Rafael Bonafim Piveta

**ANÁLISE DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA NO
DIAGNÓSTICO PRECOCE DA CARDIOTOXICIDADE
INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS**

Dissertação apresentada à Sociedade
Beneficente Israelita Brasileira Albert
Einstein para obtenção do título de Mestre
em Ciências da Saúde.

São Paulo

2017

Rafael Bonafim Piveta

**ANÁLISE DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA NO
DIAGNÓSTICO PRECOCE DA CARDIOTOXICIDADE
INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS**

Dissertação apresentada à Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Samira Saady Morhy

Coorientadores: Prof. Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira

Profa. Dra. Ana Clara Tude Rodrigues

São Paulo

2017

P693a

Piveta, Rafael Bonafim

Análise da deformação miocárdica no diagnóstico precoce da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos / Rafael Bonafim

Piveta. -- São Paulo, 2017.

xv, 50 f., il.

Dissertação (Mestrado) – Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Evaluation of the myocardial deformation in the early detection of chemotherapy-related cardiotoxicity.*

1. Cardiotoxicidade. 2. Antineoplásicos. 3. Ecocardiografia. 4. Disfunção ventricular. 5. Insuficiência cardíaca. 6. Neoplasias da mama/efeitos de drogas.

NLM – WG 280

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Rafael Bonafim Piveta

**ANÁLISE DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA NO DIAGNÓSTICO
PRECOCE DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR
QUIMIOTERÁPICOS**

Presidente da banca: Profa. Dra. Samira Saady Morhy

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. José Lázaro de Andrade

Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida

Prof. Dr. Fernando Moura Silva

Membros suplentes:

Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

Prof. Dr. Wercules Antonio Alves de Oliveira

Aprovada em: 27/11/2017

Dedicatória

À minha esposa Isabella, companheira de todos os momentos, pelo amor, paciência, compreensão e estímulo durante todo o processo da pós-graduação.

Aos meus pais, José Carlos e Neli, pela dedicação, afeto e doação durante toda a vida, minha eterna gratidão.

Aos meus avós Laura e Antônio, minha irmã Mariana e minhas queridas sobrinhas Laura e Júlia, pelo amor e união.

Agradecimentos

Aos pacientes, pela confiança e carinho depositados durante todo o projeto de pesquisa, com meu profundo respeito.

À Profa. Dra. Samira Saady Morhy, orientadora desta dissertação, médica e pessoa admirável, pelos ensinamentos, dedicação e por sempre acreditar em meu potencial e me apoiar em todos os momentos.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira, incentivador desde o início do projeto, pelos ensinamentos, conselhos pessoais e profissionais, além do apoio incondicional durante a pós-graduação.

À minha coorientadora Profa. Dra. Ana Clara Tude Rodrigues, pelo exemplo e estímulo à pesquisa científica desde minha formação em ecocardiografia e pelo apoio integral durante todo este projeto de pesquisa.

À enfermeira Tânia Regina Afonso, coordenadora de nosso centro de pesquisa e companheira sem a qual este projeto não seria possível, pela dedicação, disponibilidade e entrega.

Ao Prof. Dr. Claudio Henrique Fischer, chefe do setor de ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein, pelo incentivo, orientações, sugestões e apoio durante todos os momentos.

Aos médicos, Dr. Felipe Melo Cruz e Dr. Edgar Daminello, que foram fundamentais e não mediram esforços para a concretização deste projeto, ao estabelecer a parceria entre o Instituto Brasileiro de Controle do Câncer e o Hospital Israelita Albert Einstein.

À Priscilla Trajano, do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, pela dedicação, paciência e colaboração essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À Dra. Tatiana de Fátima Gonçalves Galvão e a todos os colegas do Grupo Médico Assistencial de Cardio-Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein, pelo incentivo, discussões e apoio prestados desde o início deste projeto.

Ao Prof. Dr. Marcelo Katz, pelas orientações, sugestões e suporte em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. José Lázaro de Andrade, exemplo pessoal e profissional, sempre presente, pela atenção especial dada desde o início de minha formação, pelas oportunidades, conselhos e orientações.

Aos médicos Prof. Dr. Fernando Bacal, Dr. Wercules Antonio Alves de Oliveira e Dr. Marcel Liberman, pela inestimável contribuição na qualificação.

A toda a equipe de enfermagem e técnicos administrativos do setor de ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein, pela paciência, suporte e apoio prestados.

Aos colegas médicos do setor de ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein, pela amizade, apoio e disponibilidade para ajudar em tantos momentos desafiadores.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de abreviaturas e símbolos	x
Lista de figuras	xii
Lista de tabelas	xiii
Resumo	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Agentes quimioterápicos e cardiotoxicidade.....	1
1.2 Diagnóstico de cardiotoxicidade e o papel da ecocardiografia	2
1.3 Limitações da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade.....	3
1.4 Importância do diagnóstico precoce de cardiotoxicidade	3
1.5 O papel dos biomarcadores.....	4
1.6 Parâmetros ecocardiográficos usuais.....	5
1.7 Estudo da mecânica cardíaca	5
1.7.1 Estudo da deformação miocárdica pelo <i>speckle tracking</i> bidimensional	6
1.7.2 Estudo da deformação miocárdica pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional	8
1.8 Objetivos.....	10
2 MÉTODOS	11
2.1 População e desenho do estudo	11
2.2 Aspectos éticos	12
2.3 Ecocardiograma	12
2.3.1 Parâmetros ecocardiográficos usuais.....	13
2.3.2 <i>Speckle tracking</i> bidimensional	14
2.3.3 <i>Speckle tracking</i> tridimensional	15
2.4 Dosagem da Troponina I Ultrassensível.....	18
2.5 Análise estatística.....	18
3 RESULTADOS	20
3.1 População.....	20
3.2 Parâmetros ecocardiográficos usuais.....	22
3.3 Análise da deformação miocárdica pelo <i>speckle tracking</i> bidimensional	25
3.4 Análise da deformação miocárdica pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional	26

3.5 Troponina I ultrasensível.....	29
3.6 Correlação entre parâmetros ecocardiográficos e troponina I ultrasensível	30
3.5 Reprodutibilidade.....	30
4 DISCUSSÃO	32
5 CONCLUSÕES	40
6 ANEXOS.....	41
7 REFERÊNCIAS	43
Abstract	

Lista de abreviaturas e símbolos

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
≥	maior ou igual
=	igual
-	sinal negativo
±	mais ou menos
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
kg/m ²	quilograma por metro ao quadrado
mg/m ²	miligrama por metro ao quadrado
mm	milímetro
ms	milissegundos
pg/mL	picograma por mililitro
°	grau
°/cm	grau por centímetro
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
A	Onda diastólica tardia do fluxo mitral
ASG3D	<i>Area strain</i> global pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional
BNP	Peptídeo Natriurético Encefálico (<i>Brain Natriuretic Peptide</i>)
BRA	Bloqueador do Receptor da Angiotensina II
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclasse
CV	Cardiovascular
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DM	Diabetes Melitus
DT	Doppler Tecidual
E	Onda diastólica precoce do fluxo mitral
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência Cardíaca
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%

IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
NT-proBNP	<i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>
Onda e'	Velocidade diastólica precoce ao Doppler tecidual
Onda s'	Velocidade sistólica ao Doppler tecidual
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
<i>Strain</i>	Deformação miocárdica
SCG3D	<i>Strain</i> circunferencial global pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional
SLG2D	<i>Strain</i> longitudinal global pelo <i>speckle tracking</i> bidimensional
SLG3D	<i>Strain</i> longitudinal global pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional
SR2D	<i>Strain</i> radial (médio papilar) pelo <i>speckle tracking</i> bidimensional
SRG3G	<i>Strain</i> radial global pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional
ST2D	<i>Speckle tracking</i> bidimensional
ST3D	<i>Speckle tracking</i> tridimensional
TAPSE	Excursão Sistólica ao Nível do Plano do Anel Tricuspídeo (<i>Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion</i>)
TnI-Us	Troponina I Ultrassensível
TD	Tempo de Desaceleração da onda E

Lista de figuras

Figura 1. Banda ventricular helicoidal única	6
Figura 2. Speckle tracking para a análise da deformação miocárdica	7
Figura 3. Momentos de avaliação clínica, ecocardiográfica e laboratorial	17
Figura 4. Speckle Tracking bidimensional com a análise do strain longitudinal global em incidência apical de quatro câmaras	12
Figura 5. Imagem após aquisição, para ajustes técnicos e análise do Speckle tracking tridimensional	15
Figura 6. Speckle tracking tridimensional para a análise da deformação miocárdica...	16
Figura 7. <i>Area Strain</i>	17
Figura 8. Exemplo de estudo ecocardiográfico tridimensional apresentando análise do full volume e estimativa dos volumes e FEVE	18
Figura 9. Seguimento dos pacientes selecionados para o estudo.....	20
Figura 10. Valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método de Simpson nas três etapas de avaliação	23
Figura 11. Valores da onda e' septal derivado do Doppler tecidual nas três etapas de avaliação	24
Figura 12. Valores de strain longitudinal global derivado do speckle tracking bidimensional nas três etapas de avaliação	25
Figura 13. Strain circunferencial global calculado pelo speckle tracking tridimensional nas três etapas de avaliação	26
Figura 14. Area Strain Global calculada pelo speckle tracking tridimensional nas três etapas de avaliação.....	27
Figura 15. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método tridimensional nas três etapas de avaliação	298
Figura 16. Valores médios de troponina I ultrassensível nas três etapas de avaliação	29

Lista de tabelas

Tabela 1. Características clínicas das pacientes do estudo.....	21
Tabela 2. Tratamento oncológico realizado e estágio metastático.....	22
Tabela 3. Resultados dos parâmetros ecocardiográficos usuais nas três etapas de avaliação	24
Tabela 4. Resultados dos parâmetros de deformação miocárdica derivados do ST2D e do ST3D nas três etapas de avaliação.....	28
Tabela 5. Troponina I Ultrassensível nas três etapas de avaliação	29
Tabela 6. Análise de correlação entre parâmetros ecocardiográficos e níveis séricos de troponina I ultrassensível.....	30

Resumo

Introdução: A identificação precoce da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos tem potencial impacto prognóstico nos pacientes em tratamento contra o câncer. Os parâmetros ecocardiográficos usualmente utilizados para este diagnóstico, em especial a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, têm baixa sensibilidade e se altera apenas em fases tardias, quando a maioria dos pacientes já não respondem ao tratamento. Desta forma, tem sido crescente a busca por marcadores mais precoces e sensíveis de cardiotoxicidade. **Objetivos:** Avaliar o papel da deformação miocárdica derivada das técnicas de *speckle tracking* bidimensional e tridimensional na detecção precoce de alterações na mecânica ventricular em pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos e avaliar os níveis séricos de troponina I ultrasensível nesta população e sua correlação com os parâmetros ecocardiográficos analisados. **Métodos:** Avaliamos, de forma prospectiva, pacientes com câncer de mama e indicação de quimioterapia com antracíclicos em 3 etapas: basal, após dosagens cumulativas de 120mg/m² e 240mg/m² de doxorubicina. Foram realizados estudos ecocardiográficos completos que incluíam parâmetros usuais e o estudo da deformação miocárdica pelas técnicas bidimensional e tridimensional. A dosagem de troponina I ultrasensível também foi realizada em cada etapa. Ao ecocardiograma bidimensional, os volumes e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram calculados pelo método de Simpson biplanar e a análise do *speckle tracking* bidimensional forneceu valores do *strain* longitudinal global e do *strain* radial a nível médio-papilar. A análise derivada do *speckle tracking* tridimensional permitiu o cálculo do *strain* longitudinal global, *strain* radial global, *strain* circunferencial global, rotação, torsão, *twist* e *area strain* global. Ainda pela técnica tridimensional foram calculados os volumes, massa e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. As análises evolutivas foram realizadas por modelos lineares generalizados e as comparações múltiplas pelo método de Bonferroni. Foram realizadas análises de variabilidade intraobservador e interobservador. **Resultados:** Foram estudadas 44 pacientes do sexo feminino com idade de 48,7 ± 10,8 anos. O grupo foi homogêneo quanto às características clínicas e protocolo de tratamento oncológico. Nenhuma paciente apresentou exame clínico compatível com insuficiência cardíaca ou critérios definitivos para cardiotoxicidade. Não houve queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método de Simpson biplanar (p=0,218). Nenhum parâmetro

ecocardiográfico usual apresentou alteração significativa, exceto pela onda e' septal derivada do Doppler tecidual, que apresentou queda após 240mg/m² de doxorubicina (p=0,015). O estudo da deformação miocárdica pelo *speckle tracking* bidimensional demonstrou queda no *strain* longitudinal global após dosagem cumulativa de 240mg/m² (p=0,001) entretanto, o *strain* radial global não se alterou (p=0,47). Ao término do tratamento, após 240mg/m² de doxorubicina, o *speckle tracking* tridimensional demonstrou alteração no *strain* longitudinal global (p<0,001), *strain* radial global (p=0,03), *strain* circunferencial global (p<0,001) e area *strain* global (p<0,001). Em uma análise de comparações múltiplas, o *strain* circunferencial global (p=0,021) e, especialmente a area *strain* global (p<0,001), foram os únicos parâmetros que apresentaram alterações mais precoces, após dose cumulativa menor de antracíclico (120mg/m²). Observamos redução na fração de ejeção tridimensional (p=0,001) após dosagem cumulativa de 240mg/m² de doxorubicina em relação ao seu valor basal. Após 240mg/m² de antracíclico, 20 pacientes (45%) apresentaram níveis alterados (>34pg/mL) de troponina I ultrasensível (p=0,001), entretanto, não houve alteração significativa deste biomarcador após menor dosagem do quimioterápico (120mg/m²; p=0,96). Não observamos correlação entre troponina I ultrasensível e os parâmetros ecocardiográficos avaliados. **Conclusão:** Em pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos, a análise da deformação miocárdica detectou alterações precoces na mecânica ventricular. O emprego do *speckle tracking* tridimensional detectou alterações no *strain* circunferencial global e na area *strain* global muito precocemente, com menor dose cumulativa do quimioterápico, sugerindo ser superior à técnica do *speckle tracking* bidimensional. Níveis séricos elevados de troponina I ultrasensível foram observados em expressivo percentual dos pacientes ao término do tratamento, entretanto, não houve correlação entre este biomarcador com os parâmetros ecocardiográficos avaliados.

1 INTRODUÇÃO

Com os avanços na terapêutica oncológica, houve um aumento expressivo na sobrevida dos pacientes com câncer.⁽¹⁻³⁾ Entretanto, esta população ficou exposta aos efeitos deletérios do tratamento antineoplásico, em especial à cardiotoxicidade relacionada aos quimioterápicos, que representa uma importante causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes.^(4,5) Esta complicação pode determinar a interrupção do tratamento oncológico e comprometer a cura ou o adequado controle do câncer.⁽⁶⁻⁸⁾ Além disto, a insuficiência cardíaca (IC) relacionada ao tratamento contra o câncer frequentemente tem pior prognóstico que muitas neoplasias, com mortalidade de até 60% em dois anos.⁽⁴⁾ A identificação precoce da cardiotoxicidade com a instituição de medidas cardioprotetoras tem potencial impacto prognóstico neste cenário.^(9,10) Contudo, os métodos usualmente utilizados para este diagnóstico têm baixa sensibilidade, sendo, portanto, necessária a busca de marcadores mais precoces e sensíveis para esta complicação.

1.1 Agentes quimioterápicos e cardiotoxicidade

Muitos agentes quimioterápicos utilizados atualmente podem estar associados a efeitos cardiovasculares adversos, em especial cardiomiopatia e IC.^(8,11) Dentre as principais drogas envolvidas, destacam-se o grupo das antraciclinas e os agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, relacionados à cardiotoxicidade do tipo I; e os inibidores da tirosina quinase e anticorpos monoclonais como o trastuzumabe, relacionados à cardiotoxicidade do tipo II.⁽¹²⁾

A cardiotoxicidade do tipo I tem maior potencial para induzir disfunção miocárdica permanente e irreversível, além de estar relacionada a maiores doses cumulativas dos antracíclicos. Já a cardiotoxicidade do tipo II tem maior probabilidade de recuperação total ou parcial da função miocárdica após a interrupção do tratamento quimioterápico, com menor correlação com as doses cumulativas dos fármacos utilizados.^(4,12)

As antraciclinas, cujo principal representante é a doxorrubicina, são quimioterápicos amplamente utilizados, com ação contra uma grande variedade de

tumores, destacando-se os linfomas, as neoplasias malignas hematológicas, os carcinomas de mama e os sarcomas.⁽¹³⁾

A incidência de cardiotoxicidade relacionada às antraciclinas é motivo de debate na literatura, podendo ocorrer em cerca de 5 a 48% dos casos.^(14,15) Os fatores associados ao aumento do risco de cardiotoxicidade são relativos ao protocolo de tratamento, como droga utilizada – doxorubicina lipossomal tem menor potencial cardiotóxico, dosagem cumulativa, protocolo de administração e associação de drogas quimioterápicas com ou sem radioterapia mediastinal; e ao paciente, como sexo feminino, extremos de idade, obesidade, doença cardiovascular prévia – em especial com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 50% – e susceptibilidade genética.^(14,16)

O mecanismo fisiopatológico da cardiotoxicidade relacionada à antraciclina mais aceito atualmente é o de geração de espécies reativas de oxigênio com dano aos cardiomiócitos.^(14,17) As alterações ocorrem de forma dependente da dose cumulativa, e, uma vez estabelecida a apoptose dos miócitos, o potencial de regeneração por substituição é mínimo e assim, os danos cardíacos celulares podem ser irreversíveis.^(17–20)

A cardiotoxicidade induzida por ciclofosfamida é relativamente rara e observada principalmente em pacientes que recebem elevadas doses cumulativas deste agente antes do transplante de medula óssea.⁽²¹⁾ A IC ocorre tipicamente dentro de dias da administração do fármaco e os fatores de risco incluem a elevada dose total administrada, idade avançada, terapia combinada a outras drogas quimioterápicas e radioterapia mediastinal.⁽²²⁾

1.2 Diagnóstico de cardiotoxicidade e o papel da ecocardiografia

Os sinais e sintomas de IC são importantes para o diagnóstico, no entanto, apresentam baixa sensibilidade.⁽²³⁾ Neste cenário, os métodos de diagnóstico por imagem têm papel fundamental e o ecocardiograma tem sido a ferramenta mais utilizada em função de sua grande correspondência anatômica, caráter não invasivo, fácil acesso, baixo custo e isenção de radiação ionizante. Fatores relacionados ao próprio paciente (janela acústica inadequada) e também ao examinador (variações intra e interobservador) são considerados limitações da técnica.⁽²⁴⁾

Diferentes diretrizes têm sido propostas para o diagnóstico de cardiotoxicidade. A mais utilizada atualmente é a formulada pelas sociedades americana e europeia de ecocardiografia, na qual o principal critério sugerido para o diagnóstico de cardiotoxicidade é a queda relativa da FEVE em mais de 10 pontos percentuais, para um valor inferior a 53% na presença ou não de sintomas de IC.^(25,26)

1.3 Limitações da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade

Apesar de importante e já estabelecido fator prognóstico, a FEVE tem baixa sensibilidade para o diagnóstico de cardiotoxicidade. É dependente de alguns fatores como pré-carga cardíaca, qualidade da imagem e experiência do examinador. Além disso, pode subestimar o real dano cardíaco, uma vez que mecanismos hemodinâmicos compensatórios permitem o adequado desempenho sistólico do ventrículo esquerdo mesmo na presença de disfunção dos miócitos.^(11,27) Assim, a redução da FEVE ocorre frequentemente em momento muito tardio, quando, mesmo com a intervenção terapêutica, a maioria dos pacientes não tem recuperação da função sistólica ventricular.^(9,15,27) Desta forma, novos parâmetros estão sendo investigados para a detecção precoce de cardiotoxicidade.

1.4 Importância do diagnóstico precoce de cardiotoxicidade

Quando a detecção da cardiotoxicidade é precoce, com instituição de tratamento cardioprotetor, os pacientes têm maior potencial para recuperação funcional. Por outro lado, se esta toxicidade for detectada tardiamente, os pacientes não respondem ou respondem mal a este tratamento, e a IC é potencialmente irreversível.⁽²⁵⁾

Cardinale et al. demonstraram que nos casos de disfunção ventricular esquerda assintomática, o emprego precoce de betabloqueador, associado sempre que possível aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), podem melhorar o prognóstico e possibilitar a manutenção do tratamento oncológico. Se iniciado nos primeiros seis meses do comprometimento miocárdico, há evidências

de que o potencial na redução das complicações cardiovasculares é significativamente maior.⁽⁹⁾

Portanto, é de grande importância a busca por marcadores mais sensíveis e precoces de cardiotoxicidade, já com baixas doses de quimioterápico, a fim de identificar pacientes de maior risco para desenvolvimento futuro de disfunção ventricular esquerda e IC. É crucial que evitemos que o sobrevivente de câncer hoje, torne-se o paciente com IC de amanhã.⁽¹¹⁾

1.5 O papel dos biomarcadores

O uso de biomarcadores cardíacos durante o tratamento quimioterápico pode ser considerado para a detecção precoce de cardiotoxicidade. Os principais desafios desta análise se relacionam à definição do limite superior da normalidade para determinados parâmetros, o uso de diferentes métodos laboratoriais e à definição da estratégia a ser adotada em casos de resultados anormais. Atualmente não há evidências definitivas para interromper a quimioterapia ou iniciar tratamentos específicos com base em valores de biomarcadores, entretanto resultados anormais são sugestivos de maior risco de cardiotoxicidade.^(25,28)

Aumento precoce dos níveis séricos da troponina I ultrasensível (TnI-Us) pode ser preditor de disfunção miocárdica em pacientes tratados com antracíclicos, associados ou não ao trastuzumabe.⁽²⁹⁾

Em estudo com 703 pacientes envolvendo diferentes etiologias neoplásicas, a troponina I foi mensurada antes da quimioterapia, 3 dias e 1 mês após o seu término. Durante o seguimento de três anos e meio, 84% dos pacientes com níveis de troponina I persistentemente elevados apresentaram eventos cardíacos adversos, contra 1% daqueles com níveis normais deste marcador.⁽²⁸⁾ Em outro estudo envolvendo 251 pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos e trastuzumabe, a alteração da troponina I, medida após cada ciclo quimioterápico, foi preditora de disfunção miocárdica e capaz de identificar pacientes com IC não respondedores à terapia farmacológica.⁽³⁰⁾

Em pacientes sob tratamento quimioterápico, o peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e o NT-proBNP podem ser úteis, contudo seu papel na identificação precoce de cardiotoxicidade ainda não está estabelecido.^(26,31,32)

1.6 Parâmetros ecocardiográficos usuais

Poucos estudos sugeriram que parâmetros derivados do Doppler espectral na análise da função diastólica podem prever desenvolvimento de IC nos pacientes tratados com antracíclicos.⁽²⁶⁾ Entretanto, estudos mais robustos não foram capazes de reproduzir o valor prognóstico destes achados e não há evidências suficientes para utilizar esta análise no diagnóstico precoce de cardiomiopatia induzida por quimioterápicos.^(26,33)

Estudos demonstraram a utilidade da análise derivada do Doppler tecidual (DT), incluindo a medida da velocidade sistólica (onda s') do anel mitral na detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina e traztuzumabe, precedendo a queda da FEVE em três meses.⁽³⁴⁾ Trabalhos revelaram também redução na velocidade diastólica precoce (onda e') derivada do DT do anel mitral em pacientes tratados com antracíclicos, que permaneceu reduzida durante o tratamento e anos após seu término, não demonstrando entretanto, valor preditor de cardiotoxicidade.⁽³⁵⁻³⁷⁾

1.7 Estudo da mecânica cardíaca

Sabe-se atualmente que a mecânica ventricular é um fenômeno complexo que envolve diversos fatores. As contribuições da teoria da banda ventricular helicoidal única proporcionaram um maior entendimento sobre a distribuição das fibras miocárdicas e forneceram dados importantes para o estudo da mecânica cardíaca. Esta teoria descreve o miocárdio como um fascículo muscular único, que dobrado sobre si mesmo e ancorado nas suas extremidades, nos anéis pulmonar e aórtico, fica disposto de forma helicoidal. Desta forma, as fibras musculares se apresentam em diferentes sentidos, principalmente endocárdicas longitudinais, circunferenciais no terço médio e oblíquas no epicárdio.⁽³⁸⁾ Assim, a conjugação do arranjo estrutural com a contratilidade das miofibrilas nos seus diferentes sentidos, confere ao coração a propriedade peculiar de contração em forma de torção, característica que representa grande eficiência mecânica.^(38,39) Portanto, para o estudo da mecânica cardíaca é importante considerar a contratilidade das fibras miocárdicas nos sentidos longitudinal (a base move-se em direção ao ápice), circunferencial (a cavidade diminui

perpendicular ao seu eixo longo), radial (relacionada ao espessamento sistólico das paredes), além das rotações opostas entre ápice e base ventricular (base em sentido horário e ápice em sentido anti-horário) (Figura 1).^(39–41)

Banda ventricular helicoidal única conjugada à contratilidade das fibras miocárdicas em diferentes sentidos.

Fonte: Abraham TP, Dimaano VL, Liang H-Y. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation*.2007;116(22):2597–609.⁽⁴²⁾

Figura 1. Banda ventricular helicoidal única

1.7.1 Estudo da deformação miocárdica pelo *speckle tracking* bidimensional

O estudo da deformação miocárdica (*strain*) é uma técnica direcionada à avaliação da mecânica cardíaca. Foi introduzido com o emprego da ressonância magnética cardíaca (RMC), com análise por meio sonomicrometria (modelos experimentais), sendo atualmente também analisada com o emprego da ecocardiografia.^(43–45)

O *strain* ou deformação miocárdica é definido como a mudança fracional no comprimento de um segmento do miocárdio e é expresso em porcentagem (%). Pode ser explicado pelo fato de que, quando dois pontos do miocárdio, próximos entre si, se movimentam com velocidades diferentes, o miocárdio muda de forma (deformação). É calculado para cada segmento do ventrículo esquerdo como a média relativa da deformação entre dois pontos, ao longo das direções circunferencial, longitudinal e radial. O *strain* global representa a média do *strain* nos 17 segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo.⁽⁴⁶⁾

Atualmente, a avaliação da deformação miocárdica pela ecocardiografia é realizada principalmente pela técnica de rastreamento dos “pontos

brilhantes” (*speckle tracking*) no miocárdio ventricular. Os pontos brancos e brilhantes visibilizados nas imagens em escala de cinza são marcadores acústicos naturais e representam padrões específicos do tecido no miocárdio, caracterizando a “impressão digital” daquele segmento. O *software* identifica estes *speckles* e rastreia os seus movimentos em todas as direções. O *strain* é avaliado com base na comparação dos padrões destes *speckles* quadro a quadro durante o ciclo cardíaco (Figura 2).⁽⁴⁷⁾ O *strain* longitudinal e o *strain* circunferencial representam o encurtamento das fibras e, portanto, são expressos em valores negativos. O *strain* radial representa o alongamento ou espessamento da fibra e, portanto, é expresso em valor positivo.

A: representação dos marcadores acústicos ou *speckles*. B: Rastreamento dos *speckles* quadro a quadro.

Fonte: Arias-Godínez JA, Guadalajara-Boo JF, Patel AR, Pandian NG. Function and mechanics of the left ventricle: from tissue Doppler imaging to three dimensional speckle tracking. Arch Cardiol México. 2011;81(2):114–25.⁽⁴⁷⁾

Figura 2. Speckle tracking para a análise da deformação miocárdica

O estudo da deformação miocárdica pelo ST2D tem surgido como um marcador sensível e reproduzível de análise da função sistólica e da contratilidade do ventrículo esquerdo, validado em modelos *in vitro* e *in vivo*.^(45,48) O seu valor na detecção subclínica de disfunção ventricular, bem como o seu papel prognóstico, têm sido demonstrado em diferentes cenários clínicos, como na miocardiopatia isquêmica, estenose valvar aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, doenças infiltrativas, dentre outros.^(49–52)

Tem sido crescente o número de publicações que demonstram a utilidade do estudo da deformação miocárdica pelo ST2D na detecção precoce e subclínica da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, especialmente através da queda relativa do *strain* longitudinal global (SLG2D).^(53–56)

Em recentes diretrizes baseadas em consenso de especialistas, tem sido recomendada a análise da deformação miocárdica através do ST2D nos pacientes que irão se submeter a tratamento quimioterápico potencialmente cardiotoxíco. O diagnóstico subclínico de cardiotoxicidade é sugerido quando há uma queda do SLG2D maior que 15% em relação ao seu valor basal, especialmente quando associado à alteração de biomarcadores cardíacos, principalmente a TnI-US.^(25,26)

Ressalta-se, neste contexto, que os valores de *strain* calculados pelo ST2D podem variar de acordo com os diferentes equipamentos disponíveis no mercado, e, portanto, sempre que possível o paciente deve ser reavaliado utilizando o mesmo equipamento.⁽²⁶⁾

Apesar de inúmeros autores demonstrarem o valor do SLG2D no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade, são necessários estudos com número maior de pacientes, multicêntricos, com seguimentos de longo prazo e envolvendo diferentes tipos de neoplasias para se generalizar a recomendação de sua análise, e principalmente para se indicar de forma categórica o início de tratamento cardioprotetor baseado exclusivamente nos valores deste índice.⁽⁵⁵⁾

1.7.2 Estudo da deformação miocárdica pelo *speckle tracking* tridimensional

A ecocardiografia tridimensional demonstrou ser um método que proporciona maior proximidade à anatomia cardíaca e redonda em grande convergência de resultados com a observação realizada pela RMC.⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾ Um expressivo avanço relacionado à esta tecnologia foi o desenvolvimento do ST3D, que proporcionou maior precisão de análise e superou muitas limitações relacionadas ao ST2D.⁽⁶¹⁾

O ST3D oferece a vantagem de uma análise completa da mecânica ventricular esquerda a partir de um único volume de dados obtido em uma única aquisição em incidência apical de quatro câmaras. O ST3D não depende de presunções geométricas, como ocorre com as imagens bidimensionais e o rastreamento dos *speckles* é feito por meio de distribuição espacial homogênea de cada componente do vetor de deslocamento miocárdico, minimizando erros relacionados a este rastreamento, fato que frequentemente ocorre com a técnica bidimensional, na qual a análise da mecânica cardíaca real fica tecnicamente

limitada.⁽⁶²⁾ Além disto, sua análise consome menos tempo (duração um terço menor que o ST2D) e calcula todos os componentes de deformação miocárdica no mesmo ciclo cardíaco e sob a mesma condição hemodinâmica.⁽⁶³⁾ Estas circunstâncias não são possíveis com o ST2D que necessita de múltiplas aquisições para esta análise.⁽⁶⁴⁾ Dentre as limitações do ST3D pode-se destacar a baixa resolução espacial e temporal, além de não ser sempre factível a aquisição acurada em múltiplos ciclos, como exigido por exemplo, na presença de arritmia.⁽⁶⁵⁾

Diversos autores sugerem que o ST3D tem maior correspondência anatômica para o estudo da mecânica cardíaca, com maior acurácia e eficiência que o ST2D na avaliação da função sistólica ventricular esquerda.^(64,66,67) A análise do ST3D foi comparada ao ST2D em relação aos parâmetros de referência da RMC e demonstrou ser mais acurada e reprodutível em pacientes com diferentes morfologias do ventrículo esquerdo (distintos tamanhos, função sistólica normal e anormal).⁽⁶⁰⁾

A aplicação do ST3D tem sido demonstrada em diferentes cenários clínicos, como na miocardiopatia isquêmica, na doença cardíaca hipertensiva, na IC com FEVE preservada, no prognóstico e identificação de rejeição aguda em pacientes transplantados, nas cardiomiopatias hipertrófica, dilatada e infiltrativa, nas valvopatias e após procedimentos como implante percutâneo de prótese valvar aórtica e correção percutânea de insuficiência mitral com MitraClip[®].^(68–80)

Apesar da acurácia, reprodutibilidade e aplicabilidade já demonstradas, a análise da mecânica ventricular através do ST3D ainda foi pouco estudada no cenário da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos. Alguns trabalhos possuem número de pacientes pouco significativos, enquanto outras publicações têm desenhos de estudo que não contemplam a avaliação do paciente antes do início da quimioterapia ou com baixas doses cumulativas de antracíclicos.

A partir do conhecimento de que o quanto antes a cardiotoxicidade for identificada melhor o potencial de resposta ao tratamento cardioprotetor, tem-se buscado marcadores mais precoces desta complicação, uma vez que os parâmetros convencionais, em especial a FEVE, frequentemente falham neste propósito. Sugerimos a hipótese de que em pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos, a análise da deformação miocárdica derivada principalmente do ST3D seja capaz de detectar alterações mais precoces no estudo da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos.

1.8 Objetivos

1. Avaliar, por meio de estudos ecocardiográficos seriados, o papel da deformação miocárdica derivada das técnicas de *speckle tracking* bidimensional e tridimensional na detecção precoce de alterações na mecânica ventricular em pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos.

2. Avaliar os níveis séricos de troponina I ultrasensível nos pacientes com câncer de mama durante o tratamento com antraciclina e verificar sua correlação com os parâmetros ecocardiográficos analisados.

2 MÉTODOS

2.1 População e desenho do estudo

O estudo representa uma coorte prospectiva que avalia pacientes com o diagnóstico de câncer de mama e indicação de tratamento com antracíclicos.

Todos os pacientes foram encaminhados do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC - São Paulo, Brasil) para a realização da avaliação ecocardiográfica e laboratorial no Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo, Brasil).

Os critérios de inclusão foram idade superior a 18 anos e diagnóstico de câncer de mama com indicação de tratamento com antracíclicos, associado ou não a outros agentes quimioterápicos.

Os critérios de exclusão foram tratamento prévio com quimioterapia ou radioterapia, presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com FEVE menor que 55% antes do início da quimioterapia e imagem ecocardiográfica inadequada.

O tratamento oncológico foi programado para ocorrer com quatro ciclos de quimioterapia com intervalo de 21 dias entre eles. Em cada ciclo foram administrados 60mg/m^2 de doxorrubicina não lipossomal, totalizando 240mg/m^2 , além de 600mg/m^2 de ciclofosfamida, totalizando 2400mg/m^2 .

Todos os pacientes foram submetidos a questionário para a aquisição das informações clínicas relevantes, como presença de fatores de risco cardiovascular, sintomas e uso regular de medicamentos (Anexo 1).

Os pacientes realizaram estudo ecocardiográfico e coleta laboratorial para dosagem sérica de TnI-US em 3 etapas: basal (antes do início da quimioterapia), após dosagem cumulativa de 120mg/m^2 de doxorrubicina e após dosagem cumulativa de 240mg/m^2 de doxorrubicina (Figura 3). As análises ecocardiográfica e laboratorial foram realizadas sempre no mesmo dia. As avaliações ocorreram entre três e sete dias após a exposição ao antracíclico.

Questionário clínico / Ecocardiograma / Troponina I Ultrassensível

Figura 3. Momentos de avaliação clínica, ecocardiográfica e laboratorial

2.2 Aspectos éticos

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, sob o número 2081/14 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IBCC. Todos os participantes incluídos foram informados, por meio de linguagem clara, sobre os procedimentos a serem realizados e após concordarem de forma espontânea em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A autonomia dos pacientes foi preservada, com liberdade para deixar o estudo a qualquer momento. O trabalho não acarretou nenhum risco suplementar aos envolvidos. O estudo tem potencial valor científico/social que justifique a sua realização. Não houve custo ou apoio financeiro relacionado aos pesquisadores ou aos pacientes participantes.

2.3 Ecocardiograma

O estudo ecocardiográfico foi realizado utilizando o equipamento Artida 4D (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara-shi, Japão). As aquisições e análises foram realizadas por ecocardiografista experiente na metodologia, com posterior avaliação de variabilidade intraobservador e interobservador. O examinador era “cego” em relação aos resultados ecocardiográficos anteriores. Todos os pacientes realizaram um ecocardiograma completo que incluía estudo bidimensional com mapeamento do fluxo em cores, Doppler espectral, Doppler tecidual e análise da

deformação miocárdica derivada do ST2D, além do estudo tridimensional para avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo e da deformação miocárdica derivada do ST3D. As imagens foram adquiridas em projeções paraesternal longitudinal de câmaras esquerdas, transversal e apical duas, três e quatro câmaras de acordo com padronização da Sociedade Americana de Ecocardiografia.⁽⁸¹⁾ As imagens foram ajustadas para obter a visualização ótima de todo o miocárdio do ventrículo esquerdo no “*frame rate*” mais alto possível. Foram obtidos múltiplos ciclos cardíacos consecutivos. Os exames foram armazenados digitalmente em formato DICOM para análise subsequente. Todos os ecocardiogramas foram realizados simultaneamente a um traçado eletrocardiográfico de boa qualidade.

2.3.1 Parâmetros ecocardiográficos usuais

Ao estudo bidimensional, foram realizadas as medidas dos diâmetros cavitários seguindo as recomendações atuais das sociedades americana e europeia de ecocardiografia.⁽⁸¹⁾ Os volumes e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram calculados pelo método de Simpson biplanar. Considerando as orientações das diretrizes atuais, a cardiotoxicidade foi definida por queda da FEVE em mais de 10 pontos percentuais, para um valor inferior a 0,53.^(25,26) Foi também avaliada, de forma subjetiva, a motilidade miocárdica global e regional do ventrículo esquerdo.

A análise da função diastólica foi realizada a partir do Doppler espectral do fluxo transmitral, utilizando amostra de volume de 2-3mm, posicionada na borda medial das cúspides da valva mitral, paralela e mais próxima possível do centro do fluxo, de forma perpendicular ao plano do anel, com medidas das velocidades máximas das ondas E e A, relação E/A e tempo de desaceleração da onda E (TD). O Doppler tecidual também foi utilizado para esta análise, seguindo as orientações estabelecidas pelas diretrizes atuais.⁽⁸²⁾

Foram obtidos os traçados do Doppler tecidual a partir do corte apical de quatro câmaras, com a amostra em região basal do septo ventricular (anel mitral medial) e anel mitral lateral, para análise das velocidades das ondas e' e s'. A relação E/e' (considerando a média entre as velocidades de e' septal e e' lateral) também foi calculada.

Alterações valvares foram avaliadas pelo método bidimensional, Doppler espectral e mapeamento do fluxo em cores. Na presença de refluxo tricúspide, a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar também foi realizada.

A função sistólica do ventrículo direito (VD) foi realizada pela medida do TAPSE (*tricuspid anular plane systolic excursion* - excursão sistólica ao nível do plano do anel tricuspídeo), da velocidade da onda s' da parede livre do VD e por análise subjetiva.

2.3.2 *Speckle tracking* bidimensional

A análise da deformação miocárdica foi realizada pela técnica de ST2D com o cálculo do pico sistólico do *strain*. Foram realizados ajustes técnicos como utilização de imagem em segunda harmônica e em escala de cinzas, para uma melhor visibilização das bordas endocárdicas. Considerando a importância da resolução temporal para o adequado rastreamento dos “*speckles*” as imagens foram adquiridas com *frame rate* entre 50 e 90 quadros por segundo ou $\geq 40\%$ da frequência cardíaca, visando aumentar a confiabilidade das análises. Para alcançar esta frequência de quadros, foram feitos ajustes indiretos como mudança na profundidade e no ângulo de varredura.

Após a aquisição das imagens, a borda subendocárdica foi traçada de forma semiautomática e quando necessário, ajustes manuais foram realizados. O *software* realizou então a análise do *strain*. O pico sistólico do SR2D foi calculado em incidência paraesternal de eixo curto a nível médio papilar e o pico sistólico do SLG2D foi calculado pela média dos valores dos segmentos miocárdicos encontrados em incidências apicais de duas, três e quatro câmaras.

Os resultados foram expressos por valores numéricos e através de curvas gráficas, além de serem apresentados de forma isolada para cada um dos segmentos miocárdicos e como uma média dos valores dos segmentos analisados em cada uma das incidências (Figura 4).

Os resultados foram expressos em valores numéricos e curvas gráficas. Além disto, foram apresentados os valores de cada segmento miocárdico e a média destes valores. Neste caso o valor do SLG2D foi de -19,73%.

Figura 4. Speckle Tracking bidimensional com a análise do strain longitudinal global em incidência apical de quatro câmaras

2.3.3 Speckle tracking tridimensional

Para a análise do ST3D, as imagens foram adquiridas em incidência apical de 4 câmaras (aquisição do *full volume*). Foi utilizado o transdutor de matriz PST-25SX. Todo o ventrículo esquerdo foi posicionado dentro do volume piramidal, enquanto a profundidade e largura do setor foram reduzidos para melhorar a resolução espacial e temporal (20 a 30 volumes por segundo).

Após a aquisição, foram expostas visões em cinco planos com orientação em eixo padrão, sendo duas longitudinais orientadas ortogonalmente e três transversais. A análise do *full volume* e do *strain* ocorreram a partir da marcação de três pontos no miocárdio do ventrículo esquerdo nas duas visões ortogonais, sendo dois pontos nas extremidades do anel valvar mitral e um ponto no ápice do ventrículo esquerdo (Figura 5).

São expostos cinco planos, dois longitudinais orientados ortogonalmente e três transversais. A análise do *full volume* e do *strain* ocorre a partir da marcação de três pontos no miocárdio do ventrículo esquerdo nos dois planos ortogonais, sendo dois pontos nas extremidades do anel valvar mitral e um ponto no ápice do ventrículo esquerdo (indicado pelas setas).

Figura 5. Imagem após aquisição, para ajustes técnicos e análise do Speckle tracking tridimensional

A análise foi realizada no mesmo ciclo cardíaco e sob as mesmas condições hemodinâmicas. A borda endocárdica era então detectada automaticamente pelo *Wall Motion Tracking software* (Toshiba Medical Systems). Os traçados foram modificados manualmente apenas nas áreas onde as bordas endocárdicas e epicárdicas não foram corretamente marcadas. Os volumes, a fração de ejeção tridimensional e o *strain* foram automaticamente calculados pelo *software* durante todo o ciclo cardíaco, proporcionando valores contínuos para 17 segmentos miocárdicos simultaneamente.

O ST3D permitiu uma avaliação completa da mecânica ventricular, com o cálculo dos seguintes parâmetros: *strain* longitudinal global (SLG3D), *strain* radial global (SRG3D), *strain* circunferencial global (SCG3D), rotação, *twist*, torção e *area strain* global (ASG3D) (Figura 6). Todos estes índices foram calculados a partir da mesma aquisição de imagem.

A: exemplo de análise do *strain* radial demonstrado pelas curvas referentes a cada segmento miocárdico avaliado. B: Exemplo do *strain* circunferencial demonstrado pelas curvas e tabela com os valores encontrados em cada segmento miocárdico, bem como a média representando o valor global.

Figura 6. Speckle tracking tridimensional para a análise da deformação miocárdica

O valor da rotação (apical ou basal) é expresso em graus ($^{\circ}$). O *twist* que representa a diferença entre a rotação apical e basal, também é expresso em graus ($^{\circ}$). A torção representa a diferença entre a rotação apical e basal, normalizada ou indexada pelo comprimento longitudinal do ventrículo esquerdo, com valor expresso em graus por centímetro ($^{\circ}/\text{cm}$). A *area strain* é o cálculo da mudança relativa da área da superfície endocárdica de um determinado segmento em relação à sua área original (Figura 7). A ASG3D representa a média da *area strain* encontrada nos 17 segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo, com valores expressos em porcentagem (%).^(61,68)

Em laranja a representação esquemática da superfície endocárdica de um segmento miocárdico do ventrículo esquerdo. No final da diástole, a área desta superfície endocárdica é mostrada em suas dimensões originais, não estressadas. Durante a sístole, com a contração, o tamanho da área de superfície endocárdica diminui devido a deformação do segmento miocárdico.

Fonte: Kleijn S a, Aly MF a, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24(3):314–21.⁽⁶⁸⁾

Figura 7. Area strain

Concomitantemente, outros parâmetros foram automaticamente calculados, como volumes diastólico e sistólico, massa e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (Figura 8)

Figura 8. Exemplo de estudo ecocardiográfico tridimensional apresentando análise do full volume e estimativa dos volumes e FEVE

2.4 Dosagem da Troponina I Ultrassensível

Após coleta de sangue periférico a análise da TnI-US foi realizada por método de imunoensaio (quimioluminescência) e expressa em pg/mL, utilizando o equipamento Vitros® 5600 (Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson). Valores superiores a 34pg/mL foram considerados elevados. Valores inferiores a 12pg/mL não são quantificados e, portanto, foram expressos como <12pg/mL.

2.5 Análise estatística

As características qualitativas foram descritas com uso de frequências absolutas e relativas e as características quantitativas foram descritas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo).

Os parâmetros do ecocardiograma e marcadores foram descritos segundo momentos de avaliação e comparados entre os momentos com uso de equações de estimação generalizadas com distribuição normal e função de ligação identidade, supondo matriz de correlações autorregressivas de primeira ordem entre os

momentos. Apenas para Tnl-US foi utilizada a função de ligação logarítmica devido à assimetria de distribuição dos valores. As análises foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni quando necessárias.

Para avaliação da variabilidade intraobservador e interobservador foram calculados os coeficientes de correlação intraclass (CCI) com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 20.0 e as tabelas foram elaboradas com uso do *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

3 RESULTADOS

3.1 População

De junho a dezembro de 2016, um total de 47 pacientes com o diagnóstico de câncer de mama e indicação de tratamento com antracíclicos foi encaminhado do IBCC – São Paulo, SP para o Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo, SP) para participarem do estudo, sendo três deles excluídos (dois por inadequada qualidade de imagem ecocardiográfica e um por morte de origem não cardíaca). Portanto, 44 pacientes foram selecionados para realizar a análise ecocardiográfica e laboratorial nas três etapas determinadas: basal (antes da quimioterapia), após 120mg/m² e após 240 mg/m² cumulativas de doxorubicina. Na segunda etapa de avaliação (após dosagem cumulativa de 120mg/m² de doxorubicina) dois pacientes não se apresentaram para a análise devido a “mal estar” relacionado à quimioterapia (Figura 9).

Figura 9. Seguimento dos pacientes selecionados para o estudo

Todos os pacientes eram do sexo feminino, com média de idade de 48,7 ($\pm 10,8$) anos. Dos fatores de risco cardiovasculares encontrados, a maior prevalência foi de sobrepeso/obesidade (25%). Todas as oito pacientes (18%)

hipertensas eram de grau leve e estavam controladas no momento do estudo. As pacientes diabéticas (quatro – 9%) e dislipidêmicas (duas – 5%) também estavam controladas com baixas doses de medicamentos hipoglicemiantes e antilipêmicos. Em relação ao uso de medicamentos, apenas cinco pacientes (11%) faziam uso de IECA ou bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA), quatro pacientes (9%) faziam uso de atenolol em baixas doses (25 a 50mg ao dia) e uma paciente (2%) fazia uso de 20mg de sinvastatina ao dia. Nenhuma paciente apresentava doença cardíaca estrutural prévia, como doença arterial coronária, IC ou cardiomiopatias. As características clínicas, fatores de risco cardiovascular e uso de medicamentos estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas das pacientes do estudo

Variável	Amostra (n=44)
Idade (anos)	48,7 ± 10,8
IMC (kg/m ²)	26,78 ± 5,1
FC	75,8 ± 9
Fatores de risco CV n(%)	
Diabetes <i>mellitus</i>	4(9)
HAS	8(18)
Dislipidemia	2(5)
Tabagismo	2(5)
Hipotireidismo	2(5)
Sobrepeso/Obesidade	11(25)
Doença cardíaca prévia	0(0)
Tratamento CV n(%)	
IECA / BRA	5(11)
Betabloqueador	4(9)
Diuréticos	2(5)
Estatinas	1(2)
Medicação para DM	4(9)
Levotiroxina	2(5)

Bpm: batimentos por minuto; BRA: Bloqueador do Receptor de Angiotensina II; CV: Cardiovascular; DM: Diabetes Mellitus; IECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina; FC: Frequência cardíaca; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; IMC: Índice de massa corpórea; Dados expressos por média ± desvio padrão ou por número e porcentagem.

Não houve diferença expressiva entre as pacientes com relação ao protocolo de tratamento oncológico instituído. Todas fizeram esquema antraciclina-ciclofosfamida (AC), com dosagem cumulativa total de 240mg/m² de doxorrubicina e 2400mg/m² de ciclofosfamida, com tempo de infusão endovenosa de duas horas em cada ciclo. Nenhuma paciente realizou radioterapia mediastinal e 23 (52%) realizaram cirurgia, sendo oito (18%) em mama esquerda e 15 (34%) em mama direita. As pacientes eram também semelhantes em relação ao estadiamento do câncer, sendo que apenas uma paciente (2%) apresentava metástase óssea (Tabela 2).

Tabela 2. Tratamento oncológico realizado e estágio metastático

Variável	Amostra (N=44)
	n(%)
Doxorrubicina	44(100)
Ciclofosfamida	44(100)
Cirurgia	23(52)
Radioterapia	0(0)
Cirurgia em mama Esquerda	8(18)
Cirurgia em mama Direita	15(34)
Estágio Metastático	1(2)

Dados expressos por número e porcentagem.

Nenhuma paciente apresentou exame clínico compatível com IC ou critérios definitivos para cardiotoxicidade. Apenas 11 pacientes (25%) relataram cansaço inespecífico após o início da quimioterapia.

3.2 Parâmetros ecocardiográficos usuais

Os parâmetros ecocardiográficos usuais nos diferentes momentos de avaliação estão resumidos na tabela 3.

Não houve alteração significativa na média da FEVE calculada pelo método de Simpson biplanar durante o protocolo de pesquisa. O valor médio da FEVE foi de 63,9% antes da quimioterapia para 62,9% após 240mg/m² de doxorrubicina ($p=0,218$) (Figura 10, Tabela 3). Apesar de 10 pacientes (23%) apresentarem mobilidade atípica do septo ventricular à análise ecocardiográfica subjetiva, este achado não foi significativo ($p=0,095$).

Figura 10. Valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método de Simpson nas três etapas de avaliação

Não observamos alterações significativas quanto à presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo nas três etapas de avaliação ($p=0,167$).

Nenhum parâmetro derivado do Doppler espectral do fluxo transmitral (ondas E e A, TD e relação E/A) apresentou alteração nas três etapas de avaliação.

Dentre os parâmetros derivados do Doppler tecidual, apenas a onda e' septal apresentou queda significativa após tratamento com 240mg/m² de doxorubicina, variando de $11,0 \pm 3,0$ cm/s para $9,9 \pm 2,7$ cm/s ($p=0,015$) (Figura 11). Entretanto, a partir de análise de comparações múltiplas, após menor dosagem cumulativa do antracíclico (120mg/m²), este parâmetro não apresentou alteração ($p>0,999$).

Houve alteração na onda e' septal no final do tratamento, após 240mg/m² de doxorrubicina em comparação ao valor basal ($p < 0,001$).

Figura 11. Valores da onda e' septal derivado do Doppler tecidual nas três etapas de avaliação

Não houve alterações significativas relacionadas à presença de disfunção valvar nas três etapas de avaliação.

Os parâmetros de análise da função sistólica do ventrículo direito (TAPSE, onda s' ao Doppler tecidual e análise subjetiva) não apresentaram alterações significativas nas três etapas de avaliação.

A média da frequência cardíaca não apresentou variação expressiva nas três etapas de avaliação ($p > 0,961$).

Tabela 3. Resultados dos parâmetros ecocardiográficos usuais nas três etapas de avaliação

Variável	Basal	120 mg/m ²	240 mg/m ²	Valor-p
FEVE	0,64 ± 0,02	0,63 ± 0,03	0,63 ± 0,03	0,218
Disfunção Diastólica*	13 (30%)	15 (36%)	18 (41%)	0,067
Onda E (cm/s)	81,3 ± 18	82,2 ± 18,5	80,5 ± 19,6	0,466
Onda A (cm/s)	74,2 ± 19,9	75,8 ± 21,7	77,2 ± 20,3	0,262
TD (ms)	196,4 ± 39,7	191,5 ± 47,9	178,8 ± 51,7	0,080
Relação E/A	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,4	0,328
s' septal (cm/s)	9,4 ± 1,4	9,4 ± 1,3	9,1 ± 1,4	0,328
e' septal (cm/s)	11,0 ± 3,0	10,8 ± 3,4	9,9 ± 2,7	0,015
s' lateral (cm/s)	10,9 ± 2,5	10,4 ± 2,0	9,9 ± 1,9	0,052
e' lateral (cm/s)	14,1 ± 4,3	13,6 ± 4,3	13,1 ± 3,6	0,089
Relação E/e'	7,1 ± 1,6	6,8 ± 2,0	6,9 ± 2,2	0,603
s' VD (cm/s)	13,8 ± 1,9	13,6 ± 2,4	13,4 ± 2,4	0,629

...continua

...continuação

TAPSE (mm)	20,6 ± 4,1	20,3 ± 2,3	20,1 ± 2,4	0,791
FC	75,8 ± 9,1	76,1 ± 10,3	75,3 ± 10,5	0,961

FC: frequência cardíaca; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TD: Tempo de aceleração da onda E; TAPSE: *tricuspid anular plane systolic excursion* (excursão sistólica do anel tricúspide); VD: Ventrículo direito; Dados expressos por média ± desvio padrão ou por número e porcentagem. As comparações foram realizadas por equações de estimação generalizadas com distribuição normal e função de ligação identidade. *Comparação realizada por equações de estimação generalizadas com distribuição binomial e função de ligação logito. $P < 0,05$ foi considerado significativo.

3.3 Análise da deformação miocárdica pelo *speckle tracking* bidimensional

O SLG2D apresentou alteração significativa ($p=0,001$) ao final do protocolo de avaliação (de $-18,2\% \pm 1,3$ no exame basal para $-17,4\% \pm 1,3$ após a dose de 240mg/m^2) (Figura 12, Tabela 4). Entretanto, em análise de comparações múltiplas, na segunda avaliação, após menor dosagem cumulativa de doxorubicina (120mg/m^2) não foi observada alteração no SLG2D ($p=0,103$).

O SR2D não apresentou queda durante as três etapas de avaliação ($p=0,47$) (Tabela 4).

Houve alteração do SLG2D no final do tratamento, após 240mg/m^2 de doxorubicina em comparação ao estudo basal ($p < 0,001$).

Figura 12. Valores de *strain* longitudinal global derivado do *speckle tracking* bidimensional nas três etapas de avaliação

3.4 Análise da deformação miocárdica pelo *speckle tracking* tridimensional

Ao término do tratamento oncológico, após dosagem cumulativa maior de doxorubicina ($240\text{mg}/\text{m}^2$), observamos alterações no SLG3D (de $-16,4 \pm 1,9$ para $-14,8 \pm 1,8$; $p < 0,001$), no SRG3D (de $31,4 \pm 12,6$ para $25,2 \pm 11,6$; $p = 0,03$), no SCG3D (de $-34,3 \pm 4,8$ para $-30,8 \pm 4,4$; $p < 0,001$ – Figura 13) e na ASG3D (de $-45,9 \pm 3,8$ para $-39,9 \pm 3,3$; $p < 0,001$ – Figura 13). Não observamos alterações na rotação ($p = 0,097$), torção ($p = 0,43$) e *twist* ($p = 0,175$) nas três etapas de avaliação (Tabela 4). As alterações estatisticamente significativas encontradas foram observadas quando comparadas com o estudo basal (pré-quimioterapia).

Em uma análise de comparações múltiplas, os únicos parâmetros do estudo que apresentaram alterações após exposição à menor dose cumulativa de doxorubicina ($120\text{mg}/\text{m}^2$) foram o SCG3D (de $-34,3\% \pm 4,8$ no exame basal para $-32,2\% \pm 4,5$ após a dose de $120\text{mg}/\text{m}^2$; $p = 0,021$) e, especialmente a ASG3D (de $-45,9\% \pm 3,8$ no exame basal para $-43,4\% \pm 4,2$ após a dose de $120\text{mg}/\text{m}^2$; $p < 0,001$) (Figuras 13 e 14, Tabela 4).

Houve alteração do SCG3D ao término do tratamento em comparação ao estudo basal ($p < 0,001$). *Comparações múltiplas de Bonferroni revelando queda do SCG3D já com menor dose cumulativa de antracíclico em relação ao estudo basal ($p = 0,021$).

Figura 13. *Strain* circunferencial global calculado pelo *speckle tracking* tridimensional nas três etapas de avaliação

Quimioterapia

Houve alteração do ASG3D ao término do tratamento em comparação ao estudo basal ($p < 0,001$). *Comparação múltipla de Bonferroni revelando queda da ASG3D já com menor dose cumulativa de antracíclico em relação ao estudo basal ($p < 0,001$).

Figura 14. Area *Strain* Global calculada pelo speckle tracking tridimensional nas três etapas de avaliação

A média da FEVE calculada pelo método tridimensional apresentou alteração significativa ($p = 0,001$) após a exposição a 240mg/m² de doxorrubicina (Figura 15, Tabela 4). Contudo, sua queda relativa foi de apenas cinco pontos percentuais em relação ao exame pré-quimioterapia (de 0,63 para 0,58).

Quimioterapia

Houve alteração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método tridimensional no final do tratamento, após 240 mg/m² de doxorrubicina em comparação ao estudo basal (p=0,001).

Figure 15. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método tridimensional nas três etapas de avaliação.

Tabela 4. Resultados dos parâmetros de deformação miocárdica derivados do ST2D e do ST3D nas três etapas de avaliação.

Variável	Basal	120mg/m ²	240mg/m ²	Valor-p
<i>Speckle Tracking 2D</i>				
SLG2D (%)	-18,2 ± 1,3	-17,9 ± 1,2	-17,4 ± 1,3	0,001
SRG2D (%)	38,4 ± 9,1	38,4 ± 8,7	36,1 ± 12,8	0,47
<i>Speckle Tracking 3D</i>				
FEVE 3D	0,63 ± 0,05	0,61 ± 0,05	0,58 ± 0,04	<0,001
SLG3D (%)	-16,4 ± 1,9	-15,9 ± 1,9	-14,8 ± 1,8	<0,001
SRG3D (%)	31,4 ± 12,6	26,9 ± 11,5	25,2 ± 11,6	0,03
SCG3D (%)	-34,3 ± 4,8	-32,2 ± 4,5*	-30,8 ± 4,4	<0,001
Twist (°)	5,7 ± 2,5	5,3 ± 3,1	4,7 ± 2,4	0,175
Torsão (°/cm)	2,6 ± 1,4	2,5 ± 1,6	2,2 ± 1,3	0,43
Rotação (°)	5,5 ± 2,8	4,8 ± 2,1	4,5 ± 2,2	0,097
ASG3D (%)	-45,9 ± 3,8	-43,4 ± 4,2**	-39,9 ± 3,3	<0,001

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; ASG: *area strain* global; FEVE 3D: fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método tridimensional. SLG: *strain* longitudinal global; SCG: *strain* circunferencial global; SRG: *strain* radial global; Dados expressos por média ± desvio padrão. As comparações foram realizadas por equações de estimação generalizadas com distribuição normal e função de ligação identidade. *Comparações múltiplas pelo método de Bonferroni revelando p=0,021 com menor dose de quimioterápico. **Comparações múltiplas pelo método de Bonferroni revelando p<0,001 com menor dose de quimioterápico. P<0,05 - significativo.

3.5 Troponina I ultrassensível

Observamos alteração significativa da TnI-US após o tratamento quimioterápico com antracíclico. Seu valor médio se alterou de 12pg/mL para 40,7pg/mL ($p<0,001$) ao término do protocolo (Figura 16). Do total, 20 pacientes (45%) apresentaram níveis alterados de TnI-US ($>34\text{pg/mL}$) após a dosagem cumulativa de 240mg/m^2 de doxorubicina ($p=0,001$). Entretanto, a partir de análise de comparações múltiplas, não observamos alteração significativa da TnI-US após exposição à menor dosagem cumulativa de antracíclico (120mg/m^2) ($p=0,509$).

Os valores da TnI-US nos diferentes momentos de avaliação estão resumidos na tabela 5.

Valores de TnI-US com $p<0,001$ ao final do tratamento em comparação ao estudo basal. Obs.: A partir de análise de comparações múltiplas, após menor dose cumulativa de doxorubicina (120mg/m^2) não houve alteração significativa na TnI-US ($p=0,96$).

Figura 16. Valores médios de troponina I ultrassensível nas três etapas de avaliação

Tabela 5. Troponina I Ultrassensível nas três etapas de avaliação

Variável	Basal	120 mg/m ²	240 mg/m ²	Valor-p
TnI-US (pg/mL)*	12,0 ± 0,6	16,6 ± 8.2	40,7 ± 27.6	<0,001
TnI-US > 34pg/mL**	0 (0%)	1 (2%)	20 (45%)	0,001

Dados expressos por média ± desvio padrão ou por número e porcentagem. *As comparações foram realizadas por função de ligação logarítmica. **Comparações realizadas por equações de estimação generalizadas com distribuição binomial e função de ligação logito. $P<0,05$ foi considerado significativo.

3.6 Correlação entre parâmetros ecocardiográficos e troponina I ultrasensível

Não foi observada correlação entre as alterações nos parâmetros ecocardiográficos e níveis séricos elevados de troponina I ultrasensível (Tabela 6).

Tabela 6. Análise de correlação entre parâmetros ecocardiográficos e níveis séricos de troponina I ultrasensível

Variável	Correlação	Valor-p
FEVE Simpson	0,039	0,802
e' septal	-0,048	0,756
s' lateral	-0,066	0,668
SLG2D	-0,148	0,338
FEVE 3D	0,037	0,813
SLG3D	0,006	0,968
SRG3D	-0,162	0,294
SCG3D	0,053	0,732
ASG3D	0,246	0,107

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. ASG: *area strain* global; SCG: *strain* circunferencial global.; SLG: *strain* longitudinal global; SRG: *strain* radial global; Análise realizada utilizando o coeficiente de correlação de Spearman.

3.5 Reprodutibilidade

Os índices de variabilidade intraobservador e interobservador foram avaliados em 10 indivíduos aleatórios.

Dentre os parâmetros relacionados ao estudo da mecânica ventricular, as taxas de CCI foram muito elevadas no SLG2D, SLG3D, SCG3D e na ASG3D, sugerindo boa reprodutibilidade.

Em relação à variabilidade intraobservador os valores de CCI observados foram: SLG2D de 0,96 (IC95% de 0,84 a 0,99), SR2D de 0,31 (IC95% de -0,44 a 0,77), SLG3D de 0,72 (IC95% de 0,21 a 0,92), SRG3D de 0,69 (IC95% de 0,84 a 0,99), SCG3D de 0,97 (IC95% de 0,86 a 0,99), *twist* de 0,67 (IC95% de 0,13 a 0,91), *torsão* de 0,62 (IC95% de 0,04 a 0,89), *rotação* de 0,22 (IC95% de -0,52 a 0,74) e ASG3D de 0,99 (IC95% de 0,97 a 0,99).

Em relação à variabilidade interobservador os valores de CCI observados foram: SLG2D de 0,92 (IC95% de 0,81 a 0,98), SR2D de 0,61 (IC95% de 0,19 a 0,91), SLG3D de 0,96 (IC95% de 0,86 a 0,99), SRG3D de 0,88 (IC95% de 0,65 a 0,97), SCG3D de 0,94 (IC95% de 0,82 a 0,98), *twist* de 0,72 (IC95% de 0,26 a 0,92), torsão de 0,33 (IC95% de -0,28 a 0,77), rotação de 0,78 (IC95% de 0,40 a 0,95) e ASG3D de 0,98 (IC95% de 0,92 a 0,99).

A variabilidade intraobservador do valor médio da FEVE calculada pelo método de Simpson foi de $0,62 \pm 0,03$ para $0,63 \pm 0,01$ (CCI de 0,65 - IC95% de -0,11 a 0,87) e a sua variabilidade interobservador foi de $0,63 \pm 0,03$ para $0,64 \pm 0,02$ (CCI de 0,77 - IC95% de 0,34 a 0,94). Em relação a FEVE calculada pelo método tridimensional a variabilidade intraobservador de seu valor médio foi de $0,64 \pm 0,04$ para $0,64 \pm 0,03$ (CCI de 0,89 com IC95% de 0,59 a 0,97) e a variabilidade interobservador foi de $0,63 \pm 0,05$ para $0,63 \pm 0,03$ (CCI de 0,94 com IC95% de 0,85 a 0,99).

4 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou uma população homogênea com relação ao protocolo de quimioterapia realizado, presença de fatores de risco cardiovascular e características clínicas basais. Os pacientes envolvidos são representativos da população geral, diagnosticados com câncer de mama. Semelhante a relevantes pesquisas anteriores, neste estudo não foi realizada análise de grupo controle considerando o fato de que as comparações ocorrem entre diferentes momentos de um mesmo paciente. Destaca-se o fato de que, com o objetivo de detectar alterações muito precoces na mecânica ventricular, o desenho utilizado incluiu a avaliação das pacientes logo após dose cumulativa muito baixa de doxorubicina (120mg/m^2), diferente de estudos prévios, que, utilizando população com características semelhantes, realizaram a primeira análise pós-quimioterapia cerca de três a seis meses após exposição a uma dosagem cumulativa maior de doxorubicina (240mg/m^2).^(53,54) Além disto, a população avaliada em nossa pesquisa não foi exposta a tratamento com trastuzumabe ou radioterapia mediastinal, o que aumentaria o potencial de toxicidade cardíaca, conforme observado em pesquisas anteriores.^(53,55)

Não observamos sinais ou sintomas de IC logo após o tratamento com doxorubicina, dado correspondente a trabalhos que indicam que a IC sintomática relacionada à cardiotoxicidade é um fenômeno frequentemente tardio.⁽²³⁾ Apesar de estudos sugerirem que a atividade adrenérgica está aumentada nestes pacientes, em nossa pesquisa, não observamos variação expressiva na frequência cardíaca após exposição ao quimioterápico.⁽⁸³⁾

Como já observado em pesquisas recentes, em nosso estudo a FEVE calculada pelo método de Simpson biplanar não apresentou redução expressiva logo após a exposição à doxorubicina, corroborando com a baixa sensibilidade do método para o diagnóstico precoce de cardiotoxicidade.^(9,25,26,59)

Não observamos alterações em relação à presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo nas três etapas de avaliação. E, de fato, a utilização de disfunção diastólica como marcador precoce de cardiotoxicidade ainda é questionável, uma vez que as alterações podem ocorrer por mudanças nas condições de pré-carga cardíaca, como resultado de reposições volêmicas expansivas associadas ao tratamento oncológico ou depleção de volume devido a efeitos colaterais da

quimioterapia, como náusea, vômito e diarreia, e, portanto, não representar uma mudança real no desempenho diastólico do ventrículo esquerdo.⁽²⁶⁾

Dentre os parâmetros derivados do Doppler tecidual, em nossa análise, a onda e' septal demonstrou queda no final do tratamento, após 240mg/m² de doxorubicina, entretanto, não observamos redução precoce deste parâmetro após menor dosagem cumulativa de doxorubicina (120mg/m²). Estes achados são similares às análises de pesquisadores que demonstraram redução deste índice antes da queda da FEVE em pacientes com câncer de mama tratados com doses mais elevadas de antracíclicos ($\geq 240\text{mg/m}^2$ de doxorubicina).⁽³⁵⁻³⁷⁾ Além disto, apesar de promissor, com pesquisa revelando que uma redução de 10% na velocidade da onda e' foi observada em pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade após tratamento com maiores doses cumulativas de doxorubicina, este parâmetro não demonstrou papel preditor de queda da FEVE.⁽⁵³⁾

Apesar de pesquisas demonstrarem redução da velocidade da onda s' ao Doppler tecidual após tratamento com antracíclicos, em nosso estudo não houve alteração significativa desta variável, sendo observado apenas tendência à redução na velocidade da onda s' lateral após o término da quimioterapia. Destacamos entretanto, que o principal estudo que detectou alteração da onda s' lateral precedendo queda da FEVE, observou este dado três meses após 240mg/m² cumulativos de doxorubicina, e, em todos os casos, houve associação do trastuzumabe no tratamento oncológico. Além disto, deve-se considerar o fato de que a taxa de IC sintomática neste estudo foi muito elevada (25%), não sendo possível afirmar que este resultado possa ser generalizado para pacientes com menor incidência de IC.⁽³⁴⁾

A análise da deformação miocárdica pelo ST2D é uma ferramenta importante neste cenário. Vários estudos demonstraram o seu valor para a detecção precoce de disfunção do ventrículo esquerdo secundária à quimioterapia.⁽⁵³⁻⁵⁶⁾

Em nosso estudo, observamos uma redução significativa do SLG2D após dosagem cumulativa de 240mg/m² de doxorubicina, dado semelhante ao observado em relevantes pesquisas que demonstram a boa sensibilidade do método na detecção de alterações mecânicas do ventrículo esquerdo após o tratamento quimioterápico.^(53,54) Sawaya et al. compararam o valor preditivo da FEVE e do SLG2D na detecção de cardiotoxicidade em 81 pacientes submetidos a tratamento com antraciclina, taxanos e trastuzumabe. Nesta coorte prospectiva, o SLG2D medido no

final do tratamento (3 meses após dose cumulativa de 240mg/m^2 de doxorubicina ou 300mg/m^2 de epirubicina) foi o melhor preditor de desenvolvimento subsequente de cardiotoxicidade.⁽⁵⁴⁾ Em estudo similar, Negishi et al. realizaram seguimento de 81 mulheres tratadas com trastuzumabe, 37 das quais receberam antraciclina simultaneamente (dose cumulativa de 240mg/m^2 de doxorubicina ou 300mg/m^2 de epirubicina) e o SLG2D avaliado após 6 meses de tratamento, foi o melhor preditor de cardiotoxicidade, sendo que uma queda relativa superior a 11% em relação ao seu valor basal, teve uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 94% para identificar pacientes com subsequente disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.⁽⁵³⁾ Recente revisão sistemática envolvendo 1504 pacientes durante ou após o término de quimioterapia, demonstrou o importante valor da análise da deformação miocárdica através do ST2D no reconhecimento precoce da cardiotoxicidade. O melhor parâmetro para esta avaliação foi o SLG2D, sendo que uma redução de 10 a 15% em relação ao seu valor pré-quimioterapia foi o melhor preditor de cardiotoxicidade.⁽⁵⁵⁾

O desenho do nosso estudo incluiu a análise dos pacientes após dose muito baixa de doxorubicina (120mg/m^2), não sendo observado queda expressiva no SLG2D nesta etapa de avaliação. Há poucos dados na literatura quanto a avaliação do ST2D após exposição a menores doses de antracíclicos ($<240\text{mg/m}^2$ de doxorubicina). Em recente estudo envolvendo 86 pacientes portadores de linfoma não Hodgkin, doença de Hodgkin e leucemia aguda, o SLG2D foi avaliado após 150mg/m^2 cumulativos de doxorubicina e foi preditor de cardiotoxicidade nos 6 pacientes (7%) que apresentaram queda da FEVE após um ano do tratamento oncológico.⁽⁸⁴⁾ Entretanto, como o número de pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade neste estudo foi baixo, este dado deve ser confirmado em pesquisas com maior amostra populacional.

Não observamos alterações expressivas no SR2D após o tratamento com antracíclicos, corroborando com pesquisas anteriores, que demonstram a baixa reprodutibilidade e a baixa sensibilidade deste índice na identificação de cardiotoxicidade em pacientes submetidos à quimioterapia.^(53,55) O *strain* circunferencial derivado do ST2D não foi avaliado no presente estudo, considerando pesquisas prévias que revelaram a baixa reprodutibilidade deste índice e menor relevância no cenário de cardiotoxicidade.⁽²⁶⁾

Apesar de relevante, em nossa pesquisa, a queda relativa do valor médio do SLG2D após o término do tratamento foi de 5,4%, não preenchendo critério sugerido pelas recentes diretrizes para o diagnóstico de cardiotoxicidade subclínica.^(25,26)

A análise da deformação miocárdica pelo ST3D tem demonstrado ser uma ferramenta confiável e reprodutível para a análise da mecânica ventricular esquerda em diferentes cenários.^(74,77,85–87) Alguns autores sugerem que a técnica tridimensional pode ser superior à bidimensional, por diversos fatores, especialmente pelo fato de os *speckles* se moverem em 3 dimensões, conforme o movimento de translação do coração. Desta forma, a análise da mecânica cardíaca real fica tecnicamente limitada pelo estudo bidimensional.⁽⁶⁴⁾ A precisão do ST2D é questionável, uma vez que esta técnica pode não ser capaz de rastrear os *speckles* quando eles se movem para fora do plano de imagem. Em contrapartida, no ST3D, além de se observar menor dependência do ângulo de incidência, o movimento dos *speckles* permanecem dentro do plano de imagem volumétrica tridimensional e, portanto, podem ser rastreados quadro a quadro.⁽⁸⁸⁾

Em nossa avaliação, após tratamento com dosagem cumulativa de 240mg/m² de doxorubicina, observamos alterações no SLG3D, SRG3D, SCG3D e na ASG3D. Não observamos alterações significativas na rotação, torção e *twist* nas três etapas de avaliação. O SLG3D apresentou queda relativa de 9,75% em relação ao estudo basal, mais expressiva que aquela observada com o SLG2D. A despeito de não ter revelado alteração ao estudo bidimensional, o SRG3D apresentou redução significativa. O comportamento dos parâmetros derivados do ST3D tem sido pouco estudado no cenário da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos. Tarr et al. avaliaram 25 pacientes com os mais diversos tipos de neoplasias durante o tratamento quimioterápico em um seguimento de 3 meses e não demonstraram alterações significativas nos parâmetros derivados do ST3D para a detecção precoce de cardiotoxicidade. Contudo, neste estudo, de toda a amostra avaliada, apenas 7 pacientes foram expostos a antracíclicos.⁽⁸⁹⁾ Miyoshi et al. avaliaram a mecânica ventricular esquerda através do ST2D e ST3D em 55 pacientes com FEVE preservada após tratamento quimioterápico com antracíclicos e observaram que a ASG3D e o SCG3D foram os parâmetros mais alterados em comparação a um grupo controle. Neste estudo, a ASG3D teve associação independente com a dose cumulativa de

antracíclico. Entretanto, não houve avaliação dos pacientes no momento basal (antes da quimioterapia), limitando a análise do método como marcador precoce de cardiotoxicidade.⁽⁹⁰⁾

Em nosso estudo, a partir de uma análise de comparações múltiplas, o SCG3D e especialmente a ASG3D, foram os únicos parâmetros que apresentaram alterações de forma mais precoce, após menor dosagem cumulativa de doxorubicina ($120\text{mg}/\text{m}^2$). Este dado sugere superioridade ao ST2D na identificação precoce de alterações mecânicas do ventrículo esquerdo relacionadas ao tratamento quimioterápico. De maneira similar, recentemente, Santoro et al. avaliaram 100 pacientes com câncer de mama sob tratamento com antracíclicos e demonstraram potencial superioridade do ST3D em relação aos demais parâmetros ecocardiográficos no diagnóstico subclínico de cardiotoxicidade, com maior efeito observado no SCG3D e na ASG3D. Entretanto, a avaliação destes pacientes ocorreu após dosagem cumulativa maior de antracíclico (média de $505\text{mg}/\text{m}^2$ de epirrubicina).⁽⁹¹⁾ Em outro recente estudo, Song et al. avaliaram 89 pacientes com linfoma e demonstraram potencial superioridade do ST3D em relação ao ST2D na identificação precoce de cardiotoxicidade, entretanto, as alterações foram observadas após dose cumulativa média de $263\text{mg}/\text{m}^2$ de epirrubicina. Além disso, os autores não avaliaram o papel da ASG3D nesta pesquisa.⁽⁹²⁾ Os achados do nosso estudo são inéditos e promissores, sugerindo que o SCG3D e a ASG3D possam representar marcadores muito precoces de injúria miocárdica induzida por quimioterapia com baixas doses de doxorubicina.

A ASG3D representa um novo índice automático promissor, com análise mais precisa da função sistólica global e regional do ventrículo esquerdo, incluindo principalmente a avaliação da deformação miocárdica nas camadas subendocárdicas e endocárdicas.⁽⁶⁸⁾ A ocorrência de estresse oxidativo celular, principal mecanismo fisiopatológico da cardiotoxicidade, leva a diferentes graus de disfunção miocitária.^(18,20) Estudos em modelos animais utilizando o ST2D e marcadores de estresse oxidativo celular, demonstraram que a apoptose dos miócitos e a degradação do miofilamento, promovem alterações precoces na deformação miocárdica, antes da queda da FEVE.^(93,94) Em nosso estudo a alteração detectada pelo ST3D, especialmente na ASG3D sugere que a injúria aos miócitos provocada pelo estresse oxidativo celular pode acometer as diferentes camadas miocárdicas, e de forma muito precoce.

Corroborando nossos achados, outros estudos revelam o valor do SCG3D e da ASG3D em diferentes cenários. Na cardiomiopatia dilatada o SCG3D demonstrou ser útil na avaliação de reserva contrátil durante a infusão de dobutamina, com potencial efeito preditor de desfechos cardiovasculares.⁽⁷⁵⁾ Em pacientes com miocardiopatia isquêmica a ASG3D demonstrou ser parâmetro acurado na estimativa do tamanho da área de infarto quando comparados à RMC.⁽⁷⁰⁾ A ASG3D tem valor preditor para disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica e tem boa correlação com as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo em pacientes com IC com fração de ejeção normal.^(71,72)

Em estudo recente para a análise de valores de normalidade para os diferentes parâmetros derivados do ST3D, o SCG3D e a ASG3D mostraram-se os mais consistentes e reproduzíveis para a avaliação da mecânica ventricular esquerda quando comparados à RMC.⁽⁹⁵⁾ Em nosso estudo, em análise de variabilidade intraobservador e interobservador, estes parâmetros apresentaram ótimos resultados, corroborando a sugestão de que apresentam alta reprodutibilidade.

Em contrapartida, a rotação, torção e *twist*, parâmetros que não apresentaram alteração após exposição à quimioterapia, demonstraram resultados pouco satisfatórios quanto à variabilidade intraobservador e interobservador, sugerindo a baixa reprodutibilidade destes índices.

Acreditamos, que nesta coorte prospectiva, as alterações observadas com o ST3D, especialmente com o SCG3D e a ASG3D, possam apresentar possível impacto futuro, com potencial de revelar diagnóstico temporal mais acurado da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos e assim, possibilitar início mais precoce de cardioproteção.

Estudos sugerem que em pacientes submetidos à quimioterapia o estudo tridimensional é o método ecocardiográfico de escolha para o cálculo da FEVE, sendo mais acurado que a técnica bidimensional.^(26,96) Em nossa análise, a FEVE calculada pela técnica tridimensional, além de boa reprodutibilidade, apresentou queda significativa após tratamento com dose cumulativa de 240mg/m² de doxorubicina. Este fato não foi observado com a FEVE calculada pela técnica bidimensional, corroborando a superioridade do método tridimensional. Considerando o curto tempo de seguimento, observamos uma baixa variação na média nos valores da FEVE calculada pela técnica tridimensional (apenas cinco pontos percentuais) e em nenhum caso, o valor deste

parâmetro foi inferior a 53%. Em pacientes tratados com antracíclicos, Armstrong et al. demonstraram maior capacidade da técnica tridimensional em identificar pacientes com FEVE <50% do que a técnica bidimensional, com acurácia muito similar à RMC. Contudo, esta coorte foi realizada em uma população de sobreviventes de câncer, na qual a avaliação ocorreu cerca de 27 anos após o tratamento quimioterápico.⁽⁹⁷⁾ Outro dado a se destacar é que não observamos alteração muito precoce da FEVE calculada pelo método tridimensional após dosagem cumulativa menor de doxorrubicina (120mg/m²). Este achado sugere que a FEVE calculada pelo método tridimensional é menos sensível que o SCG3D e ASG3D derivados do ST3D na detecção de alterações incipientes da função sistólica ventricular esquerda.

Após a dosagem cumulativa de 240mg/m² de doxorrubicina, observamos aumento significativo no valor da TnI-US, sendo que 45% dos pacientes apresentaram níveis anormais deste marcador. As troponinas cardíacas são os principais biomarcadores para injúria miocárdica. A troponina I é um marcador sensível e específico para lesão miocárdica em adultos tratados com quimioterapia e dados sugerem que uma elevação de seus níveis séricos identifica pacientes com maior risco de desenvolver subsequente cardiotoxicidade.⁽²⁸⁾ Atualmente, alguns desafios permanecem quanto à utilização generalizada da troponina no cenário da cardiotoxicidade, como a determinação do momento ótimo para a sua avaliação e uma definição de valor de corte que defina presença de cardiotoxicidade.⁽²⁶⁾ Em nosso estudo, apesar de grande parte dos pacientes apresentarem níveis alterados deste biomarcador após 240mg/m² de doxorrubicina, não observamos alteração mais precoce da TnI-US, após exposição à menor dosagem cumulativa do quimioterápico (120mg/m²), sugerindo que a TnI-US pode ter menor sensibilidade no reconhecimento de cardiotoxicidade após doses mais baixas de antracíclicos.

Publicações recentes sugerem que as alterações nos índices de deformação miocárdica, em especial o SLG2D, quando associadas à elevação nos níveis séricos de TnI-US, tem expressivo incremento no valor preditor para identificar pacientes de maior risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade.^(25,26) Contudo, nestas publicações, a população estudada foi exposta à antraciclina em associação com o trastuzumabe. Em nosso estudo, não observamos correlação entre os parâmetros ecocardiográficos precocemente alterados com os níveis séricos elevados de TnI-US. Este achado pode estar parcialmente relacionado ao fato de que os índices

derivados do ST3D (SCG3D e ASG3D) se alteraram de maneira mais precoce que a TnI-US em pacientes tratados com antracíclicos, sendo necessário estudo de seguimento para melhor avaliação.

A dosagem cumulativa total de doxorrubicina administrada em nosso estudo pode ser considerada baixa para o desenvolvimento de cardiotoxicidade. Anteriormente recomendava-se um nível de corte para doses cumulativas de doxorrubicina de 550mg/m², com base em taxas relativamente baixas de IC (cerca de 0,3 a 7%).⁽¹³⁾ Outros estudos revelaram taxas de disfunção ventricular esquerda de até 16,2, 32,4, e 65,4% com doses cumulativas de 300, 400, e 550mg/m² de doxorrubicina, respectivamente.⁽¹⁵⁾ Estes estudos consideraram como desfecho a queda da FEVE ou sintomas de IC, eventos habitualmente tardios. Destacamos o fato de que, em nossa pesquisa, avaliamos os pacientes após dose cumulativa muito baixa de antracíclico com o objetivo de detectar alterações precoces na mecânica ventricular e, assim, identificar um grupo de maior risco, que tem o potencial de se beneficiar de instituição mais precoce de medidas cardioprotetoras, antes do desenvolvimento de IC ou queda da FEVE.

Apesar de dados promissores, especialmente relacionados a alterações muito precoces no SCG3D e na ASG3D, não temos ainda resultados referentes ao seguimento destes pacientes. Não é possível inferir neste momento que as alterações encontradas são preditoras de desfechos clínicos ou queda subsequente da FEVE em pacientes tratados com antracíclicos. Estudo de seguimento de maior prazo está sendo realizado a fim de determinar se as alterações precocemente encontradas com o ST3D têm correlação com possíveis desfechos clínicos ou queda subsequente da FEVE.

Dentre as limitações presentes no estudo, destacamos a amostra pequena e o fato de as avaliações ecocardiográfica e laboratorial terem sido realizadas em um único centro de pesquisa, sendo necessários estudos multicêntricos e com maior amostra populacional a fim de validar sua reprodutibilidade. Ao ST2D realizamos a análise do *strain* radial apenas ao nível médio-papilar, não representando o *strain* radial global, uma vez que as avaliações em níveis apical e basal não foram realizadas. Dois pacientes não realizaram o ecocardiograma e a análise laboratorial de TnI-US após dosagem cumulativa de 120 mg/m² e, assim, perdemos informações desta etapa.

5 CONCLUSÕES

1. Em pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos, a análise da deformação miocárdica derivada do *speckle tracking* bidimensional e tridimensional detectou alterações precoces na mecânica ventricular. O emprego do *speckle tracking* tridimensional permitiu detectar alterações no *strain* circunferencial global e na *area strain* global muito precocemente, com menor dose cumulativa de quimioterápico, sugerindo ser superior à técnica de *speckle tracking* bidimensional.

2. Níveis séricos elevados de troponina I ultrasensível foram observados em expressivo percentual dos pacientes estudados no término do tratamento. Entretanto, não houve correlação entre troponina I ultrasensível e os parâmetros ecocardiográficos avaliados.

6 ANEXOS

Anexo 1. Questionário relacionado às informações clínicas dos participantes da pesquisa

DATA: ____/____/____ Horário: _____ Prontuário: _____
 NOME: _____
 COR: _____ DN: ____/____/____ IDADE: _____ ALTURA: _____ PESO: _____ SEXO: _____
☐ Masculino ☐ Feminino
 ENDEREÇO: _____
 NATURALIDADE: _____
 NACIONALIDADE: _____
 TEL: (_____) _____ CELULAR: (_____) _____
 PROFISSÃO: _____

DIAGNÓSTICO/ESTADIAMENTO: _____

PRÉ QUIMIOTERAPIA () SIM () NÃO

AGENTE QUIMIOTERÁPICO: _____ **DOSAGEM:** _____

ASSOCIAÇÃO: _____ **DOSAGEM:** _____

CIRURGIA () SIM () NÃO **CASO SIM: MAMA DIREITA** () **MAMA ESQUERDA** () **AMBAS** ()

RADIOTERAPIA MEDIASTINAL: () NÃO () SIM **DURAÇÃO:** _____

▪ **ANTECEDENTES PESSOAIS / COMORBIDADES**

☐ HAS Controlada	☐ HAS não controlada	☐ DM	☐ DLP
☐ TABAGISTA (____ maços/ano)	☐ ETILISMO	☐ SEDENTARISMO	☐ HFam (DAC)
☐ EX- TABAGISTA (____ anos)	☐ ICO	☐ DÇA TIREOIDIANA	☐ HEMOCROMATOS
☐ DNÇA CARDÍACA PRÉVIA _____			

OUTROS _____

▪ **MEDICAÇÕES EM USO**

_____ mg ____ x/dia _____ mg ____ x/dia
 _____ mg ____ x/dia _____ mg ____ x/dia
 _____ mg ____ x/dia _____ mg ____ x/dia

OUTROS

- **SINTOMAS (alterações relevantes):** () SIM () NÃO

- **TROPONINA:**

7 REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Fact Sheet. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014 [cited 2017 Sept 22]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):10–29.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5–29.
4. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077–84.
5. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(5):365–75.
6. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2010;144(1):3–15.
7. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122–31.
8. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231–47.
9. 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(3):213–20.
10. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):324–31.
11. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Hear Fail*. 2011;13(1):1–10.
12. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2900–2.
13. Witteles RM, Fowler MB, Telli ML. Chemotherapy-associated cardiotoxicity: how often does it really occur and how can it be prevented? *Heart Fail Clin*. 2011;7(3):333–44.
14. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2010;21(6):578–90.
15. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–79.

16. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287–306.
17. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):105–13.
18. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18(11):1639–42.
19. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):47–58.
20. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA.* 1978;240(15):1603–6.
21. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol.* 1991;9(7):1215–23.
22. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med.* 1981;141(6):758–63.
23. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FR, et al. [I Brazilian guideline for cardio-oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 Suppl 1):1–52. Portuguese.
24. Karanth NV, Roy A, Joseph M, de Pasquale C, Karapetis C, Koczwara B. Utility of prechemotherapy echocardiographical assessment of cardiac abnormalities. *Support Care Cancer.* 2011;19(12):2021–6.
25. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–801. Erratum in: *Eur Heart J.* 2016. pii: ehw562.
26. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911–39.
27. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1201–3.
28. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749–54.

29. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809–16. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1385.
30. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910–6.
31. Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail*. 2014;20(3):155–8.
32. Matos E, 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):40–7.
33. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart*. 2004;90(10):1214–6.
34. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2263–70.
35. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):141–6.
36. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96(9):701–7.
37. Nagy AC, Cserép Z, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res*. 2008;14(1):69–77.
38. Torrent-Guasp F. [Structure and function of the heart]. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51(2):91–102. Spanish.
39. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras-Costa F, Floats A, et al. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(2):191–201.
40. Castella M, Buckberg GD, Saleh S, Gharib M. Structure function interface with sequential shortening of basal and apical components of the myocardial band. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(6):980–7.

41. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Jahangir A, Seward JB, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):163–72.
42. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation*. 2007;116(22):2597–609.
43. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000;102(10):1158–64.
44. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50–6.
45. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen 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(4):789–93.
46. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1313–27.
47. Arias-Godínez JA, Guadalajara-Boo JF, Patel AR, Pandian NG. Function and mechanics of the left ventricle: from tissue Doppler imaging to three dimensional speckle tracking. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81(2):114–25.
48. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain - a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1247–53.
49. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365–73.
50. Sjøli B, Ørn S, Grenne B, Vartdal T, Smiseth OA, Edvardsen T, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and left ventricular global strain as determinants of infarct size in patients with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(11):1232–8.
51. Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(10):827–33.
52. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):351-69; quiz 453-5.
53. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493–8.

54. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, 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(5):596–603.
55. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751–68.
56. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375–80.
57. Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation*. 2009;119(2):314–29.
58. Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, Nakai H, et al. Measurement of left ventricular mass by real-time three-dimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with two-dimensional and m-mode measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(9):1001–5.
59. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77–84.
60. Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J*. 2009;30(13):1565–73.
61. Sorrentino R, Esposito R, Pezzullo E, Galderisi M. Real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography: technical aspects and clinical applications. *Res Rep Clin Cardiol*. 2016;7:147–58. Review.
62. Pérez De Isla L, Vivas D, Zamorano J. Three-dimensional speckle tracking. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2008;1(1):25–9.
63. Pérez de Isla L, Balcones DV, Fernández-Golfín C, Marcos-Alberca P, Almería C, Rodrigo JL, et al. Three-dimensional-wall motion tracking: a new and faster tool for myocardial strain assessment: comparison with two-dimensional-wall motion tracking. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):325–30.
64. Saito K, Okura H, Watanabe N, Hayashida A, Obase K, Imai K, et al. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(9):1025–30.
65. Jasaityte R, Heyde B, D'Hooge J. Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(1):15–28.
66. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Reliability of left ventricular volumes and function measurements using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(2):159–68.

67. Jasaityte R, Heyde B, Ferferieva V, Amundsen B, Barbosa D, Loeckx D, et al. Comparison of a new methodology for the assessment of 3D myocardial strain from volumetric ultrasound with 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(5):1049–60.
68. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):314–21.
69. Abate E, Hoogslag GE, Antoni ML, Nucifora G, Delgado V, Holman ER, et al. Value of three-dimensional speckle-tracking longitudinal strain for predicting improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;110(7):961–7.
70. Hayat D, Kloeckner M, Nahum J, Ecochard-Dugelay E, Dubois-Randé JL, Jean-François D, et al. Comparison of real-time three-dimensional speckle tracking to magnetic resonance imaging in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):180–6.
71. Galderisi M, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, Santoro A, Ippolito R, Schiattarella P, et al. Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(9):730–8.
72. Tatsumi K, Tanaka H, Matsumoto K, Sawa T, Miyoshi T, Imanishi J, et al. Global endocardial area change rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressure: using 3-dimensional speckle-tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(8):1473–81.
73. Du GQ, Hsiung MC, Wu Y, Qu SH, Wei J, Yin WH, et al. Three-dimensional speckle-tracking echocardiographic monitoring of acute rejection in heart transplant recipients. *J Ultrasound Med*. 2016;35(6):1167–76.
74. Urbano-Moral JA, Arias-Godinez JA, Ahmad R, Malik R, Kiernan MS, DeNofrio D, et al. Evaluation of myocardial mechanics with three-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients: comparison with two-dimensional speckle tracking and relationship with clinical variables. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(12):1167–73.
75. Matsumoto K, Tanaka H, Kaneko A, Ryo K, Fukuda Y, Tatsumi K, et al. Contractile reserve assessed by three-dimensional global circumferential strain as a predictor of cardiovascular events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(12):1299–308.
76. Li CM, Li C, Bai WJ, Zhang XL, Tang H, Qing Z, et al. Value of three-dimensional speckle-tracking in detecting left ventricular dysfunction in patients with aortic valvular diseases. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(11):1245–52.
77. Schueler R, Sinning JM, Momcilovic D, Weber M, Ghanem A, Werner N, et al. Three-dimensional speckle-tracking analysis of left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(8):827–834.e1.

78. Vitarelli A, Mangieri E, Capotosto L, Tanzilli G, D'Angeli I, Viceconte N, et al. Assessment of biventricular function by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in secondary mitral regurgitation after repair with the MitraClip system. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(9):1070–82.
79. Monte IP, Mangiafico S, Buccheri S, Bottari VE, Lavanco V, Arcidiacono AA, et al. Myocardial deformational adaptations to different forms of training: a real-time three-dimensional speckle tracking echocardiographic study. *Hear Vessels*. 2015;30(3):386–95.
80. Baccouche H, Maunz M, Beck T, Gaa E, Banzhaf M, Knayer U, et al. Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking. *Echocardiography*. 2012;29(6):668–77.
81. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–70.
82. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314.
83. Guimarães SL, Brandão SC, Andrade LR, Maia RJ, Markman Filho B. Cardiac sympathetic hyperactivity after chemotherapy: early sign of cardiotoxicity? *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(3):228–34.
84. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, et al. Assessment of global longitudinal strain at lowdose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):392–401.
85. Reant P, Barbot L, Touche C, Dijos M, Arsac F, Pillois X, et al. Evaluation of global left ventricular systolic function using three-dimensional echocardiography speckle-tracking strain parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(1):68–79.
86. Zhang L, Gao J, Xie M, Yin P, Liu W, Li Y, et al. Left ventricular three-dimensional global systolic strain by real-time three-dimensional speckle-tracking in children: feasibility, reproducibility, maturational changes, and normal ranges. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(8):853–9.
87. Maffessanti F, Nesser HJ, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, Gorissen W, et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. *Am J Cardiol*. 2009;104(12):1755–62.
88. Ahmad H, Gayat E, Yodwut C, Abduch MC, Patel AR, Weinert L, et al. Evaluation of myocardial deformation in patients with sickle cell disease and preserved ejection fraction using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2012;29(8):962–9.

89. Tarr A, Stoebe S, Tuennemann J, Baka Z, Pfeiffer D, Varga A, et al. Early detection of cardiotoxicity by 2D and 3D deformation imaging in patients receiving chemotherapy. *Echo Res Pract*. 2015;2(3):81–8.
90. Miyoshi T, Tanaka H, Kaneko A, Tatsumi K, Matsumoto K, Minami H, et al. Left ventricular endocardial dysfunction in patients with preserved ejection fraction after receiving anthracycline. *Echocardiography*. 2014;31(7):848–57.
91. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):930–6
92. Song FY, Shi J, Guo Y, Zhang CJ, Xu YC, Zhang QL, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(6):857–68.
93. Nakata TM, Matsuura N, Kaji H, Shimizu M, Fukushima R, Machida N, et al. Sequential radial and circumferential strain and oxidative stress assessment in dogs with tachycardia-induced cardiac dysfunction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(4):583–91.
94. Haileselassie B, Su E, Pozios I, Niño DF, Liu H, Lu DY, et al. Myocardial oxidative stress correlates with left ventricular dysfunction on strain echocardiography in a rodent model of sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2017;5(1):21.
95. Kleijn SA, Pandian NG, Thomas JD, Perez de Isla L, Kamp O, Zuber M, et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):410–6.
96. Mor-Avi V, Lang RM. Is echocardiography reliable for monitoring the adverse cardiac effects of chemotherapy? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):85–7.
97. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2876–84.

Abstract

Introduction: The early diagnosis of the chemotherapy-related cardiotoxicity has potential prognostic impact in patients undergoing cancer treatment. The echocardiographic parameters usually used for this diagnosis have low sensitivity and change only in late phases, when the most of the patients do not respond to treatment. In this way, the search for earlier and more sensitive markers of cardiotoxicity has been increasing. **Purpose:** To evaluate the role of myocardial deformation assessed by two-dimensional and three-dimensional speckle tracking techniques in the early detection of ventricular mechanical changes in patients with breast cancer treated with anthracyclines. In addition, we evaluated the serum levels of ultra-sensitive troponin I and their correlation with the echocardiographic parameters analyzed. **Methods:** We prospectively evaluated patients with breast cancer treated with anthracyclines at baseline, after a cumulative dose of 120 mg/m² of doxorubicin and finally after a cumulative dose of 240 mg/m². Ultra-sensitive troponin I was measured and an echocardiographic study was performed. In the two-dimensional echocardiography, the left ventricular ejection fraction were calculated by the Simpson method and a two-dimensional speckle tracking analysis provided global longitudinal strain and mid-papillary radial strain values. The evaluation using the three-dimensional speckle tracking allowed the analysis of longitudinal strain, radial strain, circumferential strain, rotation, torsion, twist and area strain. The left ventricular ejection fraction assessed by the three-dimensional techniques was also calculated. **Results:** Forty four female patients aged 48.7 ± 10.8 years were studied. No patient had development of heart failure or definitive criteria for cardiotoxicity. There was no decrease in the left ventricular ejection fraction calculated by the Simpson method ($p=0.218$). There were no changes in the standart echocardiographic parameter, except for the e` septal wave evaluated by the tissue Doppler imaging, which presented change after 240mg/m² of doxorubicin ($p=0.015$). The global longitudinal strain performed by the two-dimensional speckle tracking decreased after a cumulative dosage of 240 mg/m² ($p=0.001$). At the end of treatment, after 240 mg/m² of doxorubicin, three-dimensional speckle tracking detected changes in the longitudinal strain ($p<0.001$), radial strain ($p=0.03$), circumferential strain ($p<0.001$) and area strain ($p<0.001$). After a lower cumulative dosage of doxorubicin (120mg/m²), multiple comparisons analysis showed that

circumferential strain ($p=0.021$) and area strain ($p<0.001$) were the only parameters that decreased. We observed reduction in three-dimensional left ventricular ejection fraction ($p=0.001$) after a cumulative dosage of 240mg/m^2 of doxorubicin. The ultra-sensitive troponin I increased ($>34\text{ pg/mL}$) in 20 patients (45%, $p=0.001$) after 240mg/m^2 of doxorubicin, however, it did not change after lower dosage of doxorubicin (120mg/m^2 ; $p=0.96$). We did not detect a correlation between ultra-sensitive troponin I and the echocardiographic parameters analysed. **Conclusion:** In patients with breast cancer treated with anthracyclines, the myocardial deformation analysis detected early changes in ventricular mechanics. The use of three-dimensional speckle tracking detected changes in circumferential strain and area strain with a lower cumulative dose of chemotherapy, suggesting that it is superior to the two-dimensional technique. Elevated serum levels of ultra-sensitive troponin I were observed in expressive percentage of patients, however, there was no correlation between this biomarker and the echocardiographic parameters.