⁷⁻³⁹.

Quadro 1 Definição de Cardiotoxicidade Baseada no Mecanismo e Dose Relacionada^{34,36}.

	Tipo I (Antracíclicos)	Tipo II (Trastuzumab)
Mecanismo celular	Morte celular	Disfunção celular
Dose relacionada	Cumulativo	Não Cumulativo

2.3 TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

Os quimioterápicos interferem no mecanismo de divisão celular das células cancerígenas e das células normais, incluindo as do miocárdio. Os miócitos apresentam uma capacidade limitada de regeneração, acarretando o aumento de susceptibilidade em longo prazo aos efeitos dos agentes quimioterápicos⁴⁰.

A terapia antineoplásica em linhas gerais compreende: antibióticos citotóxicos; inibidores diretos da tirosina kinase e anticorpos monoclonais; agentes alquilantes; agentes antimetabólicos e com alvo em microtúbulos.

Os antracíclicos (doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina, idarrubicina) foram descobertos há 50 anos. São conhecidos pela alta eficácia no tratamento de tumores sólidos e hematológicos, como mama, linfoma e tumores ginecológicos, configurando os antineoplásicos mais estudados devido à associação aos eventos cardiovasculares adversos. Eles têm um papel importante no tratamento de tumores em crianças, usado em mais de 50% dos esquemas de quimioterapia, contribuindo com uma taxa de sobrevida de 75%⁴¹. Seu mecanismo de ação está associado à formação de espécies reativas do oxigênio, que lesam a função mitocondrial das células cancerígenas⁴². Elétrons liberados pelos antracíclicos se ligam ao DNA (ácido desoxirribonucleico), que interagem com os estoques de ferro, produzindo ânions superóxidos e subsequente peroxidação de lipídios da membrana mitocondrial das células miocárdicas, comprometendo a homeostase do cálcio induzindo a apoptose celular e fibrose, considerado dano irreversível⁴³. Estudos recentes sugerem que a cardiotoxicidade induzida pelos antracíclicos é mediada pela topoisomerase II β nos miócitos, considerada o alvo de drogas futuras⁴⁴. A grande limitação de seu uso está relacionada com a toxicidade dose dependente, podendo provocar arritmias, prolongamento do intervalo QT, isquemia ou infarto

agudo do miocárdio, além de HAS. A manifestação mais comum da cardiotoxicidade induzida pelos antracíclicos é a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) sistólica ou diastólica, sintomática ou assintomática. A incidência de disfunção miocárdica induzida varia de 4% na dose cumulativa de 500-550 mg/m² para 36% em pacientes recebendo 600 mg/m² ou mais¹⁴.

Estudo realizado em 1979, anterior ao tratamento neuro-humoral para IC e à implantação do ecodopplercardiograma (ECO) como diagnóstico e acompanhamento dos pacientes em uso de antineoplásicos, mostrou uma prevalência de IC de 2,2% em uma coorte de 4000 pacientes, que receberam antracíclico, com mortalidade de 71% associada à IC³¹.

Entretanto, em estudo mais recente que avaliou não apenas a IC clínica, mas também a existência de dano miocárdico, revelou que os pacientes que receberam a dose de 500 mg/m² de antracíclico apresentaram uma prevalência de 63% de disfunção miocárdica após 10 anos de seguimento, diferente daqueles que receberam dose menor a 500 mg/m², com prevalência de 18%. Apesar da instituição de novas modalidades do tratamento de IC de acordo com as últimas diretrizes, 45% dos pacientes que tiveram disfunção miocárdica induzida por antracíclico não obtiveram melhora da função ventricular, segundo estudo publicado em 2010⁴⁵.

Recente metanálise divulgou o aumento de 5,4 vezes do risco de cardiotoxicidade clínica, de 6,3 vezes de cardiotoxicidade subclínica e de 5 vezes de morte cardiovascular nos pacientes tratados com antracíclicos, quando comparados aos que não usaram antracíclico no regime de tratamento⁴⁶.

O percentual estimado de IC pela doxorubicina é de 5% na dose cumulativa de 400 mg/m², 25% para 500 mg/m² e 48% para 700 mg/m². O risco de cardiotoxicidade induzida por outro agente dessa classe, a epirrubicina, aumenta de 1,9% com a dose de 800 mg/m², para 4,3% com a dose de 900 mg/m² e 15% com a dose 1g/m². A epirrubicina tem efeito cardiotóxico menor que a doxorubicina mesmo com doses equivalentes, devido à menor produção de metabólitos alcoólicos⁴⁷.

Todavia, é importante ressaltar que o paciente pode apresentar cardiotoxicidade com doses baixas de antracíclicos, especialmente aqueles com fatores de risco cardiovascular, como HAS, diabetes, doença arterial coronariana (DAC), doença arterial periférica (DAP), maior idade ou tempo de exposição ao medicamento, além de administração concomitante com outros antineoplásicos, entre eles o trastuzumab e irradiação prévia ou concomitante⁴⁸.

O trastuzumab é o protótipo de droga associada à cardiotoxicidade do tipo 2. Alemtuzumab, benvacitumab, cetuximab e rituximab estão incluídos nesse grupo. O trastuzumab é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao domínio extracelular do HER2/Erb-B2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano), resultando na inibição da respectiva transdução do sinal^{49,50}. O HER2 pertence a família de 4 receptores tirosina quinase que interferem na diferenciação e proliferação celular e está expresso em 20-25% nos tumores de mama^{51,52}. Portanto, o trastuzumab apresenta um efeito cardiotóxico direto, interferindo nos receptores Erb-B2 expressos no miocárdio, que teriam papel de proteção da função miocárdica. Ele causa IC em 1 a 5% dos casos e 10% apresentam algum grau de disfunção^{53,54}. A incidência de disfunção cardíaca varia de 2-7%, quando utilizado em monoterapia, a 2-13% quando utilizado com paclitaxel, ou mesmo acima de 27% com uso conjunto de antracíclico ou ciclofosfamida^{55,56}. Estudos em ratos mostraram que a deleção do receptor Erb-B2 específicos de células miocárdicas causou dilatação do VE e disfunção miocárdica⁵⁷.

O trastuzumab não está associado aos efeitos adversos comuns aos outros quimioterápicos como alopecia, imunossupressão, náuseas e vômitos. Entretanto, a cardiotoxicidade é o evento adverso mais comum^{58,59}.

Em uma metanálise conduzida por Valachis e colaboradores⁶⁰, foi avaliada a incidência de IC com o uso dos antineoplásicos com ação sobre o receptor HER como trastuzumab, lapatinib e pertuzumab, seja como monoterapia ou terapia dupla, com ou sem quimioterápicos. Seis ensaios clínicos randomizados foram selecionados, e a cardiotoxicidade foi definida pela presença de pacientes sintomáticos em classe funcional III (com FE abaixo de 50%) ou queda maior que 10% do valor basal da FE. A incidência total de IC no grupo de monoterapia foi de 0,88% (IC95%: 0,47%-1,64%) e no grupo de terapia combinada de 1,49% (IC95%: 0,98%-2,28%). A incidência da redução da FE foi de 2,9% (IC95%: 2,1%-4,1%) e 3,1% (IC95%: 2,2%-3,4%), respectivamente. Foi demonstrado que o trastuzumab induz a IC reversível e efeitos cardíacos graves em menor proporção, com os mesmos resultados observados no trabalho de Azambuja e colaboradores⁶¹.

Recentemente foram publicados dados do estudo HERA (Herceptin Adjuvant), com longo período de seguimento (8 anos), composto de 5102 pacientes, compreendendo um estudo fase III, randomizado, multicêntrico, formado por três braços: 1700 pacientes que fizeram uso de trastuzumab por 2 anos; 1701 com

tratamento por um ano e o terceiro com 1698 indivíduos, a princípio sem intervenção até a análise dos resultados do estudo. O objetivo foi avaliar como desfecho a disfunção cardíaca através do ECO e técnicas de Medicina Nuclear (MUGA). Os critérios de inclusão foram a confirmação do diagnóstico de câncer de mama HER2 positivo, que completaram o tratamento neoadjuvante ou adjuvante, com ou sem radioterapia antes da randomização e com FE > 55%. Os exames ecocardiográficos foram realizados antes do tratamento, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 e 48 meses. Após esse período, a monitorização foi realizada anualmente. Observou-se que o desenvolvimento de disfunção cardíaca foi baixo nos grupos de tratamento com trastuzumab, entretanto os critérios utilizados de cardiotoxicidade são diferentes dos utilizados atualmente; a dose do antineoplásico foi mais alta do que preconizada atualmente; os pacientes foram submetidos previamente a outros quimioterápicos e radioterapia; e o tempo entre o término da quimioterapia neoadjuvante/adjuvante e o início do trastuzumab foi amplo, além de não haver menção no artigo do método para aferição da FE ao ecodopplercardiograma⁶².

Em outro estudo, o perfil de segurança do trastuzumab foi avaliado em pacientes idosos acima de 70 anos com câncer de mama. Os pacientes antes de iniciar o tratamento apresentavam função ventricular esquerda normal. O trastuzumab foi administrado a cada 3 semanas. Quando utilizado em associação à quimioterapia o ECO era feito no primeiro dia de cada ciclo. O seguimento com ECO foi realizado a cada três meses ou caso o paciente apresentasse clínica de IC. O valor médio da FE foi de 61%, variando entre 52 a 67% e a FE final média foi de 55%, variando entre 40 a 65%. Um caso de IC ocorreu, com recuperação após 17 semanas do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e diuréticos⁶³.

O trabalho realizado por Sawaya e colaboradores, publicado em 2015, mostrou um resultado diferente do que está descrito na literatura. Foram recrutadas 27 pacientes com câncer de mama acima de 18 anos, que fizeram uso de trastuzumab e antracíclicos, sendo descrito que o trastuzumab poderia causar lesão irreversível, o que poderia ocorrer mesmo após dois anos do término do tratamento⁶⁴.

A reversibilidade do efeito cardiotoxíco do trastuzumab permanece um assunto controverso. Estudos multicêntricos são necessários para responder essa pergunta.

Os agentes alquilantes como ciclofosfamida e compostos associados como ifosfamida podem causar disfunção ventricular e IC em altas doses em 7 a 28% dos casos⁶⁵. O risco de cardiotoxicidade é relacionada à dose (>150 mg/Kg e 1,5 g/m²/dia) e ocorre 1 a 10 dias após a infusão da primeira dose. Além da dose total, o uso de antracíclico, radiação mediastinal e uso de mitoxantrone aumentam o risco de cardiotoxicidade⁶⁶.

A IC relacionada com agentes inibidores de microtúbulos como os taxanos (paclitaxel, docetaxel) varia de 2,3 a 8%⁶⁷, principalmente em combinação com antracíclicos. Em um estudo avaliando 3689 pacientes que utilizaram docetaxel associado a antracíclicos, somente 60 indivíduos (1,6%) apresentaram eventos cardíacos⁶⁸.

2.4 RADIOTERAPIA

A radioterapia utiliza radiação de alta energia (raios-X), que fragmenta a dupla hélice do DNA, provocando perda da integridade celular e morte⁶⁹. A dose é medida pela unidade Gray (Gy), onde 1 Gy corresponde à absorção de 1 Joule de energia de radiação ionizante por 1 Kilograma de tecido. Os efeitos da radiação podem ser agudos ou crônicos. O efeito agudo pode ocorrer durante o tratamento até 2 a 3 semanas após o término do esquema; e o crônico pode ocorrer semanas ou anos após o tratamento⁷⁰.

As complicações cardiovasculares associadas à radioterapia foram descritas em 1960⁷¹. A exposição da região torácica a esse tipo de tratamento está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, como miocardiopatias, doenças valvares (sendo a mais comum a aórtica, devido a proximidade do campo de radiação), doença do pericárdio, doença coronariana e do sistema de condução⁷².

A miocardiopatia pode ser efeito direto da radioterapia ou secundária à doença valvar causada pela própria radiação. Modelos experimentais realizados em murinos demonstram que a lesão é tempo e dose dependente, causando processo inflamatório, piora da função microvascular e fibrose, com piora da reserva

contrátil⁷¹.

A dose total de radiação utilizada é dependente do tipo de tumor e seu estágio. A dose descrita na literatura que pode causar danos cardiovasculares é acima de 30 Gy. Entretanto, é importante ressaltar que no câncer de mama, essa pode alcançar 50 Gy⁷³⁻⁷⁵. Comparados com os regimes contemporâneos, os antigos utilizavam doses mais altas de radiação, com amplas áreas de abrangência.

A radioterapia é um tratamento efetivo estabelecido em mais de 50% dos tumores, com o aumento da sobrevida desses pacientes. No câncer de mama, pacientes submetidos à cirurgia conservadora (segmentectomia) seguida de radioterapia, realizada num período de 5 a 7 semanas, apresentam uma redução de 50% na taxa de recorrência e 17% na mortalidade⁷⁶.

Os fatores de risco para lesões cardíacas são: altas doses de radiação, pacientes jovens, coexistência de fatores de risco cardiovasculares e uso concomitante de antineoplásicos com potencial de cardiotoxicidade⁷². É importante ressaltar que a interação de radiação local com quimioterápicos não está totalmente compreendida. A maioria dos estudos exclui pacientes que estejam usando radioterapia e quimioterapia conjuntamente. Por isso, a verdadeira incidência e prevalência de cardiomiopatia induzida por radioterapia é desconhecida⁷⁷.

A técnica tradicional para o tratamento do câncer de mama consiste no uso de dois campos tangentes que englobam o parênquima mamário, pele e parede torácica subjacente, porém, como o feixe não é modulado, acarreta dispersão da dose em tecido pulmonar logo abaixo da parede torácica e coração (principalmente, coronária descendente anterior esquerda e ventrículos), nos casos de radioterapia em mama esquerda.

O advento da radiação com intensidade modulada do feixe permite considerável redução da dose espalhada no coração, o que provavelmente acarretará uma redução da taxa de mortalidade por evento cardíaco. *Intensity-Modulated Radiotherapy* (IMRT) consiste na modulação do feixe de radiação por meio de algoritmos de cálculos computacionais, os quais permitem a concentração da dose no volume alvo e importante redução da dose nos tecidos normais circunvizinhos. Além disso, proporciona uma cobertura de dose sobre o alvo mais homogênea, diminuindo os pontos quentes (pontos com dose acima da prescrita)⁷⁸.

As modificações nos protocolos de tratamento, planejamento cuidadoso do campo a ser administrado e utilização de novas técnicas são fundamentais para reduzir a dose de radiação às estruturas cardíacas.

2.5 MONITORIZAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE

Os pacientes em uso de antineoplásicos podem apresentar sintomas de IC de início agudo, subagudo ou tardio. Se utilizarmos os clássicos critérios de Framingham para o seu diagnóstico⁷⁹, devemos caracterizar a apresentação clínica, buscando sintomas como dispnéia em repouso ou no exercício, fadiga, cansaço, edema de tornozelo e sinais típicos, como taquicardia, taquipnéia, estertores pulmonares, derrame pleural, aumento da pressão venosa central, edema periférico e hepatomegalia.

Entretanto, especialmente nesse subgrupo de pacientes oncológicos, o diagnóstico de IC centrado apenas em dados clínicos tem pouca acurácia, pois há fatores confundidores, como anemia, hipoalbuminemia e febre que podem levar a sintomas inespecíficos de cansaço, fadiga, limitação funcional ou mesmo edema.

Para facilitar a identificação de pacientes com IC, a Sociedade Européia de Cardiologia sugere que apenas dois critérios obrigatórios sejam utilizados para o seu diagnóstico: presença de sinais e sintomas característicos de IC associados com evidência objetiva da disfunção ventricular ou elevação de pressões de enchimento⁸⁰.

A utilização de um método objetivo aumenta a acurácia do diagnóstico de IC e atualmente é recomendada a realização do ECO em todo paciente com suspeita clínica desta síndrome⁸⁰.

O ECO é um dos métodos mais usados para avaliar a disfunção ventricular causada por agentes antineoplásicos, pela facilidade da execução do exame, sendo método não invasivo, de baixo custo e seguro, pois não envolve radiação. A fração de ejeção (FE) ainda hoje é considerada peça chave para detecção e monitorização da carditoxidade⁸¹. Os métodos mais utilizados na prática clínica são Teicholz e o método biplanar (regra do Simpson modificada).

O primeiro é uma medida linear, que calcula os diâmetros do VE na sístole e na diástole no eixo paraesternal longo, ao nível da ponta da valva mitral, em uma única dimensão. Não se aplica a inúmeras cardiopatias. O volume ventricular é adquirido através de uma fórmula que utiliza os diâmetros medidos num único plano, e a partir desses volumes estimados na diástole e sístole, calcula-se a FE. No método biplanar, entretanto, o cálculo da FE é baseado na medida direta do volume. O ventrículo é dividido matematicamente ao longo do seu eixo longo numa série de discos de mesma altura. O volume de cada disco é calculado através da área vs. altura e o volume ventricular é representado pela soma dos discos. Uma vez determinado os volumes ventriculares na diástole e sístole, o volume de ejeção é calculado. A FE é calculada a partir do volume de ejeção dividido pelo volume diastólico⁸². A regra do Simpson modificada é atualmente o método ecocardiográfico recomendado para cálculo da FE, devendo ser abandonada a medida menos confiável do Teicholz⁸².

Entretanto, mesmo o método de Simpson pode ser limitado em pacientes com alterações segmentares nas paredes analisadas ao corte apical 3 câmaras, que não são consideradas nas análises dos volumes ventriculares e no cálculo da FE. Esse dado tem sido considerado o principal responsável pela variabilidade de volume e função estimados pelo ECO 2D. Além disso, é importante ressaltar que as medidas podem variar de 5 a 10% entre o mesmo examinador⁸³.

O ecodopplercardiograma tridimensional (ECO 3D) é um método mais recente que possui como maior benefício a avaliação de todas as paredes miocárdicas, possibilitando a correção de possíveis encurtamentos do ventrículo, de forma independente do posicionamento do transdutor. Além disso, é realizado em tempo real. Entretanto, é dependente da qualidade da imagem. Outros exames de imagem como ventriculografia radioisotópica, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada *multislice* podem mensurar a FE. Estudos mostram a correlação adequada dos cálculos dos volumes do VE pelo ECO 3D e a RM, considerada nos dias de hoje o padrão ouro para o cálculo da FE^{84,85}.

Em pacientes em uso de antineoplásicos, medidas sequenciais da FE são realizadas para avaliação da cardiotoxicidade. Estudo realizado por Paladinesh e colaboradores⁸³ acompanhou 56 pacientes com FE normal pré-tratamento, em uso de quimioterápicos durante um ano, sendo utilizados tanto o ECO 2D com Simpson,

a técnica do ECO 2D triplanar e ECO 3D, de modo a avaliar o melhor método de reprodutibilidade temporal da FE e dos volumes ventriculares. Todos os métodos foram feitos com e sem contraste. Foi utilizada a definição da queda da FE de 5% abaixo de 55% em sintomáticos, e maior que 10% em assintomáticos. Observou-se que o ECO 3D sem contraste foi a técnica com menor variabilidade temporal intra e interobservador⁸³.

As recomendações e monitorização dos pacientes em uso de antineoplásicos não são específicas e variam entre as sociedades. As diretrizes recomendam o uso da FE principalmente nos pacientes que fizerem uso de antracíclicos e trastuzumab⁸⁶.

A Sociedade Europeia de Oncologia Clínica (ESMO) recomenda a avaliação da FE pelo método de Teicholz antes do tratamento, após metade da dose planejada ou dose cumulativa da doxorubicina de 300 mg/m² e da epirrubicina 450 mg/m²; e após cada dose subsequente; assim como 3, 6 e 12 meses após tratamento. Como recomendação, em caso de queda de 20% da FE para valores menores que 50%, o antineoplásico deve ser suspenso^{86,87}.

No Reino Unido, o *National Institute for Health and Clinical Excellence* recomenda a avaliação da função cardíaca a cada três meses durante o tratamento com trastuzumab. Em caso de redução de 10 pontos percentuais da fração de ejeção do basal e abaixo de 50% é recomendada a suspensão do tratamento⁸¹.

A Sociedade Americana de Ecocardiografia e a Associação Europeia de Imagem Cardiovascular realizaram uma atualização nas recomendações para quantificação das câmaras cardíacas e o método mais comumente usado para avaliar a FE foi o Simpson⁸².

A Diretriz de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia orienta a realização do ECO antes e no seguimento do tratamento nos 3^o, 6^o e 12^o meses, sem definir a técnica de avaliação da FE. Recomenda-se repetir o exame anualmente por 5 anos, somente no caso de antracíclicos¹⁴. As recomendações de avaliação de cardiotoxicidade encontram-se descritas no anexo 1.

Podemos resumir que o método tradicionalmente utilizado até o momento para avaliação da função ventricular é o ECO, ainda baseado em alterações na FE. Entretanto, essa estratégia apresenta limitações: 1. sua medida varia com a técnica utilizada; 2. não detecta mudanças precoces; 3. não apresenta correlação com a função diastólica. A redução manifesta da FE reflete um marcador de dano miocárdico avançado, acompanhado por pior prognóstico, com menor possibilidade de recuperação da função ventricular em 58% dos pacientes, apesar da intervenção com drogas cardioprotetoras. A disfunção cardíaca somente se torna evidente quando o dano miocárdico é maior, por conseguinte, a sua ausência não exclui a cardiotoxicidade tardia⁸⁹⁻⁹¹.

Deste modo, cresce o interesse por marcadores precoces das alterações miocárdicas que possam prever o desenvolvimento subsequente da redução da FE e evolução para IC. Uma vez detectadas, as estratégias de prevenção utilizando drogas cardioprotetoras poderiam ser iniciadas⁹².

Alguns biomarcadores, entre eles a porção N-terminal do pro-Peptídeo Natriurético Tipo B (NT-proBNP), têm sido utilizados para a avaliação não invasiva da função sistólica do VE durante o tratamento com antineoplásicos. Os seus níveis séricos aumentados ocorrem em resposta à sobrecarga de pressão e volume e estão fortemente relacionados a eventos cardiovasculares, sintomas de IC e mortalidade⁹³.

A troponina é outro importante marcador de detecção de lesão miocárdica de várias causas, como por exemplo, infarto agudo do miocárdio, síndrome de *takotsubo* e miocardite⁹⁴. Medidas de troponina têm sido usadas em pacientes recebendo altas doses de antracíclicos. A dosagem por um método ultrasensível da troponina I e T apresentam alta sensibilidade e especificidade como biomarcadores de dano miocárdico e suas concentrações estão associadas a severidade da injúria e desfecho clínico⁹⁵. Estudo de Sawaya e col. demonstrou que o aumento da troponina associado com o *strain* longitudinal foram preditores da queda da FE⁹⁶.

A proteína C reativa é liberada pelos hepatócitos na fase aguda em resposta a um processo inflamatório. Níveis elevados desse marcador se correlacionaram com a severidade da IC, sendo considerado um preditor independente de eventos cardiovasculares durante o seguimento desses pacientes⁹⁷. Entretanto, em um

estudo prospectivo incluindo 95 pacientes em tratamento para o câncer de mama tratados com doxorrubicina ou ciclofosfamida associados semanalmente a paclitaxel com trastuzumab ou lapatinib, os níveis de proteína C reativa não se correlacionaram com a queda da FE em 78% dos casos⁹⁸.

Concluimos que o papel desses biomarcadores para avaliação de pacientes em tratamento antineoplásico ainda está mal definido, não sendo estabelecido seu significado clínico e a frequência necessária de avaliações ao longo do tratamento.

Em paralelo aos biomarcadores, os parâmetros de deformidade miocárdica através do *strain* 2D estão sendo cada vez mais utilizados na detecção precoce de alterações da função ventricular em alguns cenários clínicos, principalmente com o uso de antracíclicos e trastuzumab no tratamento do câncer de mama⁹⁹.

2.6 STRAIN BIDIMENSIONAL

A técnica do *strain* mede o encurtamento e alongamento de um segmento, representando a deformidade miocárdica, conforme ilustrado na Figura 1. O *strain* (ϵ) é uma medida dada em percentuais através da fórmula: $\epsilon = \Delta L/L_0 = L-L_0/L_0$, onde ΔL é a alteração total do comprimento, e L_0 é o comprimento inicial¹⁰⁰.

Figura 1 Ilustração da Deformidade Miocárdica em Diástole e Sístole



Originalmente, este índice foi aplicado a testes de tensão para demonstrar as propriedades de materiais utilizados em engenharia estrutural. O *strain* é um índice de deformidade miocárdica global ou regional que pode ser aferido pela técnica do *speckle tracking*, baseado em escalas de cinza e obtido por medida automática da distância entre dois *pixels* de um segmento do VE durante o ciclo cardíaco, independente do ângulo de insonação. O *frame rate* ideal está entre 50-70 fps (*frames* por segundo). Ele foi validado utilizando-se a ressonância magnética e a

sonomicrometria como padrões de referência^{101,102}.

O *strain* é calculado para cada segmento do VE como a média relativa da deformação entre dois pontos. O *strain* sistólico é ligeiramente maior no ápice em relação aos segmentos basais. Ele pode ser avaliado para cada região do ventrículo e a sua média determina o *strain* global. O *strain rate* corresponde a velocidade com que a deformação ocorre, que equivale à diferença de velocidade por unidade de comprimento^{82,102}.

O *strain* derivado do *Doppler* tecidual, diferente do *strain* que utiliza a técnica do *Speckle Tracking*, foi introduzido há alguns anos e recebeu críticas em relação ao ângulo dependente, interferência de ruídos, reverberação e maior variabilidade intra e interobservador¹⁰³.

Existem três padrões principais de deformação durante a sístole, formando um eixo perpendicular no sistema de coordenadas internas cardíacas: longitudinal, circunferencial e radial. O *strain* longitudinal (SL) e circunferencial apresentam valores negativos, enquanto o radial é positivo. Por convenção, o *strain* positivo reflete o alongamento do objeto, enquanto o valor negativo está relacionado ao seu encurtamento¹⁰³.

Os programas para realização do *strain* circunferencial e radial não estão disponíveis nos aparelhos de ECO, diferente do SL, sendo necessária uma estação de trabalho com os *softwares* instalados para seu cálculo, portanto sua avaliação é feita *offline*, aumentando o tempo de realização do exame. Além disso, são poucos os serviços que disponibilizam essa estrutura. Dados da literatura avaliando a correlação das medidas entre diferentes aparelhos sugerem uma melhor acurácia para o SL, sendo o radial a medida de menor reprodutibilidade¹⁰⁴.

A aplicação do *strain* pela técnica do *Speckle Tracking* para analisar a mecânica ventricular gradativamente está se estendendo a todas as cardiopatias. A possibilidade de detectar lesões subclínicas tem sido uma das grandes vantagens em sua utilização. Ele apresenta a habilidade de diferenciar movimento passivo do ativo de um segmento miocárdio causado, por exemplo, pelo infarto agudo do miocárdio. De um modo geral, embora a detecção precoce das mudanças seja conceitualmente importante, o valor dessas reais mudanças precisam se correlacionar com os desfechos.

Em relação à cardiotoxicidade, alguns estudos descritos desde 2001, demonstram a capacidade do *strain* 2D na detecção das alterações de deformidade miocárdica precoce à alteração da FE, seja imediatamente após infusão da terapia ou em alterações mais tardias.

O primeiro artigo na literatura introduzindo o assunto da aplicabilidade do *strain* bidimensional em pacientes utilizando quimioterapia foi publicado em 2001, realizado por Takenaka e colaboradores¹⁰⁵. Foi avaliado um número reduzido de pacientes, apenas 19, assim como ocorreu no artigo subsequente de Mercurio e colaboradores, em que 31 pacientes com FE acima de 55% pelo método de Simpson foram acompanhados por 18 meses, com tumores de sítios diferentes, tendo feito uso de epirrubicina. Foram avaliados função diastólica, SL e *strain rate* através do *Doppler* tecidual com o objetivo de detectar alterações subclínicas que poderiam ser preditoras de disfunção miocárdica, sendo comparados com marcadores de estresse oxidativo (interleucina 6, fator de necrose tumoral, entre outros). Nesse trabalho somente o *strain rate* proveniente do *Doppler* tecidual apresentou redução persistente e se correlacionou inversamente com os marcadores de estresse oxidativo¹⁰⁶.

O estudo de Ganame e colaboradores em 2007 descreveu os efeitos agudos dos antracílicos através do SL em treze crianças, com diferentes tumores malignos. O estudo foi prospectivo e o ECO foi realizado antes da primeira dose e nas três doses subsequentes, menos de 2h do término de sua infusão. O *strain* longitudinal reduziu significativamente após a terceira dose. O valor basal do SL foi $-27\% \pm 5\%$; na terceira dose o SL reduziu para $-23\% \pm 6\%$ ¹⁰⁷.

Um outro estudo foi realizado por Ganame e colaboradores envolvendo 56 pacientes, sem fatores de risco para doença cardiovascular, com diagnóstico de linfoma, leucemia e outros tumores malignos, sendo tratados somente com antracílicos com dose menor que 300 mg/m^2 e comparados com um grupo controle, composto por 32 pacientes. Foi avaliada a cardiotoxicidade através do ECO, com seguimento em média 5,2 anos após o tratamento, sendo demonstrada redução significativa do SL ($p < 0,001$), principalmente parede lateral e septo interventricular, sem que houvesse alteração da FE¹⁰⁸. A importância desse trabalho está na demonstração de que seria necessário um longo seguimento para avaliar a queda da FE, e que novas ferramentas diagnósticas já seriam capazes de prever de forma

precoce este declínio.

Em um trabalho realizado por Jucurt e colaboradores em 2008, com 16 pacientes idosas com câncer de mama, que receberam quimioterapia adjuvante de seis ciclos de doxorubicina, foi observado a queda significativa do SL, radial e *strain rate*, todos derivados do *Doppler* tecidual, em contraste com a FE e as dimensões cavitárias que não apresentaram alteração. O *strain* longitudinal evoluiu com redução após seis ciclos, passando do valor inicial de $-22,7\% \pm 2,8\%$ a $-18,8\% \pm 2,8\%$, com $p < 0,001$ ¹⁰⁹. Esse foi o primeiro estudo realizado em pacientes com câncer de mama.

O trabalho realizado por Sawaya e colaboradores em 2011 demonstrou que o SL e a troponina foram preditores de disfunção sistólica em pacientes submetidos ao tratamento com antracíclicos e trastuzumab para câncer de mama. Quarenta e três pacientes realizaram ecodopplercardiograma antes, no terceiro e sexto mês do tratamento, sendo avaliados FE pelo Simpson, SL, radial, circunferencial e biomarcadores. Duas pacientes foram excluídas do estudo por perda de seguimento e resultado negativo para o marcador HER2. É importante ressaltar que 10 pacientes tinham uso prévio de antineoplásicos antes do ecodopplercardiograma basal. Assumindo uma variação do *strain* longitudinal em pacientes saudáveis de $19\% \pm 5\%$ e uma taxa de disfunção ventricular de 20%, foi realizado um cálculo amostral de 45 pacientes, permitindo a detecção da redução de 14% do SL2D do VE no grupo com disfunção ventricular esquerda, com poder de 80% e $p < 0,05$. A definição de cardiotoxicidade foi utilizada de acordo com os critérios revisados pelo Comitê do ensaio clínico do trastuzumab. Neste estudo, o SL foi capaz de prever cardiotoxicidade através da redução de 10% do seu valor basal em 7 dos 9 pacientes que evoluíram com cardiotoxicidade, com sensibilidade de 78% e especificidade de 79%. O evento ocorreu no 3º mês de seguimento em uma das pacientes e no sexto mês entre as demais. As análises do *strain* radial de 5 pacientes e 11 do *strain* circunferencial foram excluídas devido à dificuldade técnica em aquisição da imagem, relacionada à janela acústica inadequada nos pacientes com câncer de mama¹¹⁰.

Outro estudo realizado por Sawaya e colaboradores publicado em 2015 examinou a função sistólica do VE avaliada pelo método de Simpson, além do SL2D em 19 pacientes com câncer de mama em uso de trastuzumab, acompanhadas por

um período de 34 meses (média de 24,7 meses). Foi observado que as pacientes mantiveram alterações da função ventricular por longo período, mantendo aumento dos diâmetros cavitários e redução do SL ao longo de todo o acompanhamento, questionando a reversibilidade da lesão causada pelo trastuzumab¹¹¹.

O trabalho publicado por Neguishi e col. em 2013, teve como objetivo avaliar o melhor ponto de corte do valor de redução do SL como detector precoce de redução da FE. Foi realizado um estudo prospectivo com 81 pacientes com câncer da mama em uso de trastuzumab, sendo que 37 delas fizeram uso concomitante de antracíclico. Os 24 pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade tiveram redução do SL no sexto mês, considerado um importante preditor do evento, com área sob a curva de 0,84. O ponto de corte do SL para o diagnóstico de cardiotoxicidade foi estabelecido com a queda de 11% do valor basal, com sensibilidade de 65% e especificidade de 94%¹¹².

O consenso realizado entre a Sociedade Americana e Européia de Imagem Cardiovascular demonstrou que as alterações de deformação precedem a disfunção ventricular. Uma redução de > 15% do SL, imediatamente após ou durante o tratamento com antracíclicos, foi o parâmetro mais útil em prever cardiotoxicidade em relação a outros parâmetros ecocardiográficos como o *Doppler* tecidual, índice de Tei e FE, enquanto uma redução menor que 8% provavelmente excluiria o diagnóstico de cardiotoxicidade. Entretanto, existe uma zona cinzenta entre esses valores. Desta forma, o consenso atual não se compromete em definir qual o melhor ponto de corte do SL para o diagnóstico de cardiotoxicidade¹¹³.

2.7 STRAIN DO VENTRÍCULO DIREITO

A evolução do ventrículo direito (VD) em pacientes em uso de antineoplásicos não é conhecida. A frequência do seu envolvimento e seu valor prognóstico são pouco estudados. Há um breve comentário no consenso realizado entre a Sociedade Americana e Européia de Imagem Cardiovascular de que os antracíclicos podem causar também disfunção do VD, entretanto, esse conceito não foi ainda explorado de forma adequada pela literatura¹¹³.

É importante ressaltar que sua forma anatômica em crescente, dificulta sua análise. Existem alguns parâmetros utilizados para avaliação dessa cavidade, como

o TAPSE (excursão sistólica do anel tricuspídeo), FAC (mudança fracional da área do ventrículo direito), o *Doppler* tecidual, a fração de ejeção pelo 3D e o *strain* da parede livre do VD (SPL do VD) ou de toda a sua cavidade, incluindo o septo (*strain* do VD). Os *softwares* para *strain* foram desenvolvidos para a avaliação somente do ventrículo esquerdo. O que ocorre na prática diária é utilizar-se o mesmo *software* para a análise do VD, com adaptações que podem ser questionáveis⁸².

Em cardiotoxicidade, o trabalho de Tanindi e colaboradores estudou a função contrátil do VD entre 37 pacientes em uso de antracíclico (adriamicina) com ciclofosfamida ou adriamicina com 5-fluoracil, com seguimento de fevereiro de 2009 a junho de 2010. Os pacientes foram submetidos a seis ciclos e o ecodopplercardiograma foi realizado antes do tratamento, após o primeiro ciclo e depois de completar outros dois ciclos. A avaliação do VD foi realizada através de TAPSE e FAC, além de ser realizada a dosagem do peptídeo natriurético (NT-proBNP). O estudo demonstrou uma discreta redução dos índices ecocardiográficos. A FAC média foi $63,7 \pm 3,63$ (basal); $63,3 \pm 3,67$ (intermediária), $61,2 \pm 4,41\%$ (final), respectivamente. O TAPSE diminuiu com o tempo: $1,82 \pm 0,2$ cm (basal), $1,78 \pm 0,19$ cm (intermediário) e $1,62 \pm 0,24$ cm (final). O *Doppler* tecidual teve os seguintes valores: $11,35 \pm 1,85$, $11 \pm 1,82$ e $10,45 \pm 1,75$ cm/s, respectivamente. O peptídeo natriurético sérico evoluiu com medianas crescentes: 82 (60-247), 116 (60-426) e 170 (60-600) pg/ml, todos os dados sugerindo haver acometimento ventricular direito, ainda que discreto ou mesmo clinicamente não relevante¹¹⁴.

Contraopondo-se a esses dados, em um recente estudo incluindo 42 pacientes em uso de trastuzumab para o tratamento de câncer de mama, nenhuma mudança dos parâmetros ecocardiográficos de VD foi mencionada no seguimento de 6 meses, seja no aumento da cavidade ou em sua *performance*. Para o cálculo da função ventricular direita foram utilizados TAPSE, índice de Tei e o *Doppler* tecidual do anel tricuspídeo¹¹⁵.

2.8 AVALIAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE: EXPERIÊNCIA BRASILEIRA

Em nosso país, existe uma carência de dados sobre os pacientes submetidos a antineoplásicos que evoluem com lesão miocárdica e IC.

O primeiro estudo a ser citado foi realizado por Helder e colaboradores com o

objetivo de detectar alterações subclínicas de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama em uso de trastuzumab, através da FE pelo Simpson e da função diastólica. Um total de 51 pacientes foram acompanhados por apenas 3 meses. Nesse período os pacientes não apresentaram IC e não houve alteração significativa da FE. Entretanto, foi detectada alteração da função diastólica, demonstrada por redução da relação E/E'¹¹⁶.

O segundo trabalho encontrado foi uma dissertação de Mestrado intitulada: “Avaliação ecocardiográfica da cardiotoxicidade por adriamicina: valor preditivo do índice de Tei”, na qual foram estudadas 55 pacientes do sexo feminino com média de 49 ± 12 anos, com neoplasia mamária, seguidas também por apenas 3 meses. Foi realizada uma avaliação comparativa entre índice de Tei e a FE avaliada pela ventriculografia radioisotópica para detecção de disfunção ventricular esquerda secundária à adriamicina. Nesta avaliação, o índice de Tei não foi considerado uma ferramenta útil para detecção precoce de disfunção sistólica do VE¹¹⁷.

Estudo transversal publicado em 2014 investigou o comportamento do SL, radial e circunferencial em 81 pacientes, das quais 40 apresentavam diagnóstico de câncer de mama, em uso de doxorubicina e outros antineoplásicos dois anos antes do início do trabalho, sendo comparadas com 41 controles. Todas apresentavam FE maior que 55%, avaliada através do Simpson. O resultado mostrou uma redução do SL e do *strain* radial, comparado com os controles, sugerindo uma alteração subclínica da função sistólica do VE, mesmo com FE normal. Nesse estudo, o autor sugere que a doxorubicina é um preditor independente da redução do *strain* circunferencial¹¹⁸.

Em síntese, é bem definido que os antineoplásicos causam lesão miocárdica e que a mortalidade dos pacientes submetidos a esse tratamento é elevada quando evoluem com IC. O uso do SL2D do VE através do ecodopplercardiograma tem se demonstrado como importante ferramenta na detecção precoce da disfunção cardíaca, evitando a progressão para IC^{112,119,120}. Dados da literatura comprovam que o carvedilol reduz o declínio da FE nos pacientes em uso de doxorubicina pela redução da formação de radicais livres. Estudos envolvendo inibidores da angiotensina administrado depois do antracíclico demonstrou redução do estresse oxidativo e do sistema renina-angiotensina-aldosterona responsável pelo surgimento da disfunção induzida por antracíclico^{121,122}.

Entretanto, apesar do reconhecimento de que esta detecção precoce da alteração de deformidade miocárdica seja conceitualmente importante, o ponto de corte do valor do SL2D como preditor de cardiotoxicidade permitindo tanto a mudança no manejo do oncologista, através da redução ou suspensão do antineoplásico, ou mesmo o início do tratamento cardioprotetor, não está estabelecido nas principais diretrizes de Cardio-Oncologia^{3,80,123}. Lamentavelmente, a conduta do Oncologista ainda é baseada na FE, um método sujeito a limitações, que pode permanecer normal, apesar das alterações de deformidade miocárdica já existentes.

3 OBJETIVOS

3.1 Avaliar a incidência de cardiotoxicidade associada ao tratamento antineoplásico para o câncer de mama em nossa população.

3.2 Identificar os fatores de risco associados à cardiotoxicidade (medicamentos utilizados, dose, radioterapia adjuvante, dados clínicos e variáveis do ecodopplercardiograma).

3.3 Identificar o melhor ponto de corte do valor do *strain* 2D na detecção precoce da redução da fração de ejeção.

4 MÉTODOS DO ESTUDO

O presente estudo foi iniciado em 2014, a partir da coleta prospectiva de dados de pacientes com câncer de mama e indicação de iniciar tratamento antineoplásico com antracíclico e/ou trastuzumab pela primeira vez no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF).

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo prospectivo e observacional de pacientes ambulatoriais consecutivos, encaminhados ao ambulatório de Oncologia do HUCFF, com diagnóstico confirmado de câncer de mama e indicação de iniciar tratamento antineoplásico potencialmente cardiotoxíco. A coleta de dados foi realizada no período de 22/08/2014 a 19/02/2016, mediante preenchimento de uma ficha onde constavam informações clínicas do paciente, exame físico, dados ecocardiográficos e o tratamento proposto (Anexo 2).

4.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes que contemplaram os critérios de inclusão foram encaminhados para a realização de ecodopplercardiograma basal e a cada 3 meses, com seguimento de 6 a 12 meses no HUCFF. A autora da tese realizou todos os exames ecocardiográficos e estava cega para o tratamento instituído, exceto para o exame basal, pois era conhecido que todos os pacientes não haviam iniciado nesse momento o tratamento antineoplásico. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3).

4.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes ≥ 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama, sem tratamento com antineoplásicos e/ou radioterapia prévios, que ao realizar o primeiro ecodopplercardiograma antes do tratamento apresentavam FE normal, de acordo com as últimas recomendações das Sociedades Americana e Européia de Ecocardiografia⁸² (acima de 54% pelo Simpson) e que tivessem planejamento de tratamento antineoplásico com antracíclicos e/ou trastuzumab.

4.2.2 Critérios de exclusão

Impossibilidade de avaliação precisa do *strain* 2D devido à janela acústica inadequada.

Presença de arritmias cardíacas e/ou ritmos não sinusais no momento do exame, que não permitissem a aquisição de ciclos regulares.

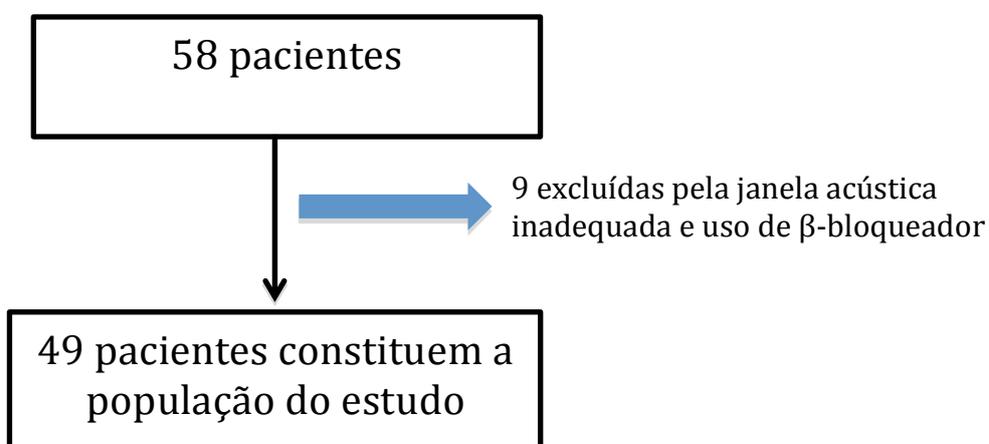
Pacientes em uso de β -bloqueadores e/ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA).

Patologias valvares com graduação maior que leve.

4.2.3 População do estudo

No período de 19 meses (22/08/2014 a 19/02/2016), 58 pacientes foram encaminhadas pelo Serviço de Oncologia do HUCFF para realização do ecodopplercardiograma. Destas, nove foram excluídas devido à janela acústica inadequada e dentre elas, duas estavam em uso de β -bloqueador, restando 49 pacientes que constituíram a população do estudo, conforme demonstrado na Figura 2.

Figura 2 Diagrama do estudo



4.3 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

4.3.1 Local do estudo

Referência no tratamento de diversas doenças de alta complexidade, o HUCFF, situado na Ilha do Fundão, na cidade do Rio de Janeiro, é um centro de excelência em assistência, ensino e pesquisa, inclusive realizando parcerias com entidades nacionais e internacionais.

4.3.2 Métodos da coleta de dados

Uma ficha ambulatorial foi elaborada para aquisição das informações de forma retrospectiva em prontuário e prospectiva dos pacientes, com nome, data de nascimento, idade, sexo, raça, endereço, telefone para contato e comorbidades (HAS, DM tipo I e II, FA, dislipidemia, tabagismo, etilismo, doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência renal crônica).

Dados clínicos da anamnese e exame físico como peso, altura, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) eram obtidas no momento de cada ecodopplercardiograma. Dados complementares, como o tipo de câncer de mama, a mama acometida, data do diagnóstico do câncer, estadiamento do tumor, cirurgia prévia ao uso de antineoplásico ou após o seu uso, tipo de cirurgia, início do tratamento antineoplásico e doses foram coletados de forma prospectiva e retrospectiva em prontuário. No momento de realização do ecodopplercardiograma, os dados referentes a este exame eram acrescentados à ficha.

4.3.3 Definição das variáveis e desfecho clínico

As variáveis clínicas avaliadas foram:

- Idade: descrita em anos.
- Comorbidades: de acordo com o diagnóstico descrito no prontuário das pacientes encaminhadas, sendo confirmado seu relato em anamnese no momento da realização do ecodopplercardiograma, quais sejam, DM, HAS, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tabagismo, doença arterial coronariana (DAC), insuficiência renal crônica (IRC), FA, acidente vascular encefálico, dislipidemia,

história familiar de miocardiopatia dilatada, etilismo, história prévia de câncer e uso de antineoplásicos.

- Sinais vitais realizados antes da realização dos ecodopplercardiogramas: PAS e PAD, descritas em milímetros de mercúrio e FC, descrita em batimentos por minuto.

- Medidas antropométricas: Peso (Kg) e altura (m), área de superfície corporal (m^2), índice de massa corporal (kg/m^2).

- Medicamentos em uso antes da inclusão no estudo: β -bloqueador, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina, aspirina, diuréticos e anticoagulantes.

- Tratamento antineoplásico definidos em dois protocolos distintos:

a. FEC (5-Fluoracil $500\text{ mg}/m^2$, Epirrubicina $100\text{ mg}/m^2$ e Ciclofosfamida $500\text{ mg}/m^2$ em três ciclos, a cada 21 dias, seguido de docetaxel $100\text{ mg}/m^2$ em outros três ciclos, a cada 21 dias;

b. Doxorrubicina $60\text{ mg}/m^2$ e Ciclofosfamida $600\text{ mg}/m^2$ a cada 21 dias, em quatro aplicações, seguido de paclitaxel $80\text{ mg}/m^2$ semanal por doze ciclos, tanto para tratamento adjuvante como neoadjuvante.

As pacientes elegíveis para Trastuzumab deveriam ter a avaliação genética com pesquisa do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Naquelas com HER2 positivo (+++/+++) ou ainda HER2 duvidoso (++/+++), mas FISH (*Fluorescence in Situ Hybridization*) positivo, seria indicado tratamento adjuvante. O Trastuzumab seria oferecido por um ano, compreendendo dezoito aplicações com intervalo de 21 dias, com dose de ataque correspondendo a $8\text{ mg}/Kg$, seguida de manutenção $6\text{ mg}/m^2$.

O Ecodopplercardiograma foi realizado no aparelho Vivid S6-GE[®], monitor LCD 17", com aquisição de imagens pelo transdutor 3S, com harmônica, sendo as medidas reavaliadas por um segundo observador, também cego e com expertise no método, seguindo-se de testes de concordância interobservador. Foram obrigatórias as seguintes medidas:

a. FE avaliada através de dois métodos: Teicholz (%) e Simpson (%).

1a. O método de Teicholz calcula a FE através da fórmula: (volume diastólico final – sistólico final), dividido pelo volume diastólico final. Essa técnica realiza uma medida linear, portanto as alterações segmentares podem não ser contempladas em sua aferição. FE considerada normal $> 55\%$.

2a. O método de Simpson consiste na regra dos discos. Ela requer registro da incidência apical 4 e 2 câmaras, na qual a borda é delineada na telessístole e telediástole. O ventrículo é dividido em uma série de discos de igual altura. O volume de cada disco é calculado pela área x altura e a soma de todos os volumes dos discos dará o volume ventricular. Uma vez avaliados os volumes diastólico e sistólico, a fração de ejeção é calculada pelo volume de ejeção dividido pelo volume telediastólico. O volume de ejeção é a diferença entre os volumes diastólico e sistólico. Valor do Simpson considerado normal > 54% (sexo feminino), de acordo com as recomendações atuais⁸².

b. A função diastólica¹²⁴ foi avaliada pelo fluxo mitral com os valores anterógrados da onda E e onda A, e o *Doppler* tecidual do anel septal e lateral com medidas da onda S (velocidade sistólica do anel mitral) e a relação E/E'. A função diastólica foi classificada em tipo I (deficit de relaxamento), tipo II (pseudonormal) e tipo III (restritivo reversível ou irreversível utilizando a manobra de Valsalva). Em casos de fusão de ondas E e A, a análise era considerada prejudicada.

c. Onda E (cm/s): Velocidade de pico na diástole precoce; a aquisição é feita no corte 4 câmaras através do *Doppler* pulsado posicionado na ponta dos folhetos mitrais.

d. Onda A (cm/s): Velocidade de pico na diástole final (contração atrial). A aquisição é feita no corte 4 câmaras através do *Doppler* tecidual alinhado na ponta dos folhetos mitrais.

e. Onda E` (cm/s): Aquisição realizada no corte 4 câmaras utilizando o *Doppler* pulsado posicionado na região do septo basal e lateral, sendo calculada a média de ambas as medidas.

f. Relação E/E`: Relação da velocidade da onda E dividido pela velocidade E` do anel mitral.

g. Onda S do VE (cm/s): Utilizando o *Doppler* tecidual posicionado no anel septal mitral, compreende o pico sistólico da onda, no corte 4 câmaras.

h. Ondas S do VD (cm/s): Velocidade sistólica do anel tricuspídeo, utilizando o *Doppler* tecidual pulsado obtido pela corte apical 4 câmaras.

i. Volume atrial esquerdo indexado (ml/m²): Aquisição no corte 4 e 2 câmaras antes da abertura da valva mitral. Ao realizar o traçado é importante não incluir o apêndice atrial e as veias pulmonares. Após realizar o traçado em ambos os cortes, através do método dos discos, seu cálculo é feito e indexado à superfície corporal.

j. TAPSE: Excursão sistólica do anel tricuspídeo medido usando o Modo M, entre o final da diástole e o pico sistólico no corte apical 4 câmaras.

k. PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar estimada através da medida da velocidade de regurgitação tricúspide e ao resultado é adicionado a pressão atrial direita, estimada pela variação da veia cava inferior. Sua aquisição é através do corte 4 câmaras com o *Doppler* contínuo.

l. O SL2D do VE foi realizado através do AFI (*Automated Funcional Imaging*) adquirido de três cliques com imagens do VE em três cortes apicais, de forma que todos os segmentos miocárdicos estivessem bem visualizados: 4 câmaras, 2 câmaras e 3 câmaras. Era fundamental a marcação da abertura e fechamento da valva aórtica. As imagens foram adquiridas com *frame rate* entre 40-90 fps (>70% da frequência cardíaca). A seguir, era selecionada a opção *Aplax* (3 câmaras), o ecocardiografista marca os pontos nas regiões de interesse, definindo-se três pontos da imagem: borda endocárdica ínfero-lateral do anel mitral, região basal da parede anterosseptal e região apical. De forma automática, então, se dava o processamento das imagens, com aquisição do SL2D de cada segmento e o global. O examinador avalia se a análise está correta, caso contrário o processo se reinicia. A imagem paramétrica do *strain* era assim gerada e poderia ser vista isoladamente ou associada ao modo M anatômico curvo ou através de curvas. Quanto mais vermelha a coloração, maior a deformação miocárdica. Os mesmos passos foram realizados para o corte apical 4 câmaras e 2 câmaras. Após aceitação de todas as imagens do *strain* longitudinal era dada a opção de visualização em um mapa polar, o *bull's eye*. As imagens foram analisadas no próprio aparelho e na estação de trabalho (EchoPAC 13.0, GE Vingmed Ultrasound Horten, Norway). Essas etapas estão ilustradas na figura 3 (A-D).

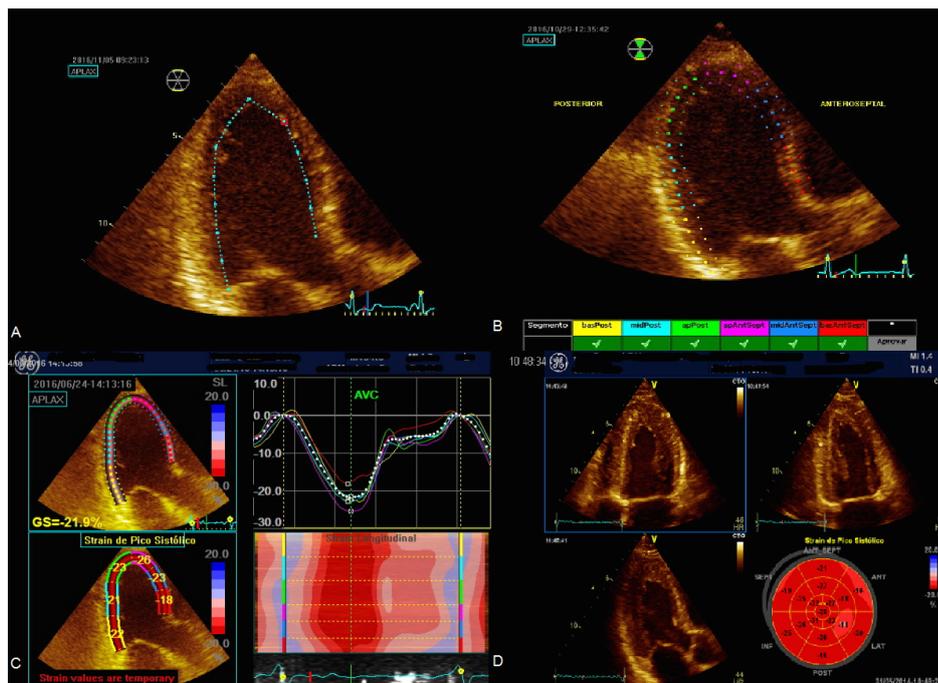


Figura 3 Deformidade miocárdica bidimensional obtida através da técnica do *speckle tracking*. Em A, visualizado a marcação da região de interesse no miocárdio do VE. Em B, aprovação dos seguimentos visualizados pelo avaliador. Em C, visualização dos valores do *strain* longitudinal de pico, calculados automaticamente em cada um dos seguimentos. Em D, representação paramétrica do SL em *bull's eye*.

m. *Strain* do VD foi realizado através do AFI. Foi necessária a aquisição de um clipe de projeção da janela apical adaptada para o estudo do VD, de forma a incluir toda a parede livre do VD e sua ponta para posterior análise. Foi realizado a marcação de três pontos nos segmentos basais (septo inferior e anel tricuspídeo) e ápice. Após essa marcação, a análise foi realizada de modo idêntico ao descrito para o VE.

O desfecho clínico avaliado foi a presença de cardiotoxicidade: redução de 5% ou mais para valores abaixo de 55% de FE em pacientes sintomáticos; ou redução de 10% ou mais para valores abaixo de 55% de FE para pacientes assintomáticos, de acordo com a descrita pelo Comitê de revisão cardíaca e de avaliação de cardiotoxicidade associada ao trastuzumab^{2,26}.

4.3.4 Análise intra e interobservador

As medidas de SL de VE, VD e parede livre do VD foram submetidas à análise de concordância intra e interobservador, utilizando-se os coeficientes de correlação intraclass. Gráficos de Bland-Altman foram criados para demonstrar os resultados das análises interobservador.

Foi realizado um sorteio aleatório incluindo exames em vários tempos de seguimento, definindo uma amostra de 10%, total de 25 exames, de todos os cálculos de *strain* analisados ao longo do estudo. Os dados foram reavaliados pela mesma observadora, autora da tese, cega para o tratamento instituído e com expertise no método, com Residência Médica pelo Ministério da Educação e Título de Ecocardiografia pelo Departamento de Imagem Cardiovascular, de modo a permitir a análise de concordância intraobservador.

A análise interobservador foi realizada por um outro ecocardiografista, também com expertise em ecocardiografia e grande experiência na avaliação do SL, a principal variável do estudo. Ele utilizou o mesmo clipe selecionado pela primeira observadora, com configurações pré definidas, como profundidade, ganho, valor do PRF (frequência de repetição de pulsos), no entanto, as novas regiões de interesse para demarcação do miocárdio são executadas livremente no momento da reanálise. Caso o observador concorde com a região de interesse assinalada, o próximo passo é a aprovação dos seis segmentos de acordo com as paredes avaliadas. Realizada a aprovação por um comando na tela da estação de trabalho, os valores do *strain* global e segmentar serão calculados e demonstrados através do *bull's eye* (Figura 3A-3D). Os cálculos de SL2D, *strain* do VD e SPL do VD foram assim repetidos na estação de trabalho por este segundo observador desconhecendo o momento de realização do ECO, o tratamento e a evolução do paciente.

4.3.5 Seguimento clínico

O tipo de tratamento antineoplásico instituído (droga, dose, necessidade de radioterapia) foi de completa responsabilidade dos médicos assistentes dos ambulatórios de Oncologia correspondentes. Os médicos que acompanharam esses pacientes receberam os resultados dos ecodopplercardiogramas, e caso fosse demonstrada disfunção, foram imediatamente avisados. Conforme a orientação da Sociedade Americana de Oncologia, em caso de necessidade, os exames seriam

antecipados para melhor orientação em relação à redução ou interrupção do tratamento conforme os valores da FE.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram registrados de forma prospectiva no programa *SPSS 15.0* para *Windows*, também utilizado para análise estatística.

As variáveis categóricas foram descritas pela sua frequência e comparadas através do teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram descritas através da média e desvio padrão ou por mediana e intervalo interquartil, conforme sua distribuição, sendo comparadas através do teste t de Student ou Mann Whitney U. Os valores basais, 3, 6, 9 e 12 meses do ecodopplercardiograma foram comparados através da análise de variância.

Análise de regressão de Cox foi realizada para identificar variáveis ecocardiográficas preditoras independentes de cardiotoxicidade.

Curvas ROC foram criadas para definir os pontos de corte de melhor acurácia para as variáveis contínuas associadas de forma independente com o evento avaliado.

As análises de variabilidade intra e interobservador foram avaliadas pelos coeficientes de correlação intraclasse, sendo ainda construídos gráficos de Bland-Altman para os dados de análise interobservador.

Para todos os testes, o nível de significância estatística foi definido com $p < 0,05$.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto geral denominado “Comportamento da deformidade miocárdica através do *Strain* Longitudinal 2D nos pacientes em tratamento com câncer de mama” foi aprovado pelo CEP do HUCFF, número de parecer 926.775, com cópia do documento demonstrada no Anexo 4.

5 RESULTADOS

Foram encaminhados 58 pacientes do sexo feminino provenientes do Serviço de Oncologia do HUCFF, dos quais, 49 foram incluídos no estudo. O fator de exclusão de 9 pacientes foi o biotipo, com maior IMC, gerando janela acústica inadequada para realização do SL2D do VE e da FE pelo Simpson, conforme descrito na Tabela 1. A localização do tumor e a cirurgia pré-quimioterapia não influenciaram em sua exclusão, conforme visualizado na Tabela 2.

5.1 COMPARAÇÃO ENTRE A POPULAÇÃO INCLUÍDA E EXCLUÍDA DO ESTUDO

Foi realizada uma análise comparativa entre a população estudada e aquela excluída do estudo, avaliando características demográficas, comorbidades e FE ao ecodopplercardiograma basal, sendo observada semelhança entre os grupos. As variáveis contínuas e categóricas da comparação entre os grupos estão descritas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente. Em relação aos dados antropométricos, houve diferença entre os grupos que justificou a exclusão dos 9 pacientes, conforme descrição prévia.

A pressão arterial diastólica e a incidência do tumor na mama direita foram as variáveis não antropométricas com diferença estatística entre os grupos, maior entre as excluídas.

Índice de massa corporal e dose total de antracíclico não apresentaram distribuição normal, sendo descritas como mediana e intervalo interquartil.

Tabela 1 Características Gerais da População Incluída e Excluída no Estudo (Variáveis Contínuas)

Variável	População Incluída (n= 49)	População Excluída (n=9)	p
Idade (anos)	49,7 ± 12,2	51,0 ± 12,9	0,780
Peso (Kg)	67,6 ± 12,6	90,5 ± 12,5	<0,050
Altura (m)	1,5 ± 0,06	1,5 ± 0,09	0,750
ASC (m ²)	1,65 ± 0,2	1,9 ± 0,2	< 0,050
IMC (Kg/m ²)	26,1 (23,6 - 30,4)	37,9 (31,6 - 40,9)	<0,001
PAS (mmHg)	125,1 ± 17,4	132,2 ± 12,0	0,250
PAD (mmHg)	74,7 ± 12,0	84,4 ± 5,3	0,020
FC (bpm)	77,2 ± 10,1	83,4 ± 13,7	0,120
FE (Teicholz - %)	69,0 ± 0,7	67,7 ± 9,3	0,590
Dose Total Antracíclico (Doses equivalentes, mg/m ²)	600 (534-760)	600 (507-590)	0,680
Dose Total Trastuzumab (mg/m ²)	6823,3 ± 2395,6	7079 ± 2207,6	0,880

ASC – Área de Superfície Corporal; IMC – Índice de Massa Corporal; PAS – Pressão Arterial Sistólica; PAD – Pressão Arterial Diastólica; FC – Frequência Cardíaca; FE - Fração de Ejeção
As variáveis são expressas através das médias ± DP, percentuais ou mediana (intervalo interquartil)

Tabela 2 Características Gerais da População Incluída e Excluída no Estudo (Variáveis Categóricas)

Váriável	População Incluída (n= 49)	População Excluída (n=9)	<i>P</i>
HAS	16 (32,7)	4 (44,4)	0,37
DM tipo II	2 (4,1)	0	0,71
Beta Bloq.	0	1 (11,1)	0,15
IECA/BRA	0	1 (11,1)	0,15
AAS	2 (4,1)	0	0,71
HCTZ	14 (28,6)	3 (33,3)	0,52
Estatina	3 (6,1)	0	0,59
CA Mama Direita	24 (49,0)	8 (88,9)	0,03
CA Mama Esquerda	25 (51,0)	2 (22,2)	0,11
Carcinoma Ductal Infiltrante	34 (69,4)	9 (100)	
Carcinoma Lobular	7 (14,3)	0	0,16
Outros subtipos	8 (16,3)	0	
Cirurgia pré-QT	20 (40,8)	3 (33,3)	0,49
Radioterapia	26 (53,1)	7 (77,8)	0,16
Doxorrubicina	20 (0,8)	2 (22,2)	0,25
Epirrubicina	29 (59,2)	7 (77,8)	0,25
Trastuzumab	8 (16,3)	2 (22,2)	0,48

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica, DM - Diabetes Melitus, IECA - Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina, BRA - Bloqueador do Receptor de Angiotensina, AAS - Ácido Acetil Salicílico, HCTZ - Hidroclorotiazida, CA - Câncer, QT - Quimioterapia.

As variáveis são expressas através das frequências e percentuais.

5.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

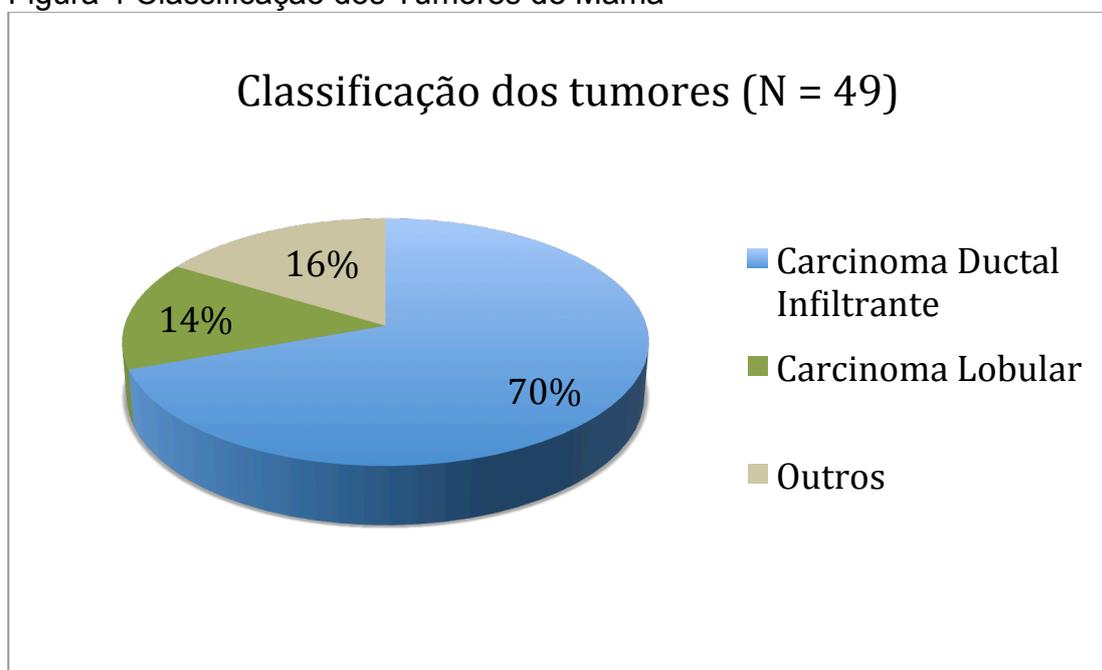
A idade média da população foi de $49,7 \pm 12,2$ anos, sendo 63,3% brancas, com tempo de seguimento de $381 \pm 29,8$ dias.

HAS foi a comorbidade mais prevalente (32,7%), seguida do diabetes mellitus tipo II (4,1%). Nenhuma paciente incluída estava em uso de β -bloqueadores, IECA ou BRA; 33,3% estavam em uso de diuréticos.

Em relação a outros fatores de risco, não havia casos de tabagismo, etilismo, história familiar de miocardiopatia ou doença arterial coronariana (DAC).

Quanto aos dados oncológicos, o tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal infiltrante, observado em 70% dos casos, como descrito na Figura 4. O tumor se localizava na mama esquerda em 51% das pacientes, 40,8% foram submetidas à cirurgia pré-quimioterapia e 53,1% à radioterapia.

Figura 4 Classificação dos Tumores de Mama



5.3 AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS

As 49 pacientes incluídas foram submetidas à realização de ecodoplercardiogramas seriados, sendo o primeiro antes do início do tratamento, e os seguintes no 3°, 6°, 9° e 12° meses, conforme o protocolo do estudo. O tempo médio da realização entre o primeiro exame e o início do tratamento antineoplásico foi de 9 dias.

As variáveis ecocardiográficas, com exceção da relação E/E' e do *strain* do VD e de sua parede livre foram adquiridas em todas as 49 pacientes no primeiro exame. Uma paciente apresentou fusão de ondas prejudicando a análise da função diastólica no primeiro momento. Apenas duas pacientes apresentavam leve refluxo tricuspídeo permitindo o cálculo da PSAP. Nenhuma paciente apresentou hipertensão pulmonar. Em relação aos dados de *strain* da câmara direita foram mensurados somente em 28 pacientes devido à dificuldade de aquisição de uma excelente imagem do VD que permitisse sua avaliação. Essas 28 pacientes tiveram as duas medidas do *strain* de VD avaliadas até o 6 mês, inclusive.

No ecodoppler cardiograma do 3º mês, a relação E/E' e a onda S do VE não foram adquiridas em 7 e 2 pacientes, respectivamente, devido a fusão de ondas e a dificuldade de identificação do pico da onda S do VE. A PSAP foi calculada em 4 pacientes, sem hipertensão pulmonar. No exame do 6º mês esse fato se repetiu, com relação E/E' obtida em 42 pacientes e a onda S, em 47 casos. A PSAP, no entanto, foi calculada em apenas 5 pacientes.

No 9º mês, foram realizados somente 38 exames, com relação E/E' e a PSAP adquiridas em 36 e 4 pacientes, respectivamente. As demais medidas foram incluídas. A justificativa para redução do número de exames foi a saída de pacientes do estudo para realização da cirurgia pós-quimioterapia, com implante de expansor, impossibilitando a aquisição de imagens com boa resolução para cálculo do SL2D, tendo a finalização do estudo sido programada para Agosto de 2016.

No 12º mês, pelos mesmos motivos citados anteriormente, foram realizados 28 exames, com todas as variáveis mensuradas, incluindo três casos com a variável PSAP, sem hipertensão pulmonar.

Média e desvio padrão das medidas realizadas nos períodos citados foram descritos na Tabela 3, com valor p para comparação de todos os dados (ANOVA) e entre cada avaliação (marcados com símbolos na tabela e descritos em sua legenda com valores *p< 0,05; †p=0,001; ‡p<0,001).

Tabela 3 Variáveis Ecocardiográficas Aferidas Durante o Seguimento

Variável	Basal	3º Mês	6º Mês	9º Mês	12º Mês	p ANOVA
VDF VE (ml)	62,9 ± 15,4	65,8 ± 19,4 [‡]	67,2 ± 15,2*	67,5 ± 15,7*	64,3 ± 15,3*	0,007
VSF VE (ml)	20,6 ± 7,6	23,2 ± 10,0*	23,2 ± 7,8*	23,5 ± 10,4*	23,2 ± 7,9*	0,001
FE (S) (%)	67,9 ± 7,5	66,2 ± 7,6	65,8 ± 8,0	66,3 ± 8,6	64,7 ± 6,8*	0,110
FE (T) (%)	69,1 ± 6,8	69,5 ± 8,7	68,2 ± 9,6	66,2 ± 9,9	65,6 ± 8,7	0,130
E/E'	8 ± 1,7	8,5 ± 2,0*	8,2 ± 2,4	8,3 ± 2,0	8,9 ± 2,6	0,090
S do VE (cm/s)	8,2 ± 1,1	8,2 ± 1,5	7,7 ± 1,4*	7 ± 1,5 [‡]	7,6 ± 1,1*	< 0,001
Vol AE indexado (ml/m ²)	23,7 ± 4,7	22,9 ± 4,8	22,8 ± 4,9	23,4 ± 5,2	24,0 ± 5,1	0,180
TAPSE (cm)	2,8 ± 0,5	2,9 ± 0,5	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,4	2,6 ± 0,4	0,230
S do VD (cm/s)	12,9 ± 2,0	12,9 ± 2,2	12,9 ± 2,0	12,3 ± 2,1*	12,7 ± 2,1	0,180
PSAP (mmHg)	25,5 ± 2,1	21,5 ± 1,0	24,4 ± 3,9	24,5 ± 6,4	23,7 ± 3,5	CI
Strain L do VE (%)	-20,3 ± 2,0	-19,4 ± 2,5 ⁺	-19,1 ± 2,3 [‡]	-18,8 ± 2,3 [‡]	-18,8 ± 2,2*	0,050
Strain do VD (%)	-22,2 ± 2,7	-21,3 ± 3,5	-20,9 ± 3,7*	-20,4 ± 3,3*	-20,7 ± 4,1	0,130
Strain PL VD (%)	-25,9 ± 4,1	-24,6 ± 4,0*	-24,6 ± 4,7*	-24,1 ± 3,9	24,8 ± 4,9	0,200

VDF - Volume Diastólico Final; VSF Volume Sistólico Final; FE(S) - Fração de Ejeção pelo Método de Simpson; FE (T) - Fração de Ejeção pelo Método de Teicholz; E/E'- relação entre onda E e onda E' no Doppler Tecidual; S do VE - Onda S do Ventrículo Esquerdo; Vol AE - volume do átrio esquerdo indexado; TAPSE - Excursão Sistólica do Anel Tricuspidé; S do VD - Onda S do Ventrículo Direito; PSAP - Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar; *Strain* L - *Strain* longitudinal; *Strain* PL - *Strain* parede livre; VE - Ventrículo Esquerdo; VD - Ventrículo Direito; ANOVA - Análise de variância; CI - Casos Insuficientes Para Gerar Estatística.

*p < 0,05; ⁺p = 0,001; [‡]p < 0,001

As variáveis são expressas através de médias ± DP.

5.4 ANÁLISE INTRA E INTEROBSERVADOR DO *STRAIN* LONGITUDINAL

Os coeficientes de correlação intraclassa foram avaliados para a análise repetida dos dados de SL2D do VE, *strain* do VD e SPL do VD. Os resultados demonstraram uma excelente concordância inter e intraobservador, conforme visualizado na Tabela 4. A análise interobservador de SL2D do VE, *strain* do VD e SPL do VD também pode ser avaliada através dos Gráficos 1, 2 e 3 de Bland–Altman, respectivamente.

Tabela 4 Análise da Variabilidade Intra e Interobservador

	Intraobservador	Interobservador
	CCI (IC)	CCI (IC)
SL VE	0,97 (0,91-0,99)	0,97 (0,92-0,99)
SPL do VD	0,98 (0,93-0,99)	0,97 (0,92-0,99)
<i>Strain</i> do VD	0,98 (0,95-0,99)	0,98 (0,93-0,99)

S- *Strain*; SL- *Strain* Longitudinal; S PL- *Strain* Parede Livre; VE- Ventrículo Esquerdo; VD- Ventrículo Direito; CCI- Coeficiente de Correlação Intraclassa; IC- Intervalo de Confiança

Gráfico 1 Gráfico de Bland-Altman: Análise Interobservador do *Strain* Longitudinal do VE

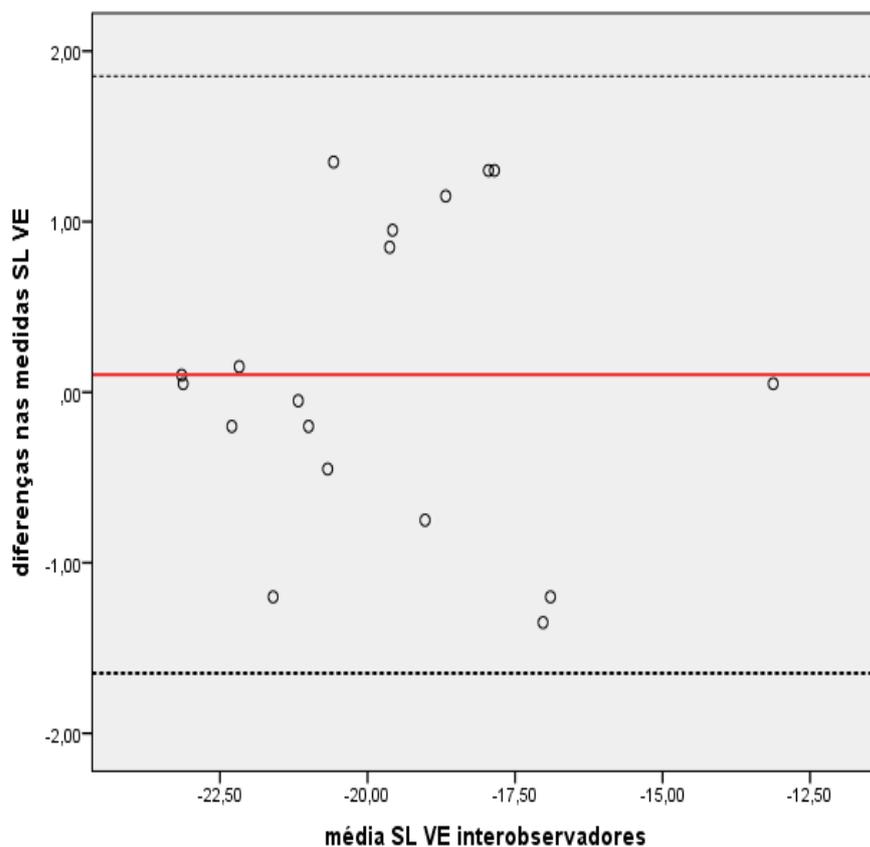


Gráfico 2 Gráfico de Bland-Altman: Análise interobservador do *Strain* do VD

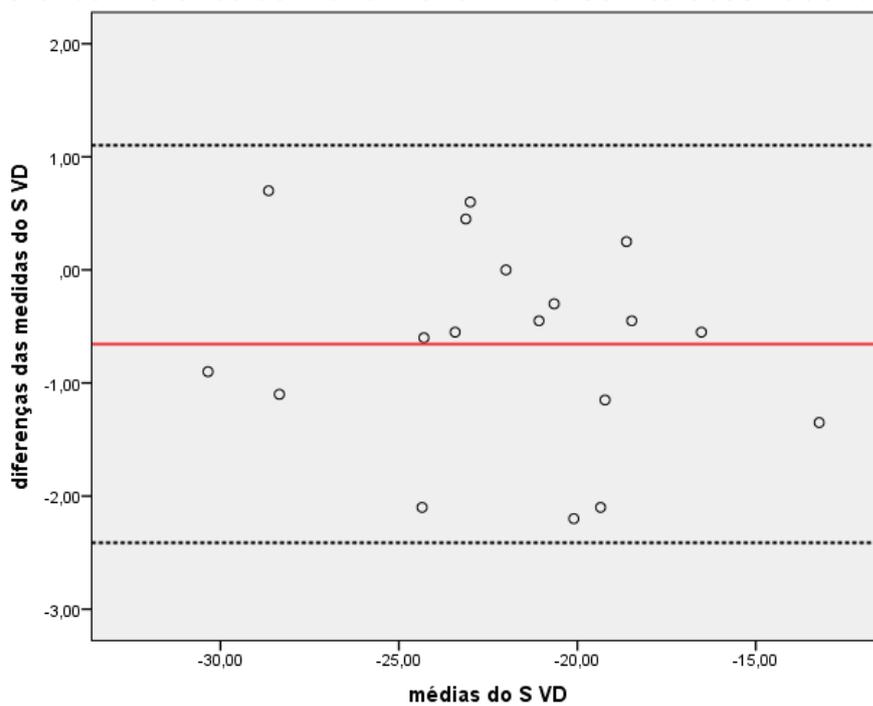
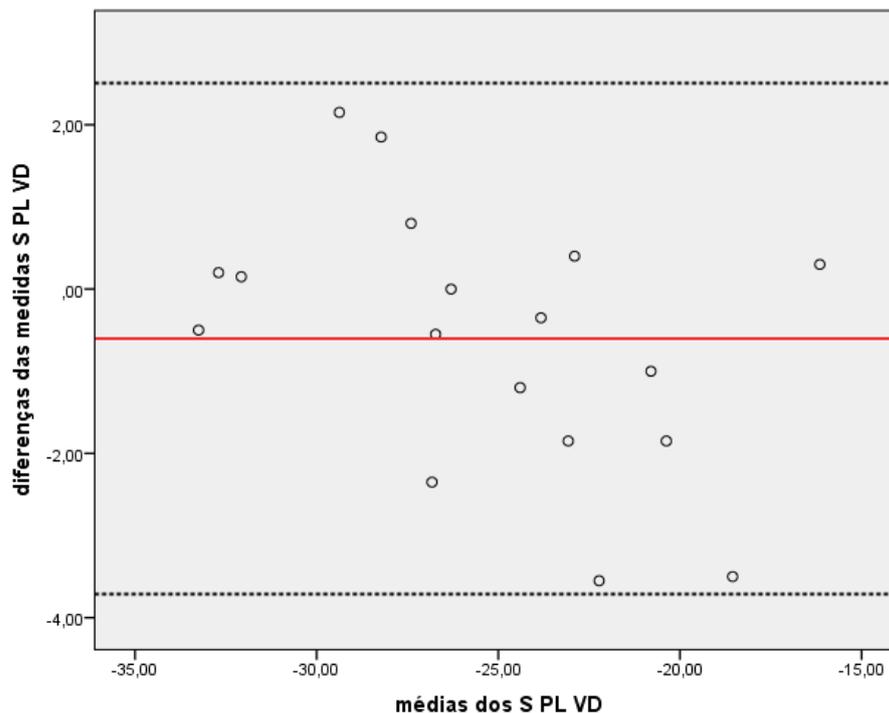


Gráfico 3 Gráfico de Bland-Altman: Análise interobservador do *Strain* da Parede Livre do VD



5.5 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO QUE EVOLUIU COM CARDIOTOXICIDADE

Durante o seguimento, 10% das pacientes desenvolveram cardiotoxicidade (n=5), sendo dois casos no 3º mês e três no 6º mês. Embora não tenha sido encontrada uma associação estatisticamente significativa, pode-se observar que a média de idade das pacientes com cardiotoxicidade foi maior quando comparada às 44 pacientes que não a desenvolveram. Além disso, 80% dessas pacientes foram submetidas à radioterapia. A dose total da radioterapia foi de 50 Gy, idêntica em ambos os grupos. Hipertensão Arterial Sistêmica e DM tipo II estiveram presentes em 40% e 20% dos casos, respectivamente.

O Serviço de Oncologia do HUCFF utiliza um outro critério de diagnóstico de cardiotoxicidade, a redução da FE calculada pelo Teicholz absoluta de 16 pontos ou em percentual de 10 a 15%. Caso utilizássemos este critério, a prevalência de cardiotoxicidade seria de 33%.

Todas as pacientes fizeram uso de antracíclicos. Em duas pacientes (40%) que evoluíram com cardiotoxicidade, o trastuzumab foi associado ao esquema

antineoplásico. No grupo sem cardiotoxicidade, a associação ocorreu em 13,6% dos casos.

O tumor mais comum foi o carcinoma ductal infiltrante, o qual é associado a pior prognóstico, implicando em tratamento mais agressivo.

Em relação ao tratamento antineoplásico, o esquema FEC foi o mais utilizado. Com o objetivo de se comparar a dose total de antracíclicos entre os grupos, foi utilizado a equivalência entre as doses de epirrubicina e doxorubicina. Na prática clínica é utilizado a seguinte proporção: 1 mg de epirrubicina equivale em torno de 0,5 mg de doxorubicina. As variáveis categóricas e contínuas das pacientes que evoluíram com cardiotoxicidade estão demonstradas na Tabela 5.

Tabela 5 Características Basais dos Pacientes Tratados com Antracíclicos e Trastuzumab - Associação com Cardiotoxicidade

Variável	Cardiotoxicidade		P
	Sim	Não	
	N = 5	N = 44	
Idade (anos)	56,4 ± 9,50	48,9 ± 12,30	0,60
Peso (Kg)	65,8 ± 10,80	67,9 ± 12,90	0,78
Altura (m)	1,58 ± 0,07	1,57 ± 0,08	0,80
ASC (m ²)	1,63 ± 0,17	1,66 ± 1,17	0,80
IMC (Kg/m ²)	27,3 (22,9-29,2)	26 (23,7-30,4)	0,94
HAS	2 (40%)	14 (31,8%)	0,53
Raça Branca	4 (80%)	27 (61,4%)	0,39
Raça Parda	1 (20%)	17 (38,6%)	
DM tipo II	1 (20%)	1 (2,3%)	0,20
AAS	1 (20%)	1 (2,3%)	0,20
Diurético	2 (40%)	12 (27,3%)	0,45
Estatina	0	3 (6,8%)	0,72
PAS (mmHg)	128 ± 23,9	124,8 ± 16,9	0,30
PAD (mmHg)	72 ± 13,0	75 ± 12,0	0,88
FC (bpm)	78,4 ± 8,3	77,1 ± 10,4	0,78
Carcinoma Ductal Infiltrante	3 (60%)	31 (71%)	0,17
Carcinoma Lobular	2 (40%)	5 (11,4%)	
Outros Tipos	0	8 (18,2%)	
Esquema FEC	4 (80%)	27 (61,4%)	0,64
Esquema AC	1 (20%)	17 (38,6%)	
Radioterapia	4 (80%)	22 (50%)	0,35
Dose total Trastuzumab (mg/Kg)	4257 ± 1899	6692 ± 2352	0,24
Dose total Antracíclico (Dose Equivalente, mg/m ²)	480 (402-720)	600 (525-795)	0,17

ASC - Área da Superfície Corporal; HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; DM - Diabetes Mellitus; AAS - Ácido Acetil Salicílico; PAS - Pressão Arterial Sistólica; PAD - Pressão Arterial Diastólica; FC - Frequência Cardíaca; FEC - 5-Fluoracil + Epirrubicina + Ciclofosfamida; AC - Doxorubicina + Ciclofosfamida.

As variáveis são expressas através de médias ± DP, percentuais ou mediana (intervalo interquartil)

As médias das variáveis ecocardiográficas dos pacientes com e sem cardiotoxicidade estão descritas na Tabela 6. No 3º mês, a média do SL2D, assim como a sua diferença em relação ao basal foram significativamente maiores no grupo com cardiotoxicidade. Apesar da FE do 3º mês ser diferente entre os grupos, sua diferença em relação ao basal não apresentou esse comportamento. No 6º mês, ocorre queda significativa da FE e SL2D, além de alterações de S do VE e E/E'.

Tabela 6 Características Ecocardiográficas dos Pacientes Tratados com Antracíclicos e Trastuzumab - Associação com Cardiotoxicidade

ECO	Variável	Cardiotoxicidade		P
		Sim N = 5	Não N = 44	
ECO Basal	FE (S)	64 ± 4,8	68,3 ± 7,7	0,120
	SL2D	-19,3 ± 1,2	-20,5 ± 2,0	0,100
	E/E'	8,9 ± 2,5	7,9 ± 1,6	0,450
	S VE	7,8 ± 1,1	8,3 ± 1,1	0,380
	S VD	12,6 ± 2,1	12,9 ± 2,0	0,760
ECO 3 meses	FE (S)	57,6 ± 12,3	67,2 ± 6,4	0,006
	Dif. FE 3 meses	6,4 ± 16,2	1,1 ± 7,2	0,190
	SL2D	-15,2 ± 2	-19,6 ± 2,1	0,005
	Dif SL2D 3 meses	4,1 ± 1,6	0,8 ± 1,6	0,008
	E/E'	7,1 ± 1,6	8,6 ± 1,9	0,230
	S VE	8 ± 0,8	8,5 ± 1,6	0,600
	S VD	12,6 ± 2,2	12,9 ± 2,3	0,800
ECO 6 meses	FE (S)	52 ± 5,1	67,4 ± 6,6	0,001
	Dif FE 6 meses	12 ± 5,2	0,9 ± 9,8	0,004
	SL2D	-15,6 ± 1,1	-19,4 ± 2	<0,001
	Dif SL2D 6 meses	3,7 ± 1,8	1 ± 1,6	0,026
	E/E'	9	8,2 ± 2,4	0,040
	S VE	6,3 ± 0,5	7,8 ± 1,4	<0,001
	S VD	11,8 ± 1,6	13 ± 2	0,200

FE (S) - Fração de Ejeção pelo Simpson; Dif FE - Diferença da Fração de Ejeção; Dif SL2D – Diferença do *Strain* Longitudinal Bidimensional; E/E' - Relação entre valores das ondas E e E'; S VE - Onda S do Ventrículo Esquerdo; S VD - Onda S do Ventrículo Direito
As variáveis são expressas através de médias ± DP.

5.6 DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM CARDIOTOXICIDADE

A descrição dos parâmetros ecocardiográficos dos casos de cardiotoxicidade estão na Tabela 7. Dentre as 5 pacientes que evoluíram com a complicação, duas apresentaram queda da FE no 3º mês para 52% e 40%, respectivamente, associada à redução do SL2D para -12,9% e -13,3%. Entre as três pacientes que evoluíram com redução da FE somente no 6º mês, o SL2D apresentou alteração precoce, desde o 3º mês. A redução percentual do SL basal para o 3º mês nessas pacientes foi de 14,4%, 14,1% e 17,9%, respectivamente.

Tabela 7 Descrição do Casos de Cardiotoxicidade

Casos	FE			SL2D		
	Basal	3 Meses	6 Meses	Basal	3 Meses (% ΔSL)	6 Meses
1	66%	52%	58%	-19,4%	-12,9% (33,30)	-17,0%
2	65%	69%	50%	-18,7%	-16,0% (14,40)	-14,3%
3	56%	69%	49%	-19,2%	-16,5% (14,10)	-15,5%
4	64%	58%	45%	-21,2%	-17,4% (17,90)	-15,0%
5	69%	40%	53%	-18,0%	-13,3% (26,10)	-16,4%

FE – Fração de Ejeção pelo Simpson; SL2D - *Strain* Longitudinal Bidimensional; % ΔSL - Variação do Percentual do *Strain* Longitudinal

Quando avaliada a diferença do percentual do SL do basal em relação ao 3º mês entre pacientes com e sem cardiotoxicidade, percebemos uma nítida diferença entre os dois grupos, conforme demonstrado no Gráfico 4. O mesmo comportamento não ocorre quando avaliamos a diferença do percentual da FE no mesmo período, o que é visualizado no Gráfico 5, confirmando que esta última variável não é tão sensível quanto o SL2D no diagnóstico de cardiotoxicidade.

Gráfico 4 Percentual do SL2D com e sem cardiotoxicidade (basal-3 meses)

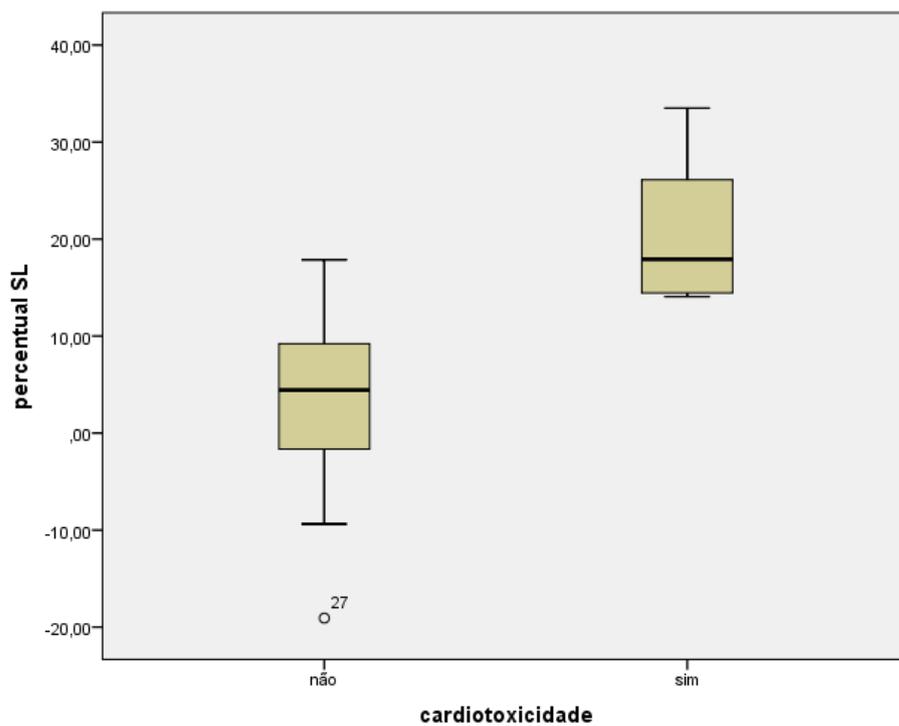
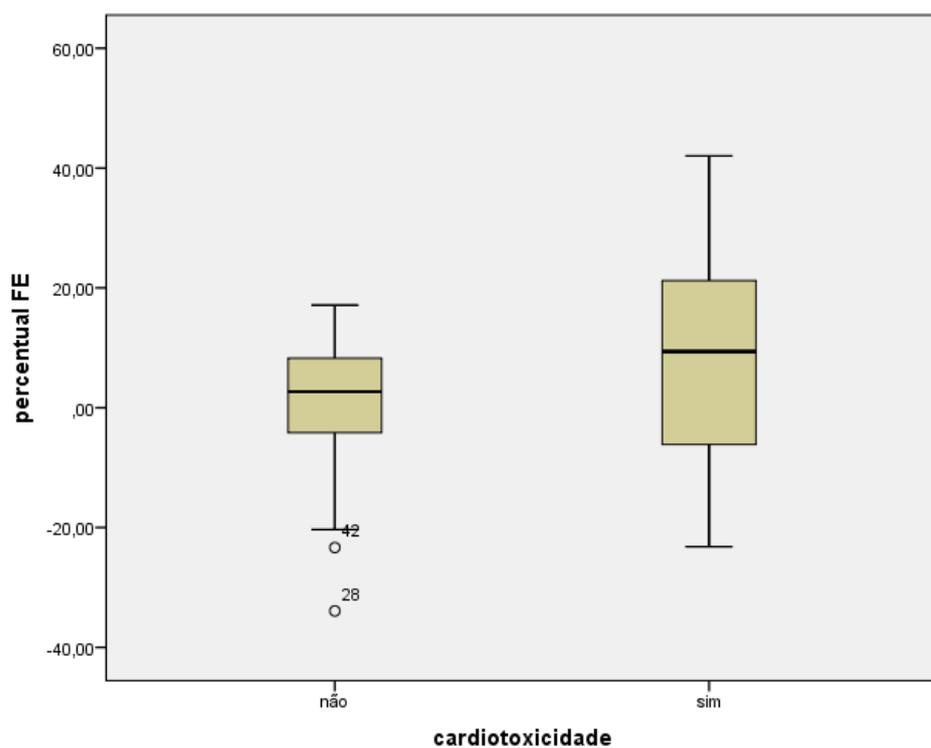


Gráfico 5 Percentual da FE com e sem cardiotoxicidade (basal-3 meses)



Nos Gráficos 6 e 7 são demonstrados o comportamento da FE e SL2D, respectivamente, entre pacientes com e sem cardiotoxicidade ao longo do seguimento do estudo. Pode-se observar que, entre as pacientes que evoluíram com cardiotoxicidade, o decréscimo da FE foi associado ao aumento do valor do SL2D do VE (maior positividade), com o maior ponto de declive da FE no 6º mês, enquanto que o maior acive do SL2D ocorre precocemente à FE, no 3º mês.

Gráfico 6 Evolução da FE - Pacientes com e sem cardiotoxicidade

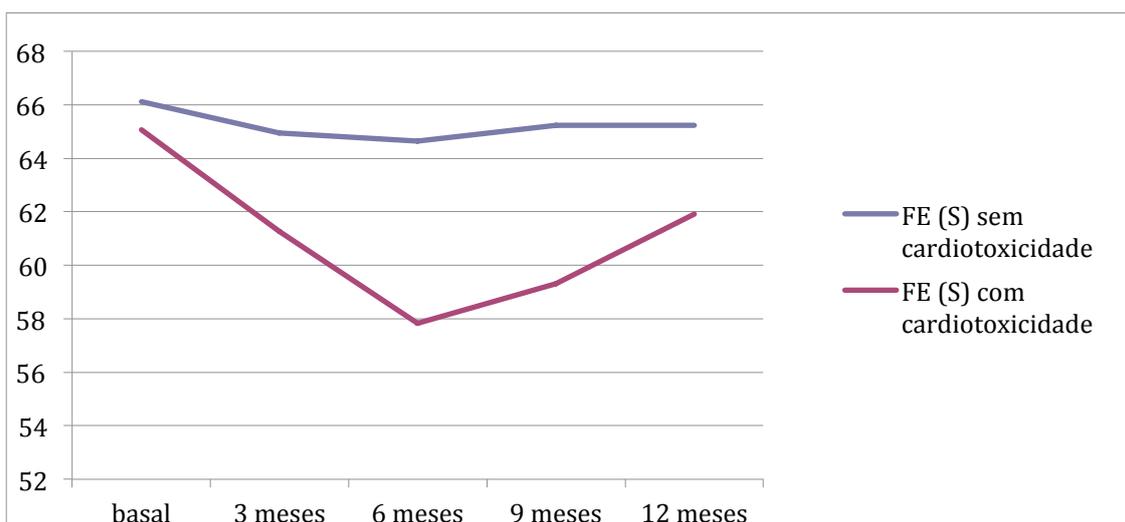
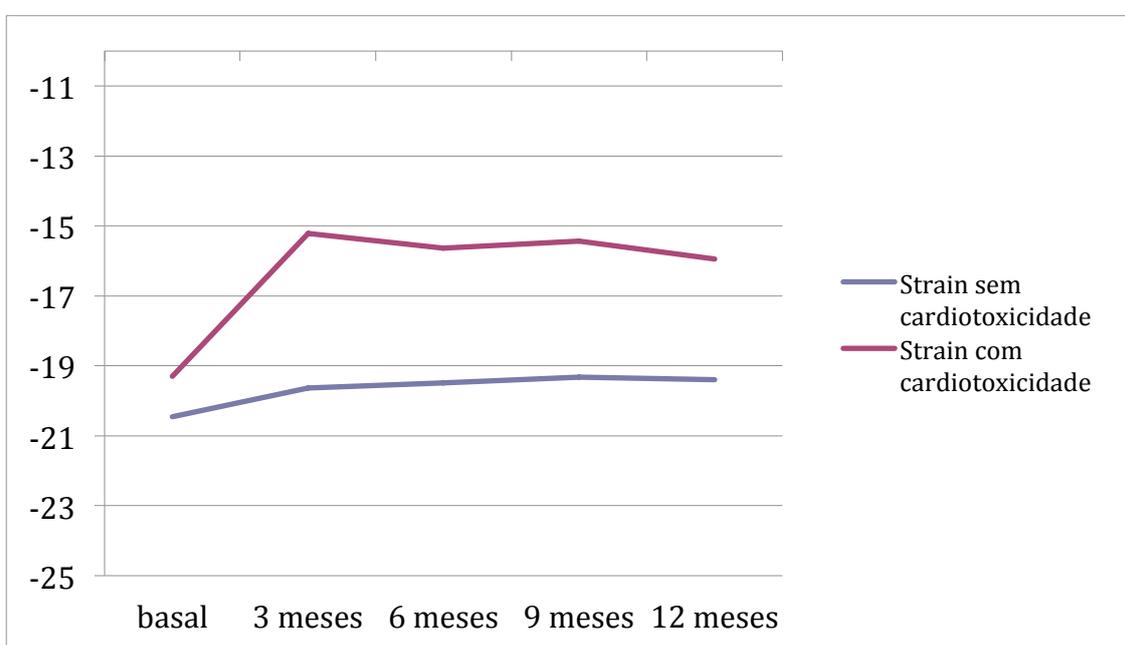


Gráfico 7 Evolução do SL2D - Pacientes com e sem Cardiotoxicidade



5.7 REGRESSÃO UNIVARIADA E MULTIVARIADA DE COX

Com o objetivo de avaliar a associação de cada variável ecocardiográfica com o desfecho de cardiotoxicidade foi realizada análise univariada de Cox. As variáveis que obtiveram $p < 0,05$ estão descritas na Tabela 8. As variáveis relacionadas ao ventrículo direito não obtiveram nenhuma associação estatisticamente significativa.

Tabela 8 Regressão de Cox (Análise Univariada)

	B	SE	p	HR	95% IC
Função Diastólica	0,551	0,221	0,013	1,735	1,13-2,68
Volume do AE	-0,354	0,154	0,022	0,702	0,52-0,95
FE (Simpson)	-0,117	0,046	0,011	0,889	0,81-0,97
<i>Strain</i> Longitudinal 2D	1,020	0,353	0,004	2,773	1,39-5,54

AE - Átrio Esquerdo; FE - Fração de Ejeção; 2D - Bidimensional; B - Constante; SE - Erro Padrão; HR - Hazard Ratio; IC - Intervalo de Confiança

Na análise multivariada dos preditores independentes de cardiotoxicidade, utilizamos as variáveis que obtiveram $p < 0,05$ na regressão univariada de Cox: FE pelo Simpson, o SL do VE do 3º mês, volume de átrio esquerdo e análise da função diastólica. Dois modelos foram idealizados, separando as informações de volume atrial esquerdo e função diastólica, pois as duas variáveis expressam informação similar, podendo ser interpretadas no conceito de colinearidade. Os modelos foram descritos nas tabelas 9 e 10. Somente SL2D do 3º mês permaneceu como preditor independente de cardiotoxicidade, mantendo uma associação estatisticamente significativa nos modelos multivariados, mesmo quando as variáveis selecionadas na regressão univariada foram testadas dois a dois.

Tabela 9 Modelo 1 de Regressão de Cox (Análise Multivariada)

	B	SE	p	HR	95% IC
Volume do AE	-0,218	0,249	0,382	0,804	0,49-1,31
FE (Simpson)	0,108	0,084	0,198	1,115	0,96-1,31
<i>Strain</i> Longitudinal 2 D	1,410	0,686	0,040	4,097	1,07-15,70

AE – Átrio Esquerdo; FE – Fração de Ejeção; 2D – Bidimensional; B - Constante; SE – Erro Padrão; HR - Hazard Ratio; IC – Intervalo de Confiança

Tabela 10 Modelo 2 de Regressão de Cox (Análise Multivariada)

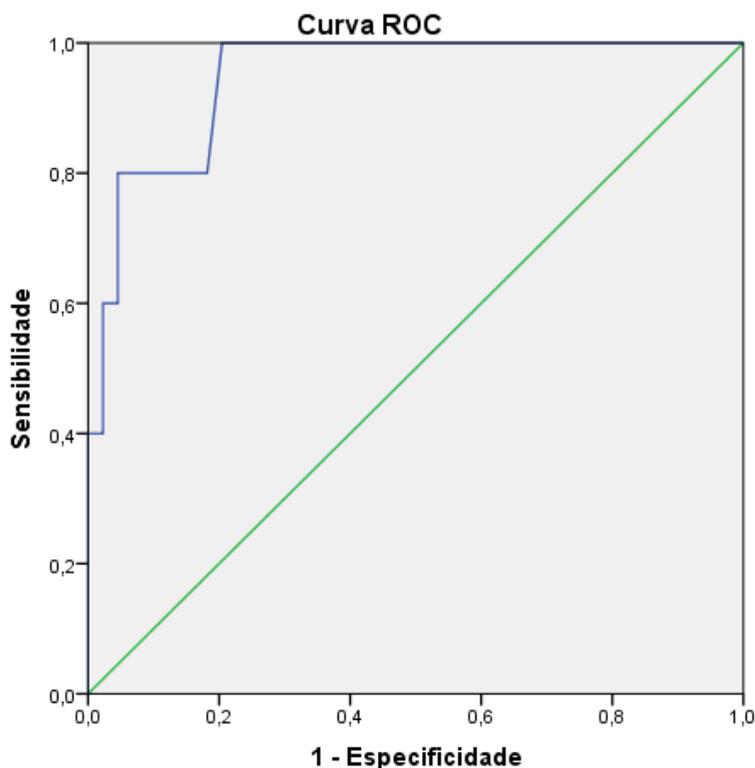
	B	SE	p	HR	95% IC
FE (Simpson)	0,143	0,103	0,163	1,154	0,94-1,40
<i>Strain</i> Longitudinal 2 D	1,975	0,952	0,038	7,207	1,12-46,60
Função Diastólica	-0,153	0,345	0,658	0,858	0,44-1,69

FE - Fração de Ejeção; 2D - Bidimensional; B - Constante; SE - Erro Padrão; HR - Hazard Ratio; IC - Intervalo de Confiança

5.8 CURVAS ROC PARA PREDIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE PELO SL2D

Para definição do ponto de corte do valor absoluto do SL2D no 3º mês com a melhor acurácia para prever cardiotoxicidade no 6º mês foi construída uma curva ROC, demonstrada na Figura 5. O valor do SL2D do VE de -16,6% apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 95% para prever a cardiotoxicidade no 6º mês.

Figura 5 Curva ROC: Avaliação do Ponto de Corte do Valor Absoluto do SL2D como Preditor de Cardiotoxicidade

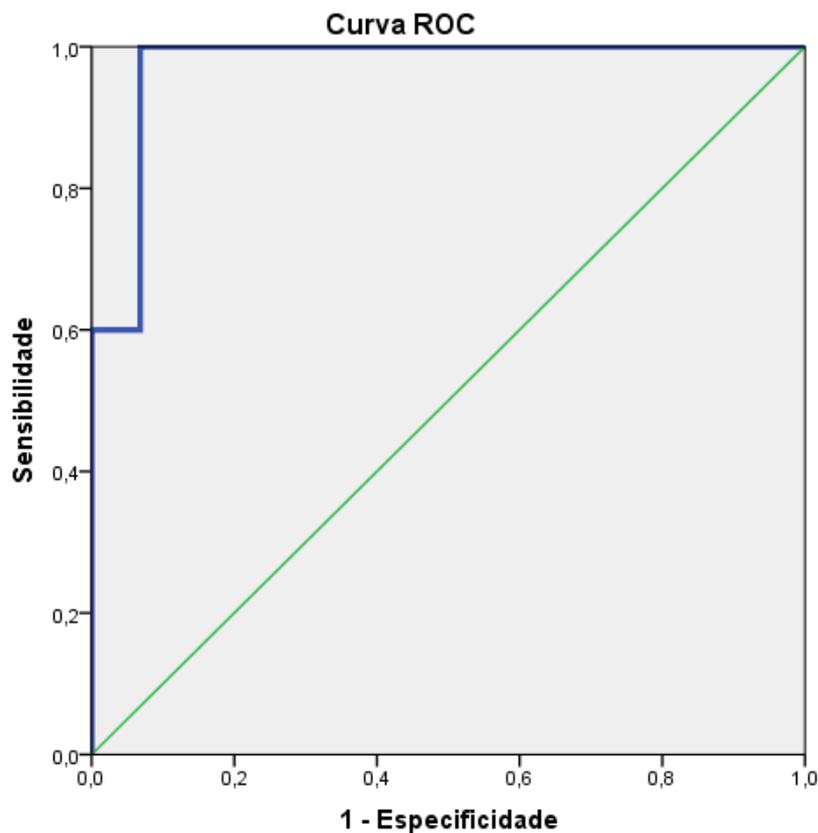


ASC: 0,95

95% IC: 0,87- 1,0

Da mesma forma, uma segunda curva ROC foi construída para definir o ponto de corte de maior acurácia para redução percentual do SL capaz de prever cardiotoxicidade, demonstrada na Figura 6. O valor de -14% apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 99% para este diagnóstico.

Figura 6 Curva ROC: Avaliação do Ponto de Corte da Redução Percentual do SL2D como Preditor de Cardiotoxicidade



ASC: 0,97

95% IC: 0,92- 1,0

Aplicando os pontos de corte absoluto e percentual do SL nos 49 pacientes avaliados neste estudo, podemos identificar ainda os valores preditivos positivo e negativo dessas ferramentas no diagnóstico de cardiotoxicidade em nossa população, com dados descritos na Tabela 11.

Tabela 11 Acurácia do Ponto de Corte do Valor Absoluto e Percentual do SL2D

Critério diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Valor absoluto SL2D no 3° mês $\geq -16,6\%$	80%	98%	80%	98%
% Δ SL (basal-3°mês) $\geq 14\%$	100%	93%	62,5%	100%

VPP - Valor Preditivo Positivo; VPN - Valor Preditivo Negativo; SL - *Strain* Longitudinal; % Δ SL - Percentual da Variação do *Strain* Longitudinal

6 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que o SL2D do VE é um excelente preditor de cardiotoxicidade em nossa população, com elevada eficácia para seu diagnóstico precoce, dado ainda não consolidado na literatura internacional. Em nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo nacional e prospectivo que avalia o comportamento do SL2D ao longo da terapia antineoplásica, a incidência de cardiotoxicidade e o momento de sua ocorrência.

6.1 ANÁLISE DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DO ESTUDO

Os critérios de inclusão precisam ser rígidos para não prejudicar a análise do estudo. Pacientes em uso de drogas cardioprotetoras e história prévia de quimioterapia ou radioterapia foram excluídos de nosso estudo, pois seriam considerados fatores de confundimento, prejudicando tanto a avaliação da incidência de cardiotoxicidade como de eventuais preditores deste evento. No trabalho de Sawaya e col¹⁰⁹, 10 pacientes incluídos no estudo estavam em uso de antracíclicos no momento da realização do ECO basal. Neste caso, além do prejuízo na análise da incidência de cardiotoxicidade, utilizar o SL2D basal do paciente como seu próprio controle não seria o indicado. Além disso, no mesmo estudo, três pacientes que não evoluíram com cardiotoxicidade estavam em uso de IECA, droga capaz de reduzir o remodelamento miocárdico. O mesmo ocorreu no estudo de Mattos e col¹²⁵, onde 27 pacientes estavam em uso de drogas cardioprotetoras dentre os pacientes incluídos (n = 92).

Em relação aos critérios de exclusão, a maioria dos estudos citados na revisão de literatura não menciona que o biotipo do paciente poderia ser causa de exclusão, talvez porque não tenham a preocupação de utilização de uma ferramenta ecocardiográfica como o SL2D que depende da aquisição de imagens bem adequadas. Pacientes com IMC elevados ($\geq 25\text{Kg/m}^2$)¹²⁶ apresentavam janela acústica inadequada, impedindo a aquisição de imagens para realização do SL2D. Por outro lado, a presença de cirurgia pré-quimioterapia ou a localização do tumor não foram causas de exclusão de pacientes em nosso estudo. Esse dado foi considerado interessante, diferindo da hipótese prévia de que o tumor e/ou a cirurgia pré-quimioterapia poderiam prejudicar a aquisição da imagem.

A análise comparativa entre a população incluída e excluída do estudo mostrou semelhança entre ambas, com exceção das características antropométricas

(Peso, SC, IMC), PAD e o câncer na mama direita com incidência maior na população excluída, sem uma explicação plausível para esse último achado. Apesar de não demonstrarem associação estatisticamente significativa, na literatura é conhecida a associação dessas variáveis com maior risco de cardiotoxicidade; por exemplo, a maior frequência de radioterapia e a dose mais elevada de trastuzumab na população excluída. Teríamos neste caso um potencial viés de seleção ao excluir pacientes com maior risco de evolução para o evento.

6.2 PERFIL DE MORBIDADE DA POPULAÇÃO ESTUDADA

O perfil de morbidade de nossa população foi considerado baixo. A incidência dos fatores de risco que poderiam estar relacionados com o desfecho cardiotoxicidade foi muito pequena, não sendo possível demonstrar associação estatisticamente significativa. Hipertensão Arterial Sistêmica foi a comorbidade mais comum, presente em 32,7% dos casos, seguida de DM tipo II em 4,1%. Esse perfil difere dos estudos internacionais, onde há vários casos de tabagismo, uso prévio de quimioterápicos, relato de radioterapia, além de maior frequência de HAS e DM. Em nossa população, a média de idade foi de 49 anos, dentro da média descrita nos estudos internacionais, que está em torno de 50 anos, podendo variar entre 49 e 70 anos. O perfil de baixa morbidade pode ser associado com menor incidência de cardiotoxicidade avaliada em nossa população e incapacidade de associação com fatores de risco clínicos clássicos para o evento.

Os maiores IMC foram excluídos do nosso estudo, que poderiam ser considerados pacientes com maior risco de evoluir com cardiotoxicidade, reduzindo ainda mais a chance de associação das comorbidades de nossos pacientes com o desfecho, assim como, a sua taxa de incidência.

6.3 DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE

A definição de cardiotoxicidade é uma questão fundamental a ser mencionada, pois não há uma uniformidade nos estudos, dificultando a avaliação da real incidência do evento. A incidência de cardiotoxicidade em uma revisão sistemática publicada em 2014 variou entre 13 e 32%⁸⁸. Estudos publicados por Sawaya e cols.¹¹⁰ e Baratta e cols.¹²⁷ encontraram uma incidência em torno de 20% utilizando o mesmo critério do Comitê do trastuzumab por nós aplicado, que seria redução de 5% ou mais para valores abaixo de 55% de FE em pacientes

sintomáticos; ou redução de 10% ou mais para valores abaixo de 55% de FE em pacientes assintomáticos. Em nosso estudo, a incidência encontrada foi de 10%, inferior ao descrito nos trabalhos acima. Isso poderia ser explicado pelo baixo perfil de morbidade de nossos pacientes, e por diferirmos dos estudos descritos ao não incluirmos pacientes expostos à radioterapia ou uso prévio de antineoplásicos. Além disso, nossa população era composta apenas por pacientes com câncer de mama, com protocolos semelhantes de tratamento. No trabalho de Baratta e cols.¹²⁷, ao contrário, a população era heterogênea em relação aos tumores, com terapias antineoplásicas diversas. Se calcularmos a incidência de cardiotoxicidade apenas entre pacientes com câncer de mama neste último estudo, encontramos uma taxa de 12%, semelhante à observada em nossa população.

Outra possível explicação para eventuais diferenças na avaliação da incidência seria a própria definição de cardiotoxicidade utilizada. Como exemplo, nosso próprio serviço de Oncologia do HUCFF utiliza ainda hoje o critério de redução da FE de 10 a 15% do valor basal (avaliado ao Teicholz) ou redução absoluta de 16 pontos. Caso utilizássemos este critério, a incidência de cardiotoxicidade deste estudo seria de 33%. Além disso, outros dados como a presença de fatores de risco pré-tratamento; o tempo de seguimento clínico e os esquemas de antineoplásicos adotados pelos diferentes Serviços de Oncologia podem justificar incidências variáveis do evento.

6.4 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO QUE EVOLUIU COM CARDIOTOXICIDADE

Em nosso estudo, não encontramos associação de risco estatisticamente significativa entre variáveis clínicas, antropométricas, tipo histológico do tumor e o tratamento instituído com a presença de cardiotoxicidade. Entretanto, na literatura, algumas informações estão consagradas como fatores de risco para cardiotoxicidade; como a idade, que no grupo que desenvolveu cardiotoxicidade era maior, média de 56 anos, versus 49 anos no grupo sem cardiotoxicidade e o percentual de pacientes submetidos à radioterapia de 80% que evoluíram com cardiotoxicidade. Isso poderia ser explicado pelo tamanho da amostra.

Outra variável interessante a ser explicada, foram as doses totais de antracíclico e trastuzumab, que foram menores no grupo com cardiotoxicidade,

justificadas provavelmente pela suspensão ou redução da dose da medicação pela Oncologia mediante a informação de queda da FE.

6.5 ESCOLHA DO MELHOR PERÍODO PARA REALIZAÇÃO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA

Não há consenso entre as Sociedades Européia e Americana de Cardiologia, assim como a Brasileira de Cardio-Oncologia sobre os períodos ao longo do tratamento em que se deveriam realizar os acompanhamentos ecocardiográficos. Alguns autores recomendam a realização do ECO no pré-tratamento, 3^o, 6^o, 9^o e 12^o meses, entretanto existem outros protocolos. Contudo, parece ser consenso a realização do ECO basal antes de iniciar qualquer tratamento antineoplásico, pois a FE é um dado fundamental na tomada de decisão do oncologista sobre o esquema e a dose a ser utilizada.

Nos dois estudos realizados em crianças por Ganame e cols.^{107,108}, onde a cardiotoxicidade aguda ocorre com maior frequência, foram demonstradas alterações do SL, do *strain* radial e da função diastólica em exames realizados menos que duas horas após a infusão dos medicamentos. Os estudos com adultos utilizam um intervalo de avaliação maior, porque a incidência conhecida de cardiotoxicidade aguda a princípio é menor.

Em nosso estudo decidimos utilizar o protocolo de avaliação pré, 3^o, 6^o, 9^o e 12^o meses, por ser factível ao Serviço de Ecocardiografia e o mais utilizado nos trabalhos recentes. Habitualmente, os pacientes fazem três ciclos de antracíclicos a cada 21 dias, finalizando no 3^o mês, no qual o paciente realiza o segundo exame do protocolo. Em nossa população, dois casos de cardiotoxicidade ocorreram no 3^o mês. Analisando retrospectivamente, se tivéssemos realizado o ECO após cada ciclo de antracíclico, provavelmente a queda do SL seria antecedente à redução da FE no 3^o mês. Mediante essas informações, talvez o ideal fosse realizar o ECO após o término de cada ciclo do antracíclico.

6.6 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS AO LONGO DO SEGUIMENTO

Em nosso estudo, todos os pacientes tiveram as variáveis SL e FE pelo Simpson calculadas até o 6^o mês. Após o sexto mês, houve redução do número de exames, pois parte da população foi submetida à cirurgia com implante de expansor

para reconstrução mamária, impossibilitando a sua realização. Entre 9^o e 12^o mês, só foi possível a análise do *strain* do VD e da PL em 28 pacientes, pois era necessário uma janela acústica excelente para a sua aquisição.

Na Tabela 3 é demonstrado o comportamento das variáveis ecocardiográficas ao longo do seguimento, sendo observado que o SL2D do VE alterou desde o terceiro mês, diferente da FE pelo Simpson que se altera mais tardiamente, confirmando a maior sensibilidade do *strain* na detecção precoce de cardiotoxicidade. A utilização da FE pelo Teicholz como realizado em nosso Serviço de Oncologia e preconizado pela ESMO seria, ao contrário, o dado menos sensível para este diagnóstico, visto que não houve qualquer diferença estatisticamente significativa desta variável ao longo de todo o seguimento. A onda S do VE, que se relaciona à função sistólica, alterou a partir do 6^o mês. Ainda que seja um dado associado à cardiotoxicidade, a onda S seria útil somente para casos mais tardios.

A relação E/E', variável que se correlaciona com a função diastólica, alterou-se no 3^o mês. Até o momento, estudos que avaliam a função diastólica e sua relação com a cardiotoxicidade apresentarem resultados discordantes^{93,107}. Em nosso trabalho, a função diastólica foi considerada uma variável associada à cardiotoxicidade na análise univariada de Cox, mas logo perde seu valor quando interage na multivariada com o SL2D. Portanto, se faz necessário novos estudos para melhor entendimento do papel da função diastólica na cardiotoxicidade.

O *strain* da PL VD e do VD demonstraram discretas alterações no 3^o e 6^o meses, respectivamente, e subsequente normalização. Poderia-se questionar a presença de alteração da deformidade miocárdica do VD devido à ação dos antineoplásicos, com rápida reversão. No entanto, TAPSE e *Doppler* tecidual do anel tricuspídeo, medidas relacionadas ao VD, não alteraram durante o seguimento. Uma explicação para esse caso, seria que o *strain* é realmente um método mais sensível que o TAPSE e o *Doppler* tecidual em detectar discretas alterações e transitórias causadas por antineoplásicos. Entretanto, quando realizamos a regressão de Cox, nenhum dado de função de VD apresentou associação com a evolução de cardiotoxicidade, visto que a aquisição do *strain* do VD e da PL, foi realizada em número pequeno de casos (n=28).

6.7 ANÁLISE INTRA E INTEROBSERVADOR

Uma única avaliadora (a autora da tese) realizou todos os exames, cega para o tratamento instituído (exceto para o ECO basal) e com expertise no método, com Residência Médica pelo Ministério da Educação e Título de Ecocardiografia pelo Departamento de Imagem Cardiovascular. Para evitar o viés de manipulação de dados, a análise interobservador foi realizada por um outro ecocardiografista também com expertise em ECO, especialmente no método de avaliação do SL, a principal variável do estudo. Ele utilizou a mesma imagem do primeiro observador, com os mesmos ajustes ecocardiográficos, desconhecendo o momento de realização do ECO, o tratamento e a evolução do paciente, sendo obtida uma excelente correlação de CCI. É importante mencionar que o *strain* é um método não muito difundido em nosso país. Na literatura, os estudos são realizados por vários ecocardiografistas com experiências variadas com o método, podendo prejudicar os resultados. A reprodutibilidade intraobservador foi também calculada, com uma variação menor que 10% entre suas medidas, um excelente resultado.

6.8 NOVO MARCADOR DE CARDIOTOXICIDADE: *STRAIN* 2D

A FE não é considerada um bom preditor de cardiotoxicidade, dado que não detecta alterações precoces da função contrátil do miocárdio. Estudos recentes demonstraram que as alterações do *strain* precedem as mudanças na FE neste grupo de pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico. Contudo, não há consenso até o momento em relação ao ponto de corte específico desta variável que deve ser utilizada como preditor de cardiotoxicidade.

Os resultados do nosso estudo confirmam o SL2D do VE como um excelente preditor independente de cardiotoxicidade, o que pode ser avaliado pelos dados da regressão de Cox ($p=0,004$, $HR=2,77$; $IC95\%$ 1,39-5,54). Em nenhum caso avaliado a queda do SL2D do VE ocorreu após a queda da FE. Na Tabela 3 é demonstrado que a alteração do SL2D do VE ocorre a partir do 3º mês, enquanto a FE pelo Simpson se altera apenas no 6º mês. O comportamento diferenciado do SL2D do VE e da FE é demonstrado com nitidez nos gráficos 6 e 7 em pacientes com e sem cardiotoxicidade. No primeiro, a FE tem o maior declive no 6º mês naqueles com cardiotoxicidade, ao passo que *strain* apresenta maior acive no 3º mês. Entre os pacientes que não evoluíram com cardiotoxicidade, não visualizamos variações de FE ou SL2D ao longo de todo o seguimento. Observamos ainda uma melhora

posterior da FE em quem evoluiu com cardiotoxicidade, provavelmente devido à suspensão ou redução da dose do antineoplásico, dado que as pacientes não fizeram uso de drogas cardioprotetoras.

Na literatura não há um consenso em relação ao valor do SL2D do VE capaz de prever cardiotoxicidade. Os artigos de revisão mencionam que a redução entre 10 a 15% utilizando a técnica do *Speckle Tracking* poderia prever esse desfecho. As Sociedades Americana e Européia de Cardiologia não se comprometem com o valor ideal, mas descrevem que a redução superior a 15% do valor basal seria associada à cardiotoxicidade, ao passo que variações inferiores a 8% tornam o diagnóstico pouco provável^{83,113}.

Devido a inconsistência dos dados, nosso estudo se propôs a encontrar o melhor ponto de corte do valor absoluto e redução percentual do SL2D do VE para predição de cardiotoxicidade. Com os cinco eventos descritos foi possível construir curvas ROC para avaliar o diagnóstico de cardiotoxicidade no 6º mês, utilizando dados do SL2D do 3º mês. O ponto de corte de -16,6% do valor absoluto do SL2D foi o que apresentou maior sensibilidade associada à maior especificidade nesta avaliação.

Para demonstrar que a diferença percentual do SL2D basal em relação ao 3º mês seria mais sensível na identificação do evento em relação à informação da FE foram construídos dois gráficos *boxplot* com ambas variáveis (Gráficos 4 e 5). Os extremos dos quartis do diagrama do SL2D dos pacientes com cardiotoxicidade não se interpõem com dados dos pacientes que não evoluíram com o evento, bastante diferente do que ocorre quando a variável a ser analisada é o percentual da FE, cujos valores apresentam vários pontos de interseção. Desta forma, foi construída também uma curva ROC para avaliar o ponto de corte da redução percentual do SL do 3º mês em relação ao basal, identificando a variação de 14% como sendo o melhor ponto para avaliar a cardiotoxicidade. Ao aplicar esse dado em nossa população obtivemos 100% de sensibilidade e 93% de especificidade, com valor preditivo negativo de 100%. No entanto, em duas pacientes de nosso estudo a alteração do SL2D ocorreu no mesmo momento da FE, ambas no 3º mês, o que reduziu nosso valor preditivo positivo para 62,5%. Conforme discutido anteriormente, acreditamos que o melhor momento de realização do ECO deveria ser após o

término de cada ciclo de antineoplásico, objetivando a detecção ainda mais precoce do SL precedendo a disfunção contrátil.

A necessidade de se definir o ponto de corte ideal do percentual de queda do SL2D capaz de prever a cardiotoxicidade foi também abordada por alguns autores nos últimos anos. Segundo a descrição de Sawaya e cols.¹¹⁰, uma queda de 10% desta variável no 3º mês de avaliação era capaz de prever a disfunção ventricular ocorrida no 6º mês, com sensibilidade de 78%, especificidade de 79% e valor preditivo negativo de 93%. O cálculo amostral deste estudo era baseado na hipótese de que uma queda de 14% do SL2D seria capaz de prever a cardiotoxicidade, exatamente o mesmo valor encontrado em nossa análise. Em um segundo estudo, Negishi e cols.¹¹² propõem que a queda de 11% do SL2D no 6º mês seria preditora de cardiotoxicidade ocorrida mais tardiamente em sua avaliação, apenas no 12º mês. Um fato a ser questionado em ambos os cenários seria se a queda percentual de 10 a 11% não estaria muito próxima da variabilidade intraobservador aceitável para a aferição desta nova ferramenta ecocardiográfica. Em nosso estudo, mesmo com alto grau de correlação intra e interobservador encontramos um erro aceitável de análise em torno de 10%. Uma última avaliação, de Barata e cols.¹²⁷, definiu que uma queda de 15% do SL2D do 3º mês seria preditora de cardiotoxicidade no 6º mês de tratamento com antineoplásicos. Uma limitação da análise deste ponto de corte poderia ocorrer pelo fato de que quase 25% dos pacientes que evoluíram com cardiotoxicidade estavam em uso de IECA, o que poderia comprometer os resultados do estudo, reduzindo a sensibilidade do método em avaliação.

Em todo modelo prognóstico é fundamental, além da acurácia preditiva, que as variáveis sejam facilmente obtidas. O ECO é um método amplamente disponível, de fácil acesso, sem radiação e realizado à beira do leito. Sua utilização para acompanhamento dos pacientes com câncer de mama é um critério de qualidade de atendimento nos serviços, principalmente ao se utilizar o SL2D, capaz de prever cardiotoxicidade nesses pacientes. Entretanto, essa técnica deve ser realizada por ecocardiografistas com expertise no método, utilizando o mesmo aparelho e software, criando um preset individualizado para aquisição de imagens e subsequente aferição. É fundamental que a imagem seja de excelente qualidade, para minimizar a variabilidade intra e interobservador, principalmente considerando

que uma pequena amplitude de variação do SL2D pode definir a presença de cardiotoxicidade, segundo os dados dos últimos estudos.

Outros métodos, como a ressonância nuclear magnética e a cintilografia miocárdica podem ser utilizadas para o acompanhamento ao longo do tratamento, permitindo o cálculo da FE e a demonstração de áreas de fibrose. Entretanto, esses exames não estão disponíveis em todos os serviços, além do risco de exposição à radiação.

Em relação aos biomarcadores, os estudos não conseguiram demonstrar o seu real benefício no acompanhamento desses pacientes. Apesar disso, a recomendação no último posicionamento da Sociedade Europeia de Cardiologia seria a utilização de um biomarcador em conjunto ao exame de imagem para prever a cardiotoxicidade¹²⁸.

A integração da Oncologia com a Cardiologia é fundamental para o melhor atendimento desses pacientes, principalmente utilizando o SL2D, já estabelecido como preditor de cardiotoxicidade, e sem dúvida contribuindo na decisão de iniciar precocemente o uso de drogas cardioprotetoras para evitar o remodelamento cardíaco.

6.9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Os ecodopplercardiogramas foram realizados segundo protocolo previamente instituído (basal, 3°, 6°, 9° e 12° meses). Talvez a realização do ECO após cada ciclo de terapia antineoplásica poderia detectar a redução do SL2D precedendo a FE nos casos de cardiotoxicidade ocorridos no 3° mês.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os exames sequenciais ecocardiográficos foram realizados pela mesma examinadora (autora da tese). Apesar de estar cega para o tratamento instituído, com exceção do ecodopplercardiograma basal, pois as pacientes sabidamente não iniciaram a quimioterapia, poderia haver uma influência da avaliação prévia em exames subsequentes. No entanto, a análise interobservador demonstrou uma excelente correlação entre os dados, estando o segundo observador cego não só para o tratamento, mas também para o momento de realização do exame e o resultado de avaliações prévias. Desta forma, ainda que seja possível um viés de aferição, este não teria força aparente para alterar os resultados encontrados.

Para o cálculo do *strain* é fundamental uma janela acústica adequada. Os pacientes excluídos foram aqueles com maior IMC, que seriam pacientes com maior risco de cardiotoxicidade de acordo com dados da literatura. Além disso, em pacientes que realizem a cirurgia de mama esquerda precocemente ao tratamento antineoplásico, a presença do expansor ou a própria cicatriz cirúrgica poderiam interferir nesta análise. A limitação associada ao método também pode ser descrita se o exame for realizado por profissionais sem expertise nesta aferição, ou relacionadas aos aparelhos disponíveis, conhecendo-se que os valores do *strain* são variáveis de acordo com a marca do aparelho utilizado.

Devido ao pequeno número de eventos (5 casos de cardiotoxicidade), a criação de um modelo de definição de cardiotoxicidade foi dificultado, justificado pelo perfil de baixa morbidade da população estudada.

8 CONCLUSÕES

A incidência de cardiotoxicidade associada ao uso de antineoplásicos no tratamento do câncer de mama foi de 10% em nosso centro.

Nesta população com baixo perfil de morbidade cardiovascular não foi observada associação entre cardiotoxicidade e os fatores de risco classicamente descritos, como variáveis clínicas, antropométricas e tratamento.

Foi observada queda significativa do SL2D a partir do 3^o mês, permitindo que esta variável se caracterizasse como preditora independente de cardiotoxicidade, tendo como ponto de corte de detecção o valor absoluto de -16,6% ou variação percentual de -14%.

REFERÊNCIAS

1. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Cancer survivors—United States**, 2007. MMWR. 2011;60(9):269–272.
<http://www.cdc.gov/cancer/survivorship/what_cdc_is_doing/research/survivor_article.htm>
2. SEIDMAN, A.; HUDIS, C.; PIERRI, M.C.; SHAK, S.; PATON, V.; ASHBY, M.; et al. **Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience**. J Clin Oncol. 2002;20:1215-1221.
3. YANCY, C.W.; JESSUP, M.; BOZKURT, B.; BUTLER, J.; CASEY DE J.R.; DRAZNER, M.H.; et al. **ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines**. J Am Coll Cardiol. 2013;128: e240-e327.
4. SERENO, M.; BRUNELLO, A.; CHIAPPORI, A.; BARRIUSO, J.; CASADO, E.; BELDA, C.; et al. **Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs**. Clin Transl Oncol. 2008;10(1):35–46.
5. PAI, V.B.; NAHATA, M.C. **Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention**. Drug Saf. 2000;22(4):263–302.
6. YEH, E.T.; BICKFORD, C.L. **Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management**. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(24):2231–2247.
7. BILLINGHAM, M.E.; MASON, J.W.; BRISTOW, M.R.; DANIELS, J.R. **Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes**. Cancer Treat Rep. 1978;62:865–872.
8. PEREZ, E.A.; KOEHLER, M.; BYRNE, J.; PRESTON, A.J.; RAPPOLD, E.; EWER, M.S. **Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials**. Mayo Clin Proc. 2008;83:679-686.
9. FORCE T. **Introduction to cardiotoxicity review series**. Circ Res. 2010;106:19-20.
10. LEE, C.K.; AEPPLI, D.; NIERENGARTEN, M.E. **The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience**. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000;48:169–179
11. YOUSSEF, G.; LINKS, M. **The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer**. Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5:233-43.
12. ADÃO, R.; KEULENAER, G.; SILVA, C.B.M. **Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção**. Rev Port Cardiol. 2013;32(5):395-409.

13. MARTIN, M.; ESTEVA, F.J.; ALBA, E.; KHANDHERIA, B.; PÉREZ-ISLA, L.; GARCÍA-SÁENZ, J.A.; et al. **Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: Review and expert recommendations.** *Oncologist*. 2009;14:1-11.
14. KALIL FILHO, R.; HAJJAR, L.A.; BACAL, F.; HOFF, P.M.; DIZ, M.; DEL, P.; et al. **I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia.** *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 supl.1):1-52.
15. VON HOFF, D.D.; LAYARD, M.W.; BASA, P.; DAVIS, H.L.; VON HOFF, A.L.; ROZENCWEIG, M.; et al. **Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure.** *Ann Intern Med*. 1979;91:710-7.
16. TOKARSKA-SCHLATTNER, M.; ZAUGG, M.; ZUPPINGER, C.; WALLIMANN, T.; SCHLATTNER, U. **New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: The critical role of energetics.** *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:389–405.
17. SWAIN, S.M.; WHALEY, F.S.; EWER, M.S. **Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials.** *Cancer*. 2003;97:2869–2879.
18. FELKER, G.M.; THOMPSON, R.E.; HARE, J.M.; HRUBAN, R.H.; CLEMETSON, D.E.; HOWARD, D. L.; et al. **Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy.** *N Engl J Med*. 2000;342:1077-84.
19. WOJNOWSKI, L.; KULLE, B.; SCHIRMER, M.; SCHLÜTER, G.; SCHMIDT, A.; ROSENBERGER, A.; et al. **NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiomyopathy.** *Circulation*. 2005;112:3754–62.
20. SLAMON, D.J.; LEYLAND-JONES, B.; SHAK, S.; FUCHS, H.; PATON, V.; BAJAMONDE, A.; et al. **Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.** *N Engl J Med*. 2001;344:784–92.
21. PICCART-GEBHART, M.J.; PROCTOR, M.; LEYLAND-JONES, B.; GOLDHIRSCH, A.; UNTUCH, M.; SMITH, I.; et al. **Trastuzumab after adjunctive chemotherapy in HER-2 positive breast cancer.** *N Engl J Med*. 2005;353:1659–71.
22. AAPRO, M.; BERNARD-MARTY, C.; BRAIN, E.G.; BATIST, G; ERDKAMP, F.; KRZEMIENIECKI, K.; et al. **Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper.** *Ann. Oncol*. 2011;22:257–267.
23. SERRANO, C.; CORTES, J.; MATTOS-ARRUDA, L.; BELLET, M.; GÓMEZ, P.; SAURA, C.; et al. **Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors.** *Ann. Oncol*. 2012;23:897–902.
24. TARANTINI, L.; GORI, S.; FAGGIANO, P.; PULIGNANO, G.; SIMONCINI, E.; TUCCIA, F.; et al. **Adjuvant trastuzumab cardiotoxicity in patients over 60**

years of age with early breast cancer: a multicenter cohort analysis. *Ann. Oncol.* 2012;23:3058–3063.

25. SENKUS, E.; KYRIAKIDES, S.; OHNO, S.; PENAULT-LLORCA, F.; POORTMANS, P.; RUTGERS, E.; et al. **Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol.* 2011;22 (Suppl 6):vi12–vi24.

26. SCHIMMEL, K.J.; RICHEL, D.J.; VAN DEN BRINK, R.B.; GUCHELAAR, H.J. **Cardiotoxicity of cytotoxic drugs.** *Cancer Treat Rev.* 2004;30(2):181–191.

27. YOON, G.J.; TELLI, M.L.; KAO, D.P.; MATSUDA, K.Y.; CARLSON, R.W.; WITTELES, R.M. **Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally?** *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):2052-63.

28. GOTTDIENER, J.S.; MC CLELLAND, R.L.; MARSHALL, R.; SHEMANSKI, L.; FURBERG, C.D.; KITZMAN, D.W.; et al. **Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The cardiovascular Health Study.** *Ann Intern Med.* 2002;137:631-639.

29. FRISHMAN, W.H.; SUNG, H.M.; YEE, H.C.; LIU, L.L.; KEEFE, D.; EINZIG, A.I.; et al. **Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy.** *Curr Probl Cancer.* 1997;21:301-360.

30. VON HOFF, D.D.; ROZENCWEIG, M.; LAYARD, M.; SLAVIK, M.; MUGGIA, F.M. **Daunomycin- induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases.** *Am J Med.* 1977;62:200-208.

31- VON HOFF, D.D.; LAYARD, M.W.; BASA, P.; DAVIS, H.L.; ANN L. VON HOFF, A.L.; ROZENCWEIG, M.; et al. **Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure.** *Annals of Internal Medicine.* 1979;91:710-717.

32. FALLAH-RAD, N.; LYTWYN, M.; FANG, T.; KIRKPATRICK, I.; JASSAL, D.S. **Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy.** *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:1-5.

33. KANG, Y.J. **Molecular and cellular mechanisms of cardiotoxicity.** *Environ Health Perspect.* 2001;109 (suppl 1):27–34.

34. ADAMS, K.F.; DUNLAP, S.H.; SUETA, C.A.; CLARKE, S.W.; PATTERSON, J.H.; BLAUWET, M.B.; et al. **Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure.** *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1781-8.

35. FERRANS, V.J. **Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity.** *Cancer treat rep.* 1978;62:955–961

36. LEMMENS, K.; DOGGEN, K.; DE KEULENAER, G.W. **Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure.** *Circulation.* 2007;116:954–960.

37. EWER, M.S.; VOOLETICH, M.T.; DURAND, J.; WOODS, M.L.; DAVIS, J.R.; VALERO, V.; et al. **Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment.** *J Clin Oncol.* 2005;23:7820-7826.
38. JIJI, R.S.; KRAMER, C.M.; SALERNO, M. **Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs.** *J Nucl Cardiol.* 2012;19:377-388
39. EWER, S.M.; EWER, M.S. **Cardiotoxicity profile of trastuzumab.** *Drug Saf* 2008;31:459-467
40. SAWYER, D.B.; ZUPPINGER, C.; MILLER, T.A.; EPPENBERGER, H.M.; SUTER, T.M. **Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1beta and anti-erbB2: potential mechanism for trastuzumab-induced cardiotoxicity.** *Circulation.* 2002;105(13):1551–1554.
41. SMITH, L.A.; CORNELIUS, V.R.; PLUMMER, C.J.; 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.
42. TEWEY, K.M.; ROWE, T.C.; YANG, L.; HALLIGAN, B.D.; LIU, L.F. **Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II.** *Science.* 1984;226:466–8.
43. SINGAL, P.K.; ILISKOVIC, N. **Doxorubicin-induced cardiomyopathy.** *N Engl J Med.* 1998;339:900-905.
44. VEJPONGSA, P.; YEH, E.T. **Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity.** *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95 (1):45-52.
45. CARDINALE, D; COLOMBO, A; LAMANTIA, G; COLOMBO, N.; CIVELLI, M.; DE GIACOMI, G.; et al. **Anthracycline-induced cardiomyopathy: Clinical relevance and response to pharmacologic therapy.** *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:213-220.
46. SMITH, L.A; CORNELIUS, V.R; PLUMMER, C.J; LEVITT, G.; VERRILL, M.; CARNNEY, 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.
47. VILLARRAGA, H.R.; HERRMANN, J.; NKOMO, V.T. **Cardio-Oncology: Role of Echocardiography.** *Progr Cardiovasc Dis.* 2014; 57:10–18 .
48. RYBERG, M.; NIELSEN, D.; CORTESE, G.; NIELSEN, G.; SKOVSGAARD, T.; ANDERSEN, P.K. **New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients.** *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1058–1067.
49. YARDEN, Y.; SLIWKOWSKI, M. **Untangling the ErbB signalling network.** *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2:127-37.

50. GSCHWIND, A.; FISCHER, O. M.; ULLRICH, A. **The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy**. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:361-70.
51. CRONE, S.A.; ZHAO, Y. Y.; FAN, L.; GU, Y.; MINAMISAWA, S.; LIU, Y.; et al. **ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy**. *Nat Med*. 2002;8:459-465.
52. HUSZNO, J.; NOWARA, E. **Current therapeutic strategies of anti-HER2 treatment in advanced breast cancer patients**. *Contemp Oncol (Pozn)* 2016; 20 (1): 1–7.
53. CHEN, M.H.; KERKELA, R.; FORCE, T. **Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics**. *Circulation*. 2008;118:84-95.
54. SUTER, T. M.; PROCTER, M.; VAN VELDHUISEN, D.J.; MUSCHOLL, M.; BERGH, J.; CARLOMAGNO, C.; et al. **Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial**. *J Clin Oncol* 2007;25:3859-65.
55. SEIDMAN, A.; HUDIS, C.; PIERRI, M. K.; SHAK, S.; PATON, V.; ASHBY, M.; et al. **Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience**. *J Clin Oncol*. 2002;20:1215–21.
56. TRIPATHY, D.; SLAMON, D.J.; COBLEIGH, M.; ARNOLD, A.; SALEH, M.; MORTIMER, J.E.; et al. **Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression**. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1063–70.
57. LEMMENS, K.; DOGGEN, K.; KEULENAER, G.W. **Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure**. *Circulation*. 2007;116:954–960.
58. VOGEL, C.L.; COBLEIGH, M. A.; TRIPATHY, D.; GUTHEIL, J.C.; HARRIS, L.N.; FEHRENBACHER, L.; et al. **Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2- overexpressing metastatic breast cancer**. *J Clin Oncol*. 2002;20:719-26.
59. BASELGA, J.; CARBONELL, X.; CASTAÑEDA-SOTO, N. J.; CLEMENS, M.; GREEN, M.; HARVEY, V.; et al. **Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule**. *J Clin Oncol*. 2005;23:2162-71.
60. VALACHIS, A.; NEARCHOU, A.; POLYZOS, N. P.; LIND, P. **Cardiac toxicity in breast cancer patients treated with dual HER2 blockade**. *Int J Cancer*. 2013;133(9): 2245-52.
61. AZAMBUJA, E.; BEDARD, P.L.; SUTER, T.; PICCART-GEBHART, M. **Cardiac toxicity with anti-HER2 therapies: what have we learned so far?** *Target Oncol*. 2009;4:77-88.
62. AZAMBUJA, E.; PROCTER, M.J.; VELDHUISEN, D. J. V.; AGBOR-TARH, D.; METZGER-FILHO, O.; STEINSEIFER, J.; et al. **Trastuzumab-Associated Cardiac**

Events at 8 Years of Median Follow-Up in the Herceptin Adjuvant Trial. J Clin Oncol. 2014; 32:2159-2165.

63. ADAMO, V.; RICCIARDI, G. R.; ADAMO, B.; FERRARO, G.; FRANCHINA, T.; ROSSELLO, R.; et al. **The risk of toxicities from trastuzumab, alone or in combination, in an elderly breast cancer population.** Oncology. 2014;86(1):16-21.

64. TAN, T. C.; BOURAS, S.; SAWAYA, H.; SEBAG, I. A.; COHEN, V.; PICARD, M.H.; et al. **Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab.** J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:509-14.

65. BROEYER, F.; OSANTO, S.; RITSEMA, V. E. H; VAN STEIJN, A.; BALLIEUX, B.; SCHOEMAKER, R.; et al. **Evaluation of biomarkers for cardiotoxicity of anthracyclin-based chemotherapy.** J Cancer Res Clin Oncol. 2008;134:961-968.

66. GOLDBERG, M. A.; ANTIN, J. H.; GUINAN, E. C.; RAPPEPORT, J. M. **Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor.** Blood. 1986;68:1114-8.

67. MARTIN, M.; PIENKOWSKI, T.; MACKEY, J.; PAWLICKI, M.; GUASTALLA, J.; WEAVER, C.; et al. **Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer.** N Engl J Med 2005;352:2302-13.

68. PEREZ, E. A.; KOEHLER, M.; BYRNE, J.; PRESTON, A. J.; RAPPOLD, E.; EWER, M.S. **Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials.** Mayo Clin Proc 2008;83:679-86.

69. ATUN, R.; JAFFRAY, D. A.; BARTON, M. B.; BRAY, F.; BAUMANN, M.; VIKRAM, B.; et al. **Expanding global access to radiotherapy.** Lancet Oncol. 2015.16(10):1153-86.

70. VALENTINI, V.; GLIMELIUS, B.; FRASCINO, V. **Quality assurance and quality control for radiotherapy/medical oncology in Europe: Guideline development and implementation.** Eur J Surg Oncol. 2013;39(9):938-44.

71. COHN, K. E.; STEWART, J. R.; FAJARDO, L. F.; HANCOCK, E. W. **Heart disease following radiation.** Medicine.1967;46:281-298.

72. GRIPP, E. A.; BARBOSA, F. C. P.; GARCIA, M. I.; RABISCHOFFSKY, R.; SILVEIRA, J. S.; REISNER, M.; et al. **Multimodalidade em Imagem Cardiovascular na Caracterização de Lesão Valvar Aórtica Pós-Radioterapia: Relato de Quatro Casos.** Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc. 2013;26(2):115-120.

73. EDWARDS-BENNETT, S. M.; CORREA, C. R.; HARRIS, E. E. **Optimization of adjuvant radiation in breast conservation therapy: can we minimize without compromise?** Int J Breast Cancer. 2011;2011:321304.

74. KOH, E. S.; TRAN, T. H.; HEYDARIAN, M.; SACHS, R. K.; TSANG, R. W.;

BRENNER, D. J.; et al. **A comparison of mantle versus involved- field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk.** *Radiat Oncol.* 2007;2:1-11.

75. MEZZAROMA, E.; DI, X.; GRAVES, P.; TOLDO, S.; VAN TASSELL, B. W.; KANNAN, H.; et al. **A mouse model of radiation-induced cardiomyopathy.** *Int J Cardiol.* 2012;156:231–233.

76. BOICE JD JR. **An affair of the heart.** *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:186–187.

77. VELENSEK, V.; MAZIC, U.; KRZISNIK, C.; DEMSAR, D.; JAZBEC, J.; JEREB, B. **Cardiac damage after treatment of childhood cancer: a long-term follow-up.** *BMC Cancer* 2008; 8:141.

78. POPESCU, C. C.; OLIVOTTO, I. A.; BECKHAM, W. A.; ANSBACHER, W.; ZAVGORODNI, S.; SHAFFER, R.; et al. **Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(1):287-95.

79. MCKEE, P. P.; CASTELLI, W. P.; MC NAMARA, P. M.; KANNEL, W. B. **The natural history of congestive heart failure: The Framingham study.** *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441-6.

80. MC MURRAY, J. J. V.; ADAMOPOULOS, S.; ANKER, S.D, AURICCHIO, A.; BÖHM, M.; DICKSTEIN, K.; et al. **ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology.** *Eur Heart J.* 2012;10:01-61.

81. CHUANG, M. L.; HIBBERD, M. G.; SALTON, C. J.; BEAUDIN, R. A.; RILEY, M. F.; PARKER, R. A.; et al. **Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: Assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging.** *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:477–84.

82. LANG, R. M.; BADANO, L. P.; 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; 28:1-39.

83. THAVENDIRANATHAN, P.; GRANTN, A. D.; NEGISHIV, T.; PLANA, J. C.; POPOVIC, Z. B.; THOMAS, H.; et al. **Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes.** *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:77–84.

84. BELLENGER, N. G.; BURGESS, M. I.; RAY, S. G.; LAHIRI, A.; COATS, A. J. S.; CLELAND, J. G. F.; et al. **Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance.** *Eur Heart J.* 2000;21:1387-1396.

85. HANSEGARD, J.; URHEIM, S.; LUNKE, K.; MALM, S.; RABBEN, S.I. **Semi-automated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction by real time three-dimensional echocardiography.** *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7:18-27.
86. BOVELLI, D.; PLATANIOTIS, G.; ROLLA, F. **Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines.** *Ann Oncol.* 2010;21(5):277-282.
87. SCHWARTZ, R. G.; MCKENZIE, W.B.; ALEXANDER, J.; SAGER, P.; MANATUNGA, A.; SCHWARTZ, P. E.; et al. **Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy.** *Am J Med* 1987;82:1109-18.
88. THAVENDIRANATHAN, P.; POULIN, F.; LIM, K.; PLANA, J. C.; WOO, A.; AMARWICK, T. **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;63:2751-68.
89. WADHWA, D.; FALLAH-RAD, N.; GRENIER, D.; KRAHN, M.; FANG, T.; AHMADIE, R.; et al. **Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study.** *Breast Cancer Res and Treat.* 2009;117:357-64.
90. EWER, M. S.; LENIHAN, D. J. **Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground?** *J Clin Oncol* 2008;26:1201-3.
91. EIDEM, B. W. **Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough.** *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1290-2.
92. GEYER, H.; CARACCILOLO, G.; ABE, H.; WILANSKY, S.; CAREJ, S.; GENTILE, F.; et al. **Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications.** *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:351-69.
93. DAUGAARD, G.; LASSEN, U.; BIE, P.; PEDERSEN, E. B.; JENSEN, K.T.; ABILDGAARD, U.; et al. **Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction.** *Eur J heart Fail* 2005; 7(1): 87-93.
94. JURCUR, R.; WILDIERS, H.; GANANE, J.; D'HOOGE, J.; PARIDAENS, R.; VOIGT, J. U. **Detection and monitoring of cardiotoxicity- what does modern cardiology offer ?** *Support Care Cancer* 2008; 16(5): 437-45.
95. CARDINALE, D.; SANDRI, M. T.; 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;109:2749-2754.

96. SAWAYA, H.; SEBAG, I.A.; PLANA, J.C.; JANUZZI, J.L.; KY, B.; C. TAN, TC.; et al. **Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab.** *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:596–603.
97. ANAND, I. S.; LATINI, R.; FLOREA, V.G.; KUSKOWSKI, M.A.; RECTOR, T.; MASSON, S.; et al. **C-Reactive Protein in Heart Failure. Prognostic Value and the Effect of Valsartan.** *Circulation.* 2005;112:1428-1434
98. MORRIS, P.; CHEN, C.; STEINGART, R.; FLEISHER, M.; LIN, N.; MOY, B.; et al. **Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib.** *Clin Cancer Res.* 2011;17(10):3490-99.
99. MOR-AVI, V.; LANG, R. M.; BADANO, L. P.; BELOHLAVEK, M.; CARDIM, N. M.; DERUMEAUX, G.; et al. **Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography.** *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277-313.
100. URHEIM, S.; EDVARDBSEN, T.; TORP, H.; ANGELSEN, B.; SMISETH, O. A. **Myocardial strain by doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function.** *Circulation.* 2000;102(10):1158-64.
101. LEITMAN, M.; LYSYANSKY, P.; SIDENKO, S.; SHIR, V.; PELEG, E.; BINENBAUM, M.; et al. **Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function.** *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1021-9.
102. AMUNDSEN, B. H.; HELLE-VALLE, T.; EDVARDBSENT, T.; TORP, H.; CROSBY, J.; LYSEGGEN, E.; et al. **Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging.** *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:789-93.
103. CASTRO, P. L.; GREENBERG, N. L.; DRINKO, J.; GARCIA, M. J.; THOMAS, J. D. **Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency.** *Biomed Sci Instrum.* 2000;36:197-202.
104. TANAKA, H.; HARA, H.; SABA, S.; GORCSAN, J. **Prediction of response to cardiac resynchronization therapy by speckle tracking echocardiography using different software approaches.** *Lancet.* 2009;22:677-684.
105. TAKENAKA, K.; KUWADA, Y.; SONODA, M.; UNO, K.; ASAKAWA, M.; Sakurai, S.; et al. **Anthracycline-induced cardiomyopathies evaluated by tissue Doppler tracking system and strain rate imaging.** *J Cardiol.* 2001;37 Suppl 1:129-132.
106. MANTOVANI, G.; MADEDDU, C.; CADEDDUN, C.; DESSI, M.; PIRAS, A.; MASSA, E., et al. **Persistence, Up to 18 Months of Follow-Up, of Epirubicin-Induced Myocardial Dysfunction Detected Early by Serial Tissue Doppler Echocardiography: Correlation with Inflammatory and Oxidative Stress Markers.** *Oncologist.* 2008;13:1296–1305.

107. GANAME, J.; CLAUS, P.; EYSKENS, B.; UYTTEBROECK, A.; RENARD, M.; D'HOOGHE, J.; et al. **Acute Cardiac Functional and Morphological Changes After Anthracycline Infusions in Children.** Am J Cardiol. 2007;99:974–977.
108. GANAME, J.; CLAUS, P.; UYTTEBROECK, A.; RENARD, M.; D'HOOGHE, J.; BIJNENS, B.; et al. **Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients.** J Am Soc Echocardiogr. 2007;20:1351-8.
109. JURCUT, R.; WILDIERS, H.; GANAME, J.; D'HOOGHE, J.; BACKER, J.; DENYS, H.; et al. **Strain Rate Imaging Detects Early Cardiac Effects of Pegylated Liposomal Doxorubicin as Adjuvant Therapy in Elderly Patients with Breast Cancer.** J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:1283-1289.
110. SAWAYA, H.; SEBAG, I.; PLANA, J. C.; JANUZZI, J. L.; KY, B.; COHEN, V.; et al. **Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients.** Am J Cardiol. 2011;107(9):1375–1380.
111. TAN, T.; BOURAS, S.; SAWAYA, H.; SEBAG, I. A.; COHEN, V.; PICARD, M.H.; et al. **Time Trends of Left Ventricular Ejection Fraction and Myocardial Deformation Indices in a Cohort of Women with Breast Cancer Treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab.** J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:509-14.
112. NEGISHI, K.; NEGISHI, T.; HARE, J. L.; HALUSKA, B. A.; PLANA, J. C., MARWICK, T. H.; et al. **Independent and Incremental Value of Deformation Indices for Prediction of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity.** J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:493-8.
113. PLANA, J. C.; GALDERISI, M.; BARAC, A.; EWER, M. S.; BONNIE, 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.** J Am Soc Echocardiogr 2014;27:911-39.
114. TANINDI, A.; DEMIRCI, A.; TACOY, G.; BUYUKBERBER, S.; ALSANCAK, Y.; COSKUN, U.; et al. **Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy.** Eur J of Echocardiogr. 2011;12:834–840.
115. LANGE, S. A.; EBNER, B.; WESS, A.; KÖEL, M.; GAJDA, M.; HITSCHOLD, T.; et al. **Echocardiography signs of early cardiac impairment in patients with breast cancer and trastuzumab therapy.** Clin Res Cardiol. 2012;101:415–426.
116. DORES, H.; ABECASIS, J., CORREIA, M. J.; CÂNDARA, F.; FONSECA, C.; AZEVEDO, J.; et al. **Detecção de cardiotoxicidade subclínica por trastuzumabe em portadoras de cancer de mama.** Arq bras Cardiol. 2003;100(4):328-332.
117. BALDI, A. **Avaliação ecocardiográfica da cardiotoxicidade por adriamicina: valor preditivo do índice de Tei.** 71f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Centro de Ciências e Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do

Sul, 2004.

118. ALMEIDA, A. L. C.; SILVA, V. A.; FILHO, A. T. S.; RIOS, V. G.; LOPES, J. R. P.; AFONSECA, S. O.; et al. **Disfunção Ventricular Subclínica Detectada por Speckle Tracking Dois Anos após Uso de Antraciclina.** Arq Bras Cardiol. 2014; [online].ahead print, PP.0-0

119. NEGISHI, K.; NEGISHI, T.; HALUSKA, B. A.; HARE, J. L., PLANA, J. C.; MARWICK T. H. **Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection.** Eur Heart J - Cardiovasc Imaging. 2014;15(3):324-31.

120. FALLAH-RAD, N.; WALKER, J. R.; WASSEF, A.; LYTWIN, M.; BOHONIS, F.; 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;57:2263-7.

121. OLIVEIRA, P.J.; BJORK, J.A.; SANTOS, M.S; LEINO, R.L.; FROBERG, M.K.; MORENO, A.J.; et al. **Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity.** Toxicol Appl Pharmacol. 2004;200(2):159-168.

122. BOUCEK, R.J. JR., STEELE, A.; MIRACLE, A.; ATKINSON, J. **Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on delayed-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity.** Cardiovasc Toxicol. 2003;3(4):319-329.

123. SENKUS, E.; KYRIAKIDES, S.; PENAULT-LORCA, F.; POORTMANS, P.; THOMPSON, A.; ZACKRISSON, S.; et al. **Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** Ann Oncol. 2013;24(Supplement 6):vi7–vi23.

124. NAGUEH, S.F.; SMISETH, O.A.; APPLETON, C.P.; BYRD, B.F.; DOKAINISH, H.; EDVARSEN, 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.** J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314.

125. MATOS, E.; BORUT JUG, B.; BLAGUS, R.; ZAKOTNIK, B. **A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients.** Arq Bras Cardiol. 2016;107(1):40-47.

126 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry.** Geneva, Switzerland:WHO,1995. (WHO Technical Report Series, n.854).

127. BARATTA, S.; DAMIANO, M. A.; MARCHESE, M. L.; TRUCCO, J. I.; RIZZO, M.; BERNOK, F.; et al. **Serum Markers, Conventional Doppler Echocardiography and Two- dimensional Systolic Strain in the Diagnosis of Chemotherapy-**

Induced Myocardial Toxicity. Rev Argent Cardiol. 2013;81:139-146.

128. ZAMORANO, J. L.; LANCELLOTTI, P.; MUNÓZ, D. R.; ABOYANS, V.; ASTEGGIANO, R.; GALDERISI, M. **2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity Developed Under the Auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines.** Eur Heart J 2016; 37:2768–2801.

Apêndice

Estudos que Avaliaram Medidas de Deformação para Detecção de Cardiotoxicidade

Autor	Journal	Ano	n
Takenaka et al.	I J Cardiology	2001	19
Mercuro et al.	The Oncologist	2007	16
Ganame et al.	Am J Cardiology	2007	13
Ganame et al.	J Am Soc Echocardiography	2007	56
Mantovani et al.	The Oncologist	2008	31
Juscut et al.	J Am Soc Echicardiography	2008	16
Hare et al.	Am Heart J	2009	35
Sawaya et al.	Am J Cardiol	2011	43
Fallah-Red et al.	J Am Coll Cardiology	2011	42
Sawaya et al.	Circ Cardiovasc Img	2012	43
Mavin Kurve et al.	EIJ - Cardiovascular Img	2012	60
Negishi et al.	J Am Soc Echocardiogr	2013	100
Mornos et al.	Can J Physiol Pharmacol	2013	74
Baratta et al.	Rev Argent Cardiol	2013	36
Almeida et al.	Arq Bras Cardiol	2014	40
Tan et al.	J Am Soc Echocardiography	2015	29
Matos et al.	Arq Bras Cardiol	2016	92

ANEXO 1

Recomendações para Avaliação de Cardiotoxicidade⁸

Avaliação pré e pós da FE em pacientes que recebem terapia cardiotóxica
Associação de Insuficiência Cardíaca da ESC (2011)
Avaliação cardiovascular regular em pacientes que recebem tratamentos sabidamente associados à cardiotoxicidade. Seguimento ao fim da quimioterapia deve ser considerado naqueles que receberam altas doses de antracíclicos.
Diretriz de práticas clínicas da ESMO
Avaliação do padrão basal com ecodopplercardiograma em pacientes que irão se submeter a tratamento com antracíclicos ou anticorpos monoclonais se: a) > 60 anos; b) fatores de risco cardiovascular; c) cardiomiopatia documentada ou radioterapia torácica prévia.
Avaliação adicional da FE do VE está recomendada: a) após a administração de metade da dose dos antracíclicos; b) após a administração da dose cumulativa de doxirrubicina de 300 mg/m ² , epirubicina 450 mg/m ² ou mitoxantrone 60 mg/m ² ; c) após a administração da dose cumulativa de doxirrubicina 240 mg/m ² ou epirubicina 360 mg/m ² em pacientes < 15 anos ou > 60 anos; d) antes de cada administração nova de antraciclínico; e) após 3, 6 e 12 meses após o fim da terapia com antracíclicos.
Avaliar a função diastólica do VE para sinais precoces de disfunção antes do início da redução da fração de ejeção.
Monitorização periódica a cada 12 semanas para aqueles recebendo anticorpos monoclonais.
Avaliação da função do VE é recomendada por até 4 a 10 anos em pacientes que foram tratados com antracíclicos com <15 anos ou mesmo para aqueles > 15 anos mas com dose cumulativa de doxorubicina > 240 mg/m ² ou epirubicina > 360 mg/m ² .
Redução da fração de ejeção ≥ 20% do basal apesar da função normal ou queda da FE para < 50% necessitando revisão ou suspensão da terapia

ANEXO 2

Ficha para avaliação de Cardiotoxicidade

Nome: _____
 Data Nasc.: ___/___/___ Idade: _____ Sexo : ___ Peso: _____ Alt: _____ IMC: _____
 Endereço: _____
 Prontuário: _____ e-mail: _____
 Telefone 1: _____ Telefone 2: _____ HPP: () IC () HFam de CMP ()
 HAS () DM I () DM II () Tabagismo () Ex-Tabagista () DAC () AVE () IRC () DLP () FA ()
 etilismo () DPOC () Alergia : _____ ()
)outros _____
 Drogas: () beta-bloq. () IECA/BRA () AAS () diurético () Estatina () Anticoagulante
 Tipo de câncer de mama: _____
 Estadiamento : _____ RxT () Sim () Não
 Cirurgia : () Não () Sim Mastectomia () total () Parcial () Esquerda () Direita
 Quimioterapia Início: _____
 () Antraciclínico Droga: _____ () Trastuzumab () Outro : _____
 Esquema : _____
 dose: _____
 Data do diagnóstico / idade: _____
 Data do 1º Eco (Eco basal pré-tratamento): _____
 Data do 2º Eco (3º mês após tratamento) : _____
 Data do 3º Eco (6 meses pós tratamento) : _____
 Data do 4º Eco (9 meses pós tratamento) : _____
 Data do 5º Eco (12 meses pós tratamento) : _____
 () Internação data: _____ Causa: _____
 Evolução para IC: () Não () Sim Data : _____
 Exame físico
 PAs _____ PAd _____ FC _____ Ritmo () regular () irregular () B3 () B4
 Congestão pulmonar () Congestão sistêmica ()
 Em caso de óbito: data _____ Causa: _____
 OBS: _____

ECODOPPLERCARDIOGRAMA

Nome: _____ Idade _____
 Data: _____ () Pré-tratamento, 3º mês, 6º mês, 9º mês e 12º mês.

DADOS ANTROPOMÉTRICOS					
Peso		Altura		Sup. Corporal	
Diâmetros cavitários / Massa			Parâmetros hemodinâmicos		
Medida	Valor	Valor normal	Medida	Valor	Valor normal
Ao		Até 35 mm	FC		
AE		Até 40 mm	PA		
VD		Até 27 mm	PSAP		Até 30 mmHg
VE(d)		35 a 56 mm	VCI ≤ 2,1 cm	> 50 %	0 - 5 mmHg ()
VE(s)		23 a 37 mm	VCI ≤ 2,1 cm	> 50 %	5 - 10 mmHg ()
Septo		7 a 11 mm	VCI > 2,1 cm	< 50 %	5 - 10 mmHg ()
PPVE		7 a 11 mm	VCI > 2,1 cm	< 50 %	15 mmHg ()
Análise da Função sistólica do VE			Análise da função diastólica		
Medida	Valor	Valor normal	Medida	Valor	
Vol. diast. final		Até 115 ml	Onda E		
Vol. Sist. Final		Até 48 ml	Onda A		
FE (Teicholz)		> 55 %	Tempo de desacel.		
FE (Simpson)		> 55 %	Relação E/A		
			Onda E'		
Strain 2D			Relação E/E'		
			Onda S' VE		
Função sistólica			Função diastólica		
() Normal	() leve	() Leve a mod	() Normal		
() moderada	() Mod a grave	() Grave	() Grau I	() Grau II	Grau III
Análise do ventrículo direito					
Parâmetro	Valor	Valor normal	Parâmetro	Valor	Valor normal
TAPSE		> 1,6 cm	Strain do VD		-16%
Onda S' do VD		> 10 cm/s			
Área do AD					
Contratilidade Segmentar					
Basal		Medial		Apical	
Anterior		Anterior		Anterior	
Septal anterior		Septal anterior		Septal	
Septal inferior		Septal inferior		Inferior	
Inferior		Inferior		Lateral	
Lateral inferior		Lateral inferior		APEX	
Lateral anterior		Lateral anterior		ESCORE	

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: “Comportamento do funcionamento do coração analisado através do ultrassom cardíaco nos pacientes em tratamento para câncer de mama.”

Descrição do Estudo

Estamos realizando um estudo chamado “Comportamento da Deformidade Miocárdica Através do Strain 2D em Pacientes com Câncer de Mama”, tendo como pesquisadora responsável Dra Eliza de Almeida Gripp. **O tratamento com medicamentos para câncer de mama pode causar problemas no coração, como a insuficiência cardíaca (coração fraco), levando ao aparecimento de falta de ar, cansaço aos esforços pequenos, dor no peito e desmaio, com a necessidade de internação hospitalar e medicações para melhora dos sintomas.** Iremos estudar quando começam essas alterações no coração após o tratamento com os medicamentos para o câncer por meio do uso de um exame chamado de Ecocardiograma, com o objetivo de evitar que o paciente evolua para insuficiência cardíaca, devido a esse tratamento.

O estudo baseia-se na coleta de dados obtidos a partir do Ecocardiograma dos pacientes que foram encaminhados para o Ambulatório de Oncologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, com diagnóstico de câncer de mama e que, como você, serão acompanhados pelos médicos desses ambulatórios. Este acompanhamento será feito de forma consecutiva e por tempo indefinido. Os dados do Ecocardiograma e de todos os outros exames realizados no seu acompanhamento (como sangue e radiografia do tórax) serão armazenados em um banco de dados específico para que possam ser analisados. É importante ressaltar que todos os dados serão consultados através do prontuário eletrônico: o ecodopplercardiograma, exames de sangue e radiografia do tórax. Somente os pesquisadores do grupo de Insuficiência Cardíaca, e dos serviços de oncologia terão acesso a estas informações, sendo garantido sigilo absoluto sobre os seus dados. Sempre que os resultados do estudo forem apresentados, não haverá nenhuma menção ao seu nome ou de qualquer outro paciente participante do estudo. Os pesquisadores se comprometem a divulgar os resultados no meio científico (revistas, jornais, congressos, etc), para que os benefícios de um melhor entendimento da sua doença se tornem públicos e disponíveis para toda a população.

Se decidir participar para a realização do estudo, os exames serão realizados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, no 3^o andar, setor de Ecocardiograma.

No Ecocardiograma, você será colocado deitado de barriga para cima e de lado. O Ecocardiograma é um exame de ultrassom do coração, em que o médico visualiza o tamanho do coração e válvulas no monitor enquanto passa pelo tórax o aparelho com uma camada de gel (semelhante ao ultrassom realizado para acompanhar a gravidez, porém aqui para ver o coração). É um exame seguro, sem uso de agulhas ou medicações, sem quaisquer riscos para o paciente. Ele será realizado antes, durante e após o tratamento com os medicamentos para o câncer de mama ou linfoma, com uma técnica que vê as alterações causadas pelos

medicamentos do câncer, em fases iniciais, muito importante para seu médico poder cuidar do seu coração.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelo procedimento, terá direito a tratamento médico no Hospital Clementino Fraga Filho, bem como às indenizações diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Os benefícios na sua participação são grandes e será possível conhecer melhor o efeito do medicamento no coração em pacientes que como você fazem quimioterapia, assim como aprimorar métodos (Ecocardiograma) que possam oferecer menos risco na sua avaliação e seguimento clínico.

Seu acesso ao Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Hospital do Fundão) é garantido através do acompanhamento da sua doença nos ambulatórios especializados, já existentes no hospital, e nos momentos de agravamento do quadro (“mais cansaço que o normal”), em que poderá ser necessária a internação hospitalar. É garantida a liberdade de não querer participar do projeto de pesquisa ou de retirar o seu consentimento a qualquer momento, no caso de aceitação, sem qualquer prejuízo ao acompanhamento e tratamento da sua doença. É garantido o direito de ressarcimento das despesas de sua participação na pesquisa, bem como indenizações diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa por meios legais.

Ao final da pesquisa você terá direito ao conhecimento de seus resultados e antes e durante sua realização suas dúvidas serão esclarecidas sempre que solicitadas

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso ao profissional responsável que pode ser encontrado no endereço: Dra Eliza de Almeida Gripp. Endereço: Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco – nº 255, 8º andar setor da Cardiologia, telefone 25622618 e 999928042. Se você tiver alguma dúvida ou consideração sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, na rua Professor Rodolpho Paulo Rocco – número 255, sala 01D-46, primeiro andar – Cidade Universitária – Rio de Janeiro – RJ – CEP 21941-913 – CNPJ: 33663683/0053-47, de 8 às 15h de seg. a sexta-feira (email: CEP@hucff.ufrj.br); telefone 2562-2480.

Termo de consentimento

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o(a) Dr(a). _____ *sobre* minha participação nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta instituição.

Eu receberei uma via desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar e assinar todas as folhas desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Nome do sujeito da pesquisa (paciente incluído na pesquisa):

Assinatura do sujeito da pesquisa (paciente incluído na pesquisa):

Nome do representante legal (se paciente tiver menos de 18 anos):

Assinatura do representante legal

Nome do pesquisador: Eliza de Almeida Gripp

Assinatura do pesquisador: _____

ANEXO 4

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO ((HUCFF/ UFRJ))

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA **Título da Pesquisa:** Comportamento do funcionamento do coração analisado através do ultrassom cardíaco nos pacientes em tratamento para câncer de mama. **Pesquisador:** Eliza de Almeida Gripp

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37007814.0.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER **Número do Parecer:** 926.775

Data da Relatoria: 07/01/2015 **Apresentação do Projeto:**

Protocolo 209-14, do grupo III. Respostas recebidas em 9.12.2014.

Objetivo da Pesquisa:

Ver parecer consubstanciado de 28/11/2014

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver parecer consubstanciado de 28/11/2014

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver parecer consubstanciado de 28/11/2014

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver parecer consubstanciado de 28/11/2014

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. A folha de rosto não apresenta o patrocinador principal. A resolução 466/12, no item II.11, define patrocinador como qualquer pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional; portanto, toda pesquisa tem um ou mais patrocinadores. Solicita-se adequação do documento. Resposta: foi apresentada nova folha de rosto contendo patrocinador principal. Análise: pendência atendida

2. A Norma Operacional CNS no 001/2013, no seu item 3.3.c, estabelece que todos os protocolos de estudo devem conter uma "declaração de compromisso do pesquisador responsável, devidamente assinada, de anexar os resultados da pesquisa na Plataforma Brasil [...]". Solicita-se o envio desse documento.

Resposta: foi anexada declaração de compromisso da pesquisadora principal assinada. Análise: pendência atendida

3. Quanto ao projeto: a. o item hipótese apresentado no projeto é um dos objetivos do estudo (aparentemente o objetivo primário). A hipótese deve expressar o resultado que o pesquisador espera encontrar na pesquisa. A investigadora formulou a hipótese da sua pesquisa no item desfecho primário ("Espera-se que o strain 2D seja um marcador precoce das alterações da disfunção contrátil do VE e um preditor de cardiotoxicidade"). Solicita-se correção do texto. Resposta: Conforme solicitado foi feita a correção do texto. A hipótese central do estudo é que o strain seja um marcador precoce das alterações da disfunção contrátil do VE e um preditor de cardiotoxicidade Análise: pendência atendida

b. Foram apresentados três objetivos primários do estudo. Pelo texto dos itens hipótese e desfecho primário, presumimos que o objetivo primário seja o número 2 ("Avaliar o valor preditivo das alterações de deformidade miocárdica detectadas com o strain 2D em identificar a queda da fração de ejeção que define a cardiotoxicidade") e que os objetivos 1 e 3 sejam secundários. Solicitamos esclarecimento e adequação do texto.

Resposta: A solicitação esta correta, o objetivo primário é realmente avaliar as alterações de deformidade miocárdica pelo strain 2D. Retificação: Objetivos: primário: avaliar o valor preditivo das alterações da deformidade miocárdica, detectadas através da medida do strain 2D, em identificar a queda da fração de ejeção, critério definidor de cardiotoxicidade.

Secundarios: 1-Avaliar a prevalência das alterações de deformidade miocárdica através do strain 2D ao longo do tratamento de câncer de mama em pacientes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. 2- Avaliar os fatores de risco associados às alterações precoces de deformidade miocárdica através do strain 2D, tanto relacionados ao tratamento (antineoplásico utilizado, dose, radioterapia), como ao paciente (fatores de risco cardiovascular, idade, sexo e IMC). Análise: pendência atendida. c. O item desfecho primário deve descrever a variável que responderá o problema estabelecido no objetivo primário do estudo. Solicita-se correção do texto.

Resposta: A variável que responderá ao problema é o strain 2D, foi realizada a correção do texto. Análise: Pendência atendida. d. No item "metodologia de análise de dados" relata-se que a "regressão logística será utilizada para avaliar a associação independente de outras variáveis em relação ao strain bidimensional", ou seja, o strain 2D será analisado como variável binária. Qual será o valor de corte utilizado na pesquisa? Resposta: O valor de corte será de -18%, conforme utilizado nos guidelines e livros. Análise: pendência atendida e. O item "metodologia de análise de dados" prevê a avaliação da reprodutibilidade inter-

observador. No entanto, no item "outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador" afirma-se que "o ecodopplercardiograma realizado para o projeto de pesquisa será executado pela pesquisadora responsável [...]", ou seja, a princípio só haveria um observador. Solicitamos esclarecimento.

Resposta: O ecodopplercardiograma será realizado pela pesquisadora, entretanto todo o exame será gravado e revisado por um segundo ecocardiografista (orientador) que fará novamente as medições propostas no projeto de tese. Análise; pendência atendida

f. O cronograma estabelece o início da coleta de dados em 01/09/2014, o que precede o encaminhamento do protocolo para apreciação do CEP (25/09/2014). Solicitamos esclarecimento. Resposta: Houve um erro na data quando colocado na Plataforma Brasil, como não houve ainda a aprovação do projeto, a data de início foi colocada para janeiro 2015.

a. o texto apresenta alguns termos técnicos que devem ser substituídos, como: "cavidades e estruturas cardíacas" e "transdutor".

Resposta: As palavras cavidades e estruturas cardíacas foram substituídas por conforme solicitação "Visualiza o tamanho do coração e válvulas no monitor enquanto passa no tórax o aparelho com uma camada de gel". Análise: pendência atendida

b. Por ser redigido em linguagem mais acessível, o título público é mais adequado ao TCLE do que o título principal. Solicita-se sua substituição. Resposta: Conforme solicitado: Comportamento do funcionamento do coração analisado através do ultrassom cardíaco nos pacientes em tratamento para câncer de mama.

Análise: pendência atendida

c. O termo deve esclarecer que o prontuário eletrônico será consultado e descrever que informações serão dele obtidas. Resposta: Foi acrescentado no TCLE que o prontuário eletrônico será consultado e as informações obtidas serão: as medidas do ecodopplercardiograma, exames de sangue e radiografia de tórax. Análise: pendência atendida

d. Descreve-se como benefício da pesquisa o "acompanhamento por profissionais especializados em sua doença", o que pode induzir à interpretação incorreta de que a não participação implicaria prejuízo da assistência. Solicita-se a retirada desse trecho. Resposta: Foi retirado o trecho solicitado do TCLE

Análise: pendência atendida

e. Deve haver garantia do direito a ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa (item IV.3.g da Resolução 466/2012). Resposta: Foi acrescentado no TCLE que será garantido o direito de ressarcimento de despesas decorrentes da participação na pesquisa

Análise: pendência atendida

f. Deve haver garantia do direito de solicitar, por meios legais, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (item IV.3.h da Resolução 466/2012). Resposta: Foi acrescentado no TCLE que haverá direito de solicitação por meios legais, indenizações diante eventuais danos decorrentes da pesquisa Análise: pendência atendida

g. Apesar de já estar descrito no início do termo, o nome da investigadora responsável deve

ser repetido no parágrafo que descreve as formas de contato, para facilitar a localização da informação pelo participante. Resposta: Conforme solicitado o nome da investigadora principal foi repetido no parágrafo que descreve as formas de contato.

Análise: pendência atendida h. A redação do último parágrafo sugere que o termo será emitido e assinado em uma via, da qual o participante receberá uma cópia. No entanto, o item IV.5.d da Resolução 466/2012 estabelece que "[o TCLE deve] ser elaborado em duas vias, [ambas] rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s) [...]". Solicita-se correção do texto. Resposta: Foi realizado a modificação conforme solicitado no TCLE , que deve ser elaborado em duas vias rubricadas em todas as suas páginas e assinadas pelo convidado ou representante legal.Reenvio do projeto com as modificações solicitadas, realizadas as modificações na Plataforma Brasil e enviado a folha de rosto e a declaração de compromisso. Análise: pendência atendida

Situação do Parecer:

Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP:

Não.

Considerações Finais a critério do CEP: -

RIO DE JANEIRO, 25 de Dezembro de 2014

Assinado por:

Carlos Alberto Guimarães (Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco No255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária **UF:** RJ **Município:** **Telefone:** (21)3938-2480

CEP: 21.941-913. **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufjf.br

RIO DE JANEIRO

ANEXO 5

Comportamento do *Strain* Longitudinal 2D nos 49 Pacientes Incluídos no Estudo

Pacientes	FE Basal	FE 3 meses	FE 6 meses	<i>Strain</i> Basal	Δ <i>Strain</i> basal - 3 meses (%)	<i>Strain</i> 6 meses
1	66	52	58	-19,4	-12,9 (33,50)	-17,0
2	65	69	50	-18,7	-16 (14,40)	-14,3
3	56	69	49	-19,2	-16,5 (14,10)	-15,5
4	64	58	45	-21,2	-17,4 (17,90)	-15,0
5	69	40	53	-18,0	-13,3 (26,10)	-16,4
6	75	73	82	-17,3	-18 (-4,00)	-17,2
7	74	69	60	-18,7	-19,1 (-2,10)	-17,6
8	61	62	63	-17,0	-17,2 (-1,20)	-17,8
9	70	73	69	-23,5	-25,7 (-9,36)	-23,2
10	71	61	69	-17,3	-17,4 (-0,10)	-19,0
11	64	69	70	-19,4	-17 (12,40)	-19,0
12	69	66	76	-20,7	-18,6 (10,10)	-20,6
13	76	63	61	-21,4	-20,8 (2,80)	-18,5
14	78	70	56	-21,9	-21,4 (2,30)	-22,5
15	87	78	73	-23,1	-19,9 (13,80)	-20,3
16	82	71	73	-18,8	-17 (9,60)	-18,6
17	70	82	63	-20,6	-19 (7,80)	-20,0
18	70	66	67	-20,5	-19,5 (4,90)	-21,2
19	61	66	62	-17,8	-18,9 (-6,18)	-17,1
20	70	62	69	-20,3	-18,5 (8,90)	-19,5
21	60	65	65	-20,6	-22 (-6,80)	-19,8
22	62	60	64	-17,3	-20,6 (-19,10)	-18,5
23	56	75	72	-20,3	-21,8 (-7,40)	-20,2
24	82	75	73	-22,5	-21,4 (4,90)	-22,5
25	71	62	76	-22,4	-21,3 (4,90)	-21,6
26	74	77	62	-19,3	-20,3 (-5,20)	-16,5
27	60	59	71	-19,1	-16,3 (14,70)	-17,1
28	57	64	78	-19,4	-17,2 (11,30)	-17,8
29	68	73	61	-22,2	-22,8 (-2,70)	-20,3
30	60	61	74	-22,4	-19,5 (13,00)	-22,1
31	75	73	69	-20,9	-20,8 (0,40)	-21,1
32	70	65	64	-17,2	-16,8 (2,30)	-16,6
33	64	71	68	-20,6	-20,3 (1,50)	-21,3
34	80	68	74	-22,4	-18,4 (17,90)	-19,7
35	60	74	75	-21,5	-21,1 (1,90)	-19,9
36	61	63	68	-22,5	-19,6 (12,90)	-20,5

37	59	55	62	-23,3	-19,5 (16,30)	-19,4
38	66	62	60	-20,9	-18,5 (11,50)	-18,0
39	68	59	55	-21,0	-19,2 (8,60)	-16,9
40	77	75	75	-18,6	-19,2 (-3,30)	-18,3
41	63	62	62	-22,9	-22,1 (3,50)	-21,6
42	64	64	71	-22,9	-21,9 (4,40)	-20,4
43	75	71	58	-22,2	-20,9 (5,70)	-17,3
44	58	60	62	-17,9	-17,3 (3,40)	-15,5
45	59	71	69	-19,5	-18 (7,70)	-22,5
46	73	75	62	-21,1	-19,7 (6,60)	-20,3
47	65	56	56	-17,8	-17 (4,50)	-16,8
48	67	63	77	-23,8	-24,7 (-3,80)	-22,2
49	75	69	70	-21,3	-19,7 (7,50)	-21,3

FE – Fração de Ejeção