

Faculdade de Medicina - Universidade de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa – Instituto Politécnico de Lisboa

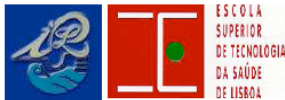
**ESTUDO DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA PARA DETECÇÃO
PRECOCE DE DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA EM DOENTES
SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA COM ANTRACICLINAS**

Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular

Área de especialização - Ultrassonografia Cardiovascular

Ana Rosa Baião Gonçalves Ferreira

Almada, Janeiro de 2014



Faculdade de Medicina - Universidade de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa – Instituto Politécnico de Lisboa

**ESTUDO DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA PARA DETECÇÃO
PRECOCE DE DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA EM DOENTES
SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA COM ANTRACICLINAS**

Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular

Área de especialização - Ultrassonografia Cardiovascular

Ana Rosa Baião Gonçalves Ferreira

Orientadores: Prof. Dr. Carlos Alberto Dias Cotrim

Dr. Luís Miguel Rocha Lopes

Almada, Janeiro de 2014

Documento escrito de acordo com a antiga ortografia.

AGRADECIMENTOS

Ao concluir este trabalho, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que o tornaram possível:

Ao Dr. Luís Lopes, o meu mais profundo e sincero agradecimento por toda a disponibilidade, entrega e apoio indispensáveis durante todas as fases deste projecto.

Ao Professor Doutor Carlos Cotrim um agradecimento muito especial por toda a confiança, incentivo e por todos os conhecimentos transmitidos.

Ao Serviço de Hemato-Oncologia pela colaboração na referenciação dos doentes.

Às minhas colegas Guilhermina Freire e Liliana Lopes por toda a disponibilidade prestada.

Aos meus pais, por toda a confiança, carinho e apoio durante esta etapa.

O meu profundo e sentido agradecimento a todos os doentes que voluntariamente contribuíram para a realização deste estudo.

RESUMO

Introdução: A cardiotoxicidade pode ser um efeito secundário da quimioterapia (QT) com antraciclina e outros fármacos, como os anticorpos monoclonais anti-Her2 e os inibidores de tirosina-quinases, tornando imprescindível a monitorização da função ventricular esquerda. Noutras patologias cardíacas foi demonstrada uma maior reprodutibilidade e sensibilidade das técnicas de avaliação da deformação do miocárdio quando comparadas com as técnicas convencionais, na avaliação da função ventricular esquerda.

Objectivo: Avaliar a utilidade das técnicas ecocardiográficas de deformação do miocárdio na detecção precoce de cardiotoxicidade, em doentes submetidos a quimioterapia com antraciclina

Métodos: Estudo observacional, analítico e prospectivo de uma coorte de 34 doentes (idade média 50.4 ± 12.5 anos) sendo 74% do sexo feminino, referenciados para quimioterapia com antraciclina (doxorubicina $n=15$, epirrubicina $n=19$). A avaliação ecocardiográfica foi realizada uma semana antes do início de QT (T0), uma semana após o primeiro ciclo (T1), uma semana após o terceiro ciclo (T2) e uma semana após a conclusão de quimioterapia (T3). Em cada momento foi realizado o estudo ecocardiográfico convencional das dimensões das cavidades e da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e direito, bem como a avaliação de *strain* do ventrículo esquerdo por *2D-speckle tracking*.

Resultados: Verificou-se uma redução significativa do *strain* longitudinal global (SLG) ao longo da QT: T0 ($-22.0 \pm 2.6\%$), T1 ($-20.0 \pm 2.9\%$), T2 ($-19.5 \pm 2.4\%$) e T3 ($-17.3 \pm 1.9\%$), $p<0.0005$. O *strain* circunferencial global (SCG) apresentou também um decréscimo significativo: T0 ($-28.3 \pm 3.9\%$), T1 ($-24.7 \pm 4.1\%$), T2 ($-23.6 \pm 4.1\%$) e T3 ($-21.9 \pm 4.5\%$); $p<0.0005$. A fracção de ejeção (FEVE) também se reduziu significativamente ($66.6 \pm 4.0\%$ em T0; $63.9 \pm 3.2\%$ em T1; $62.3 \pm 2.8\%$ em T2; $60.0 \pm 3.5\%$ em T3; $p<0.0005$). Em T3, o SLG foi $> -19\%$ em 26 doentes (76%) e $> -15\%$ em 2 doentes (6%). Todos os doentes apresentaram uma $FEVE \geq 55\%$ em T3 e 5 (15%) uma redução $\geq 10\%$. Um SLG em T2 $> -17.5\%$ tem uma sensibilidade de 80% e especificidade de 83% para prever uma queda $> 10\%$ da FEVE entre T0 e T3. Não existiram diferenças significativas para parâmetros de Doppler tecidual, função diastólica ou função do ventrículo direito. Não se verificou qualquer correlação entre a dose ou o tipo de antraciclina administrada e os achados ecocardiográficos.

Conclusões: Verificou-se uma redução significativa do SLG e SCG logo após o primeiro ciclo de QT, sugerindo um efeito cardiotoxíco muito precoce. Cerca de 3/4 dos doentes apresentaram em T3 um valor de SLG considerado preditor de evolução para insuficiência cardíaca a longo prazo. Em contraste, a FEVE diminuiu mas manteve-se dentro da normalidade e apenas 15% dos doentes apresentaram uma redução > 10%. A avaliação da deformação miocárdica deverá ser parte integrante da monitorização ecocardiográfica destes doentes.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade, Antracilinas, *Strain 2D – speckle tracking*, Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

ABSTRACT

Introduction: Cardiotoxicity can be a secondary effect of chemotherapy (CT) with anthracyclines and other drugs, such as monoclonal antibodies anti-Her2 or tyrosine-kinase inhibitors. Monitoring of left ventricular function is therefore crucial. A higher reproducibility and sensitivity of myocardial deformation imaging was demonstrated in other cardiac diseases, when compared to the conventional assessment of left ventricular function.

Objective: To evaluate the usefulness of myocardial deformation imaging for early detection of cardiotoxicity, in patients submitted to CT with anthracyclines.

Methods: Observational, analytical and prospective study of a 34 patient cohort (age 50.4 ± 12.5 years), 74% females, referred for CT with anthracyclines (doxorubicine n=15, epirubicine n=19). Echocardiographic evaluation was done one week before beginning of CT (T0), one week after the first cycle (T1), one week after the third cycle (T2) and one week after conclusion of CT (T3). In each moment, conventional echocardiographic evaluation of the left and right ventricular dimensions and systolic and diastolic function was performed, as well as 2D-speckle tracking strain evaluation of the left ventricle.

Results: A significant reduction of global longitudinal strain (GLS) was observed throughout the CT: T0 ($-22.0 \pm 2.6\%$), T1 ($-20.0 \pm 2.9\%$), T2 ($-19.5 \pm 2.4\%$) e T3 ($-17.3 \pm 1.9\%$), $p < 0.0005$. Global circumferential strain (GCS) also showed a significant decrease: T0 ($-28.3 \pm 3.9\%$), T1 ($-24.7 \pm 4.1\%$), T2 ($-23.6 \pm 4.1\%$) e T3 ($-21.9 \pm 4.5\%$); $p < 0.0005$. Left ventricular ejection fraction (LVEF) also decreased significantly ($66.6 \pm 4.0\%$ at T0; $63.9 \pm 3.2\%$ at T1; $62.3 \pm 2.8\%$ at T2; $60.0 \pm 3.5\%$ at T3; $p < 0.0005$). At T3, GLS was $> -19\%$ in 26 patients (76%) and $> -15\%$ in 2 patients (6%). All patients had an LVEF $\geq 55\%$ at T3 and 5 (15%) had a reduction $\geq 10\%$. A GLS at T2 $> -17.5\%$ had a sensitivity of 80% and a specificity of 83% to predict a $> 10\%$ LVEF drop between T0 and T3. There were no significant differences for tissue Doppler parameters or for diastolic or systolic function of the right ventricle. There were no correlations between the cumulative dose or anthracycline type and the echocardiographic findings.

Conclusions: There was a significant decrease of GLS and GCS immediately after the first cycle of CT, suggesting a very early cardiotoxic effect. At T3, around 3/4 of the patients had a GLS value considered a long-term predictor of heart failure. In

contrast, LVEF diminished but within normal values and only 15% of the patients had a decrease > 10%. Evaluation of myocardial deformation imaging should be part of the echocardiographic monitoring of these patients.

Key-words: Cardiotoxicity, Anthracyclines, Strain 2D – speckle tracking, Left Ventricular ejection fraction.

ÍNDICE

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XI
---------------------------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	XIII
-----------------------------------	------

INTRODUÇÃO.....	1
-----------------	---

Objectivo geral	2
-----------------------	---

Objectivos específicos	2
------------------------------	---

Hipótese de investigação	2
--------------------------------	---

1. ENQUADRAMENTO TEÓRICO	3
---------------------------------------	----------

1.1. Doença oncológica e cardiotoxicidade – epidemiologia	3
---	---

1.2. Tipos e mecanismos de cardiotoxicidade	3
---	---

1.3. Manifestações clínicas de cardiotoxicidade	7
---	---

1.4. Cardiotoxicidade das terapêuticas oncológicas – definições baseadas na FEVE	10
--	----

1.5. Strain - Avaliação da deformação miocárdica	11
--	----

1.6. Monitorização ecocardiográfica da cardiotoxicidade – vantagens e limitações da FEVE e da avaliação da deformação miocárdica.....	14
---	----

1.7. Protocolos de monitorização existentes e terapêutica da cardiotoxicidade.....	15
--	----

1.8. Biomarcadores - Troponina.....	16
-------------------------------------	----

2. MÉTODOS	18
-------------------------	-----------

2.1. Tipologia de estudo	18
--------------------------------	----

2.2. Técnica de amostragem	18
----------------------------------	----

2.3. População e amostra	18
--------------------------------	----

2.3.1. Critérios de inclusão	18
------------------------------------	----

2.3.2. Critérios de exclusão	18
------------------------------------	----

2.4. Variáveis.....	18
---------------------	----

2.5. Local e período para recolha de dados	20
--	----

2.6. Considerações éticas e legais	20
--	----

2.7. Métodos, instrumentos e procedimentos de recolha de dados	20
2.8. Métodos de análise de dados e tratamento estatístico.	21
3. RESULTADOS	23
3.1. Caracterização da amostra.....	23
3.2. Sintomas e ecocardiografia convencional	25
3.3. Estudo da deformação miocárdica	27
3.4. Análise de curva ROC	31
4. DISCUSSÃO.....	32
4.1. Função diastólica	32
4.2. Função sistólica – Doppler tecidual	33
4.3. Função sistólica – Strain e fracção de ejeção	33
4.4. Função sistólica do ventrículo direito	36
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
5.1. Implicações clínicas e conclusões	37
5.2. Limitações	38
5.3. Estudos futuros	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
ANEXOS.....	
ANEXO 1	
ANEXO 2	

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2C – Duas Câmaras

2D – Bidimensional

3C – Três Câmaras

3D – Tridimensional

4C – Quatro Câmaras

A – Velocidade De Pico Telediastólica Transmitral

A' – Velocidade Miocárdica Telediastólica

AAE – Área Da Aurícula Esquerda

AAD – Área Da Aurícula Direita

ACCF/AHA - *American College Of Cardiology Foundation / American Heart Association*

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AE – Aurícula Esquerda

ARA II – Antagonistas do Receptor da Angiotensina II

β - Bloqueantes – Beta Bloqueantes

CSVD – Câmara de Saída do Ventrículo Direito

CSVE – Câmara de Saída do Ventrículo Esquerdo

DDVE – Diâmetro Tele-Diastólico do Ventrículo Esquerdo

DSVE – Diâmetro Tele-Sistólico do Ventrículo Esquerdo

E – Velocidade de Pico Protodiastólica Transmitral

E' – Velocidade Miocárdica Protodiastólica

E/A – Razão entre a Velocidade de Pico Protodiastólica e a Velocidade De Pico Telediastólica Transmitral

E/E' – Razão entre a Velocidade Transmitral Protodiastólica e a Velocidade Miocárdica Protodiastólica Ventricular Esquerda

ESMO - *European Society Of Medical Oncology*

F.ENC - Fracção de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo

FEVE – Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo Igual A LVEF

HER-2 – Receptor-2 do Factor de Crescimento Epidérmico Humano

HTA – Hipertensão Arterial

IC – FEVEP – Insuficiência Cardíaca com Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo Preservada

IC – Insuficiência Cardíaca

IC-FEVER – Insuficiência Cardíaca com Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo Reduzida

IECA – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

MCD – Miocardiopatia Dilatada

NYHA – *New York Heart Association*

PP – Parede Posterior

QT – Quimioterapia

RMC – Ressonância Magnética Cardíaca

S' – Velocidade Miocárdica Sistólica

SCG – *Strain* Circunferencial Global

SIV – Septo Interventricular

SL – *Strain* Longitudinal

SLG – *Strain* Longitudinal Global

TAPSE – Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide

VE – Ventrículo Esquerdo

VIH – Vírus Da Imunodeficiência Humana

WMSI – *Wall Motion Score Index*

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

- **Figura 1** - Mecanismos de cardiotoxicidade das antraciclina nas células cardíacas . Adaptado de (15) 6

- **Figura 2** - Relação entre a administração do agente cardiotóxico e o desenvolvimento de disfunção da contractilidade. Adaptado de (3) 7

- **Figura 3** - Esquema representativo do sistema de *tracking* dos *speckles* do miocárdio. Adaptado de (1) 13

- **Figura 4** - Decréscimo significativo da FEVE desde a avaliação inicial até ao final do último ciclo de quimioterapia (FEVE 3). 26

- **Figura 5** - Variação do Strain Longitudinal Global (SLG) ao longo da quimioterapia, verificando-se uma redução progressiva, que é significativa logo após o primeiro ciclo. 28

- **Figura 6** - Variação do Strain Circunferencial Longitudinal (SCG) ao longo da quimioterapia, verificando-se uma redução progressiva, que é significativa logo após o primeiro ciclo. 28

- **Figura 7** - Comparação entre a redução da FEVE (amarelo), do SLG (encarnado) e do SCG (verde), ao longo da quimioterapia (T1, T2 e T3). Verifica-se que o decréscimo é significativamente mais acentuado para o SLG e SCG, quando comparados com a FEVE. Esta redução mais acentuada constata-se logo após o primeiro ciclo de QT. 30

- **Figura 8** - *ROC curve analysis*. Um SLG em T2 $<-17.5\%$ tem uma sensibilidade de 80% e especificidade de 83% para prever uma diminuição $> 10\%$ da FE entre T0 e T3, com uma AUC (*area under the curve*) de 0.80. 31

TABELAS

• **Tabela 1** - Efeitos cardiovasculares dos fármacos de quimioterapia e indicações terapêuticas. Adaptado de (3) 4

• **Tabela 2** - Mecanismos dos efeitos secundários dos agentes de quimioterapia. IC – Insuficiência Cardíaca. Adaptado de (3) 6

• **Tabela 3** - Suspensão/ interrupção da terapêutica com antraciclina. DVE – Disfunção Ventricular Esquerda, FEVE – Fracção de Ejeção Ventricular Esquerda, IC – Insuficiência Cardíaca, QT – Quimioterapia. Adaptado de (3) 16

• **Tabela 4** - Variáveis demográficas e clínicas. IMC: Índice De Massa Corporal; SC: Superfície Corporal. 19

• **Tabela 5** - Variáveis ecocardiográficas bidimensionais, Doppler e *Strain* 2D- *Speckle Tracking*. DDVE – Diâmetro Telediastólico do Ventrículo Esquerdo, DSVE – Diâmetro Telesistólico do Ventrículo Esquerdo, SIV – Septo Interventricular, PP- Parede Posterior, AE – Diâmetro Telediastólico da Aurícula Esquerda, F.ENC – Fracção de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo, FEVE – Fracção de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, AAE – Área Telediastólica da Aurícula Esquerda, CSVE – Tracto de Saída do Ventrículo Direito, TAPSE - Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide, PSAP – Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar, CSVD – Câmara de Saída do Ventrículo Direito, AAD – Área Telediastólica da Aurícula Direita. 20

• **Tabela 6** - Características demográficas e clínicas da amostra. SC- Superfície Corporal, IMC – Índice De Massa Corporal. 23

• Tabela 7 - Parâmetros ecocardiográficos Doppler, Bidimensional e Modo M. Ao – Diâmetro Telesistólico da Raiz da Aorta, AE – Diâmetro Telediastólico da Aurícula Esquerda, F. ENC – Fracção de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo, FEVE – Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo, AAE – Área Telediastólica da Aurícula Esquerda, AAD – Área Telediastólica da Aurícula Direita, WMSI – Wall Motion Score Index, CSVE – Câmara de Saída do Ventrículo Esquerdo, TAPSE - Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide, CSVD – Câmara de Saída do Ventrículo Direito, Gradiente VD/AD – Gradiente de pressão entre o Ventrículo Direito e a Aurícula Direita.	24
• Tabela 8 - Parâmetros ecocardiográficos <i>Strain 2D-speckle tracking</i>	25
• Tabela 9 - Parâmetros de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e função sistólica do ventrículo direito. F. ENC – Fracção de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo, FEVE – Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo, TAPSE - Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide	27
• Tabela 10 - Parâmetros de <i>strain 2D-speckle tracking</i> – SLG – <i>Strain</i> Longitudinal Global, SCG – <i>Strain</i> Circunferencial Global	27
• Tabela 11 - Parâmetros de <i>strain 2D-speckle tracking</i> regional longitudinal.	29
• Tabela 12 - Percentagem de variação (% Δ) da FEVE, SLG, SCG. Percentagem de indivíduos cuja variação foi superior a 10% (% $\Delta > 10\%$). FEVE – Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo, SLG – <i>Strain</i> Longitudinal Global, SCG – <i>Strain</i> Circunferencial Global.	30

INTRODUÇÃO

O aparecimento de novas modalidades terapêuticas em oncologia e hematologia têm providenciado um melhor prognóstico nos doentes com doença oncológica (2).

As antraciclina (doxorubicina, epirrubicina e daunorrubicina) encontram-se entre os agentes de quimioterapia (QT) mais utilizados e mais eficazes no tratamento de neoplasias. No entanto a sua utilização pode estar comprometida pelo forte potencial cardiotoxico, que tem sido objecto de diversos estudos ao longo dos últimos 35 anos. (3)

Um factor importante que contribuiu para a melhoria do prognóstico nos doentes oncológicos foi a introdução de inibidores de sinal, como o trastuzumab e o imatinib que podem ser usados isoladamente ou combinados com adjuvantes de quimioterapia convencionais. Contudo, muitos destes novos fármacos têm efeitos secundários importantes, que incluem insuficiência cardíaca (IC), hipertensão arterial (HTA), disritmias e QT-longo.(3)

O aparecimento de indicadores de cardiotoxicidade é variável, podendo ser precoce ou tardio, reversível ou irreversível ou comprometer somente a função sistólica ou diastólica. Em situações mais graves, a função sistólica global pode ficar grave e irreversivelmente comprometida.(4)

Todas estas alterações podem decorrer inicialmente sem sintomas, sendo que desta forma se torna imprescindível o estudo regular da função cardíaca, antes, durante e após o tratamento de QT.(5) (4)

O estudo convencional da função sistólica global do ventrículo esquerdo por fracção de ejeção apresenta algumas limitações (6) (7), nomeadamente elevada variabilidade intra e inter-operador, e baixa sensibilidade para compromisso precoce da função, que se revelam particularmente importantes se considerarmos as características inerentes à monitorização de terapêutica oncológica, nomeadamente a necessidade de avaliações repetidas e a detecção precoce de disfunção do miocárdio.

Com o avanço das novas tecnologias de imagem por ecocardiografia, surgiram as técnicas de avaliação da deformação do miocárdio, que incluem a avaliação do *strain*

(deformação) e do *strain rate* (taxa de deformação). Nos últimos anos tem-se demonstrado maior sensibilidade, especificidade e um acrescido valor prognóstico destas técnicas em diversas patologias cardiovasculares, como a isquémica ou a miocardiopatia dilatada (MCD) não isquémica.(1)

Com este fim, foi realizado um estudo observacional analítico prospectivo, de forma a avaliar a disfunção do miocárdio ao longo da quimioterapia com antraciclina. Foi utilizada uma amostra de 34 doentes com neoplasia histologicamente confirmada, sendo este tipo de amostragem do tipo não probabilístico e intencional.

O presente estudo teve lugar entre Maio de 2012 e Outubro de 2013.

A recolha de dados foi realizada no Laboratório de Ecocardiografia do Serviço de Cardiologia do Hospital Garcia de Orta, E.P.E, com a colaboração do Serviço de Hemato-Oncologia do mesmo hospital.

Objectivo geral

Avaliar a utilidade das técnicas ecocardiográficas de deformação do miocárdio na detecção de cardiotoxicidade, em doentes que são submetidos a QT com antraciclina, quando comparadas com a FEVE.

Objectivos específicos

Avaliar quais os parâmetros ecocardiográficos mais sensíveis e de alteração mais precoce.

Avaliar a relação entre a dose de antraciclina e os parâmetros ecocardiográficos avaliados.

Hipótese de investigação

A nossa hipótese é a de que as técnicas de imagem de deformação do miocárdio permitem uma detecção mais precoce da disfunção ventricular esquerda em doentes submetidos a QT com antraciclina.

A verificar-se, isso poderia sugerir a inclusão dessas técnicas nos protocolos ecocardiográficos de monitorização destes doentes.

1. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

1.1. Doença oncológica e cardiotoxicidade – epidemiologia

Estima-se que surgiram 3.45 milhões de novos casos de cancro (excluindo o cancro de pele não-melanoma) e que ocorreram 1.75 milhões de mortes por cancro na Europa em 2012. (2)

Os quatro tipos de cancro mais comuns representam metade dos novos casos de cancro na Europa e são o cancro da mama (464mil casos), colo-rectal (447mil), próstata (417mil) e pulmão (410mil). As causas mais comuns de morte por cancro foram o cancro do pulmão, colo-rectal, cancro da mama e estômago. (2)

A cardiotoxicidade como consequência de tratamentos com recurso a QT tem suscitado um interesse crescente, devido ao aumento do número de sobreviventes com doença oncológica (4) (5)

1.2. Tipos e mecanismos de cardiotoxicidade

Existem diversos tipos de tratamento de quimioterapia (Tabela 1). Dependendo da neoplasia e da sua localização são utilizados fármacos adjuvantes diferentes. Entre eles destacam-se as antraciclinas, ciclofosfamida, fluorouracilo, cisplatina, taxanos e trastuzumab. (3) (5) (8) (9) (10)

A quimioterapia com antraciclinas tem sido amplamente utilizada, sendo o tratamento mais frequente em neoplasias malignas como os linfomas, leucemias e sarcomas, sendo também igualmente utilizada no cancro da mama.(4) (3). A doxorubicina e a epirrubicina continuam a ser o pilar no tratamento de diversos tipos de neoplasias.(4) (11) A epirrubicina é um agente antineoplásico derivado da doxorubicina, mais utilizado no cancro da mama precoce, ou metástases mamarias. A dose habitualmente administrada de doxorubicina é de 60-75mg/m² a cada três semanas; a dose usual de epirrubicina é de 50-90mg/m² igualmente a cada três semanas.(12) (13)

Classe	Fármaco	Indicações	Efeitos secundários
Citoestáticos	Antraciclina/análogos		Disfunção sistólica
	Doxorrubicina	Linfoma	
	Daunorrubicina	Leucemia	
	Epirubicina	Cancro da mama	
		Cancro do ovário	
		Sarcoma	
	Mitoxantrona	Leucemia	
		Esclerose múltipla	
	Análogos da pirimidina		
	Fluorouracil	Cancro colo-rectal	Espasmo coronário /isquémia
	Capecitabine	Cancro da mama	
	Agentes alquilantes		
	Ciclofosfamida	Cancro da mama	Miocardite (rara)
	Cisplatina	Cancro genito-urinário	Trombose
Agentes anti-microtúbulo			
Pacitaxel	Cancro mama	Bradicárdia	
	Cancro colo-rectal		
Inibidores de Sinal	Anti-HER2		
	Trastuzumab	Cancro mama	Disfunção sistólica
	Lapatinib	Cancro gástrico	
	Inibidores da angiogénese / Anti-VEGF		
	Bevacizumab	Cancro gastrointestinal	Hipertensão
	Sunitinib	Carcinoma das células renais	Lesão endovascular
	Sorafenib	Carcinoma hepatocelular	
	Inibidores BCR-ABL		
	Imatinib	Leucemia	Edema, disfunção sistólica (rara)
Dasatinib	Cancro gástrico	Prolongamento QT	
Nilotinib			

Tabela 1 Efeitos cardiovasculares dos fármacos de quimioterapia e indicações terapêuticas. Adaptado de (3)

Diversos estudos indicam que seis meses de quimioterapia baseada em antraciclina reduz a taxa anual de mortalidade por cancro da mama em 38% para mulheres com menos de 50 anos e 20% para mulheres entre os 50 e 69 anos. As antraciclina mostraram ser significativamente mais eficazes comparativamente a outros agentes, com um benefício de sobrevivência absoluta de 3% em 5 anos e 4% a 10 anos.(14)

Contudo a sua eficácia pode estar comprometida pelos efeitos adversos que posteriormente se manifestam, reduzindo significativamente a qualidade de vida dos doentes.(4) (5)

A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo pode ser irreversível como consequência de algumas terapêuticas oncológicas, nomeadamente com recurso a antraciclina. Com a introdução de novos fármacos, nomeadamente os inibidores de sinal, observou-se que a disfunção cardíaca pode ser reversível ao longo do tempo.(3)

Desta forma podem-se classificar os fármacos de acordo com a reversibilidade dos efeitos causados pela cardiotoxicidade, sendo os não reversíveis do Tipo I e os

reversíveis do Tipo II. No entanto existem algumas limitações neste tipo de classificação no caso do trastuzumab, que segundo esta classificação se encontra no Tipo II, mas pode causar lesões cardíacas irreversíveis no caso da sua administração ser feita a pacientes com doença cardíaca prévia ou pode potenciar a cardiotoxicidade previamente causada pela administração de antraciclínicas.(3)

Outros fármacos têm sido introduzidos como os inibidores de angiogénese, que podem causar hipertensão arterial; porém a reversibilidade dos seus efeitos é desconhecida. (3)

Têm sido propostos diferentes mecanismos para o efeito cardiotoxíco provocado pelo recurso a quimioterapia com antraciclínicas.(3) (Tabela 2)

Destaca-se principalmente a hipótese da formação de radicais livres, uma vez que as antraciclínicas têm alta afinidade pelo principal componente fosfolipídico da membrana mitocondrial das células cardíacas, existindo desta forma uma acumulação de fármaco e libertação de radicais livres, sendo estes tóxicos para os miócitos e levando ao aumento do cálcio intracelular. (3) (15)

Outro mecanismo proposto recentemente depende da formação de um complexo entre as antraciclínicas e a topoisomerase 2 beta, que tem como consequência um aumento de *double strand breaks* do ADN, a inibição de vias envolvidas na manutenção da integridade e na biogénese mitocondrial e disfunção dos mecanismos de fosforilação oxidativa, levando também à geração de radicais livres de oxigénio (Figura 1). (15)

Resposta Cardíaca	Fármaco	Frequência	Mecanismo	Reversibilidade
Disfunção da contratilidade/ IC	Antraciclina	Relacionado com dose cumulativa	Morte miócitos	Mínima
	Ciclofosfamidas	Rara	Miocardite	Parcial
	Cisplatina	Rara	Desconhecida	Desconhecido
	Trastuzumab	Rara	Disfunção de proteínas contrácteis	Alta
	Lapatinib	Variável		Reportada
	Bevacizumab	Baixa	Hipertensão?	Reportada
	Sunitinib	Baixa	Disfunção mitocondrial	Parcial
	Sorafenib	Rara		Desconhecida
	Imatinib	Rara	Disfunção mitocondrial	Alta
	Todos os inibidores da angiogênese	Moderada, dependente da dose	Disfunção endotelial	Desconhecida
Hipertensão arterial				
Isquemia miocárdica	Análogos da pirimidina	Moderada	Vasoespasma directo	Alta, se não existir enfarte
Tromboembolismo	Cisplatina	Moderada	Disfunção endotelial	Variável
Todos os inibidores da angiogênese	Moderada	Disfunção endotelial	Variável	
Arritmia / Prolongamento do QT	Tiróxido de arsénio	Moderada	Bloqueio do receptor de potássio HERG K ⁺	Alta
	Lapatinib	Rara	Bloqueio do receptor de potássio HERG K ⁺	Desconhecida
	Sunitinib	Rara	Bloqueio do receptor de potássio HERG K ⁺	Desconhecida
	Nolitinib	Rara	Bloqueio do receptor de potássio HERG K ⁺	Desconhecida
	Desatinib	Rara	Bloqueio do receptor de potássio HERG K ⁺	Desconhecida

Tabela 2 Mecanismos dos efeitos secundários dos agentes de quimioterapia. IC – Insuficiência Cardíaca. Adaptado de (3)

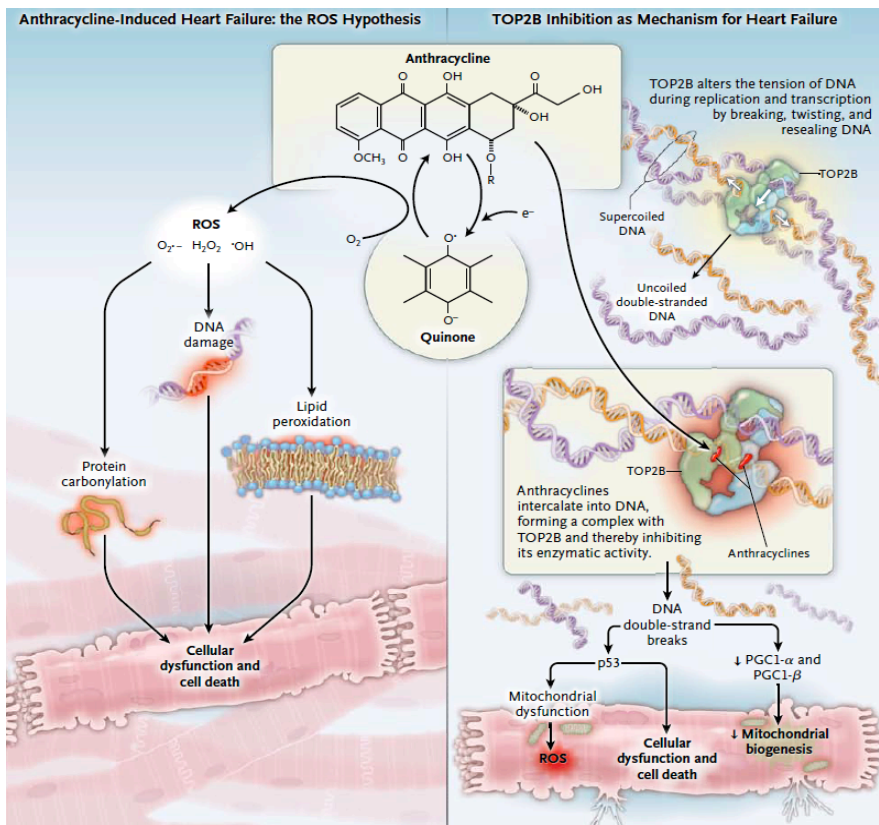


Figura 1 Mecanismos de cardiotoxicidade das antraciclina nas células cardíacas . Adaptado de (15)

Através do recurso a biopsia endomiocárdica e doseamento da troponina I, estudos sugerem que a lesão dos cardiomiócitos ocorre durante ou imediatamente após a administração de antraciclinas. Os agentes de quimioterapia podem induzir stress oxidativo nas células do miocárdio, podendo haver desta forma morte celular. Contudo, devido à reserva miocárdica e a mecanismos compensatórios, as manifestações clínicas podem não ser evidentes no imediato, mas sim após meses ou anos depois do início da quimioterapia (Figura 2). No entanto e apesar destes mecanismos, se co-existirem factores como a hipertensão arterial e doença coronária, pode existir uma progressão mais rápida da disfunção cardíaca. (4) (3)

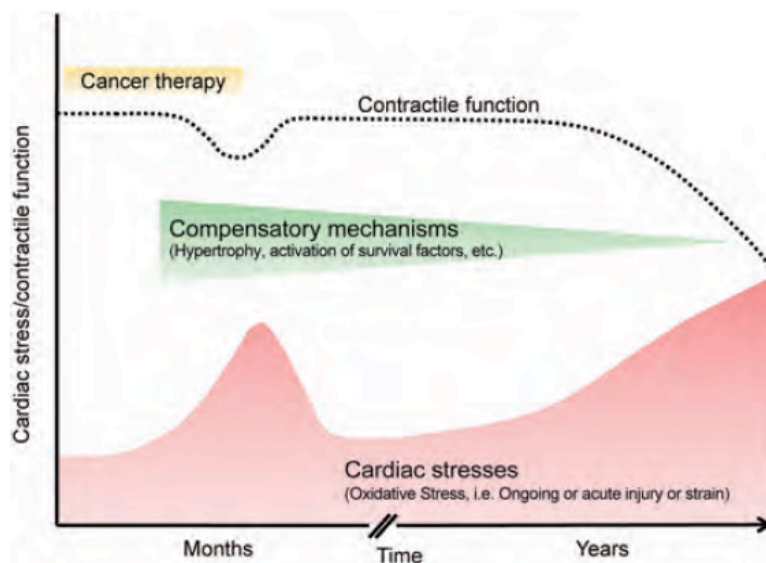


Figura 2 Relação entre a administração do agente cardiotoxíco e o desenvolvimento de disfunção da contractilidade. Adaptado de (3)

1.3. Manifestações clínicas de cardiotoxicidade

São várias as formas de manifestação dos efeitos cardiotoxícos dos fármacos adjuvantes de quimioterapia. Os efeitos precoces são normalmente reversíveis e incluem: disritmias como o aparecimento de taquicardia que persiste após esforço mínimo, alterações da repolarização no electrocardiograma, pericardite e com menos frequência miocardite. No entanto podem surgir outros efeitos secundários sendo a manifestação mais grave a insuficiência cardíaca, isquémia do miocárdio, hipertensão arterial sistémica, tromboembolismo, prolongamento do intervalo QT e bradicardia. (4) (5) (10) (16) (3). (Tabela 1)

Em casos mais grave a função sistólica global pode ficar comprometida de forma irreversível.(4) (10) A insuficiência cardíaca é a complicação mais grave e temida, com uma incidência de 5 a 48% dependendo da dose cumulativa.(14) (17) Sintomas de insuficiência cardíaca só se tornam evidentes numa fase avançada da doença, uma vez que existem inicialmente mecanismos compensatórios. O aparecimento de taquicardia, que persiste após pequenos esforços pode ser considerado um sinal precoce mas muitas vezes não detectado(4) (5) Existem diversos estudos que indicam que mais de metade de todos os pacientes expostos a antraciclina irão apresentar algum grau de disfunção cardíaca entre 10 a 20 anos após quimioterapia, e 5% vão desenvolver insuficiência cardíaca.(18) (19) (20) (21)

Apesar da mortalidade por cancro na infância ter diminuído significativamente, os sobreviventes têm uma taxa oito vezes superior de morte cardíaca quando comparados com a população geral.(21)

Comparativamente com outras formas mais frequentes de miocardiopatia, a miocardiopatia induzida pelo recurso a doxorubicina tem sido associada a um pior prognóstico, sendo que doentes que apresentem IC sintomática secundária à sua administração têm um risco de mortalidade superior a 60% em dois anos. (22) (23) (24) (25)

Existem diversos factores que estão relacionados com o potencial cardiotoxico das antraciclina, nomeadamente: a dose cumulativa, idade inferior a 15 anos e superior a 70, sexo feminino, hipertensão arterial, radioterapia prévia, Trissomia 21, história prévia de doença cardíaca, susceptibilidade individual à toxicidade do fármaco e utilização de outros agentes cardiotoxicos. (10)

Está provado que uma alta dose cumulativa de antraciclina é um factor de risco bem definido para o aparecimento de cardiotoxicidade tardia.(4) (5) (10). Existe uma relação entre a dose cumulativa e a cardiotoxicidade. Para uma dose cumulativa de 400mg/m² de doxorubicina, uma taxa de 3 a 5% de insuficiência cardíaca pode ser esperada, se o doente tiver uma idade superior a 65 anos, essa taxa passa para perto dos 10%. Se a dose for de 550mg/m² pode-se esperar uma taxa de 7 a 26%, enquanto que se, se subir a dose para 700mg/m² a percentagem de insuficiência cardíaca

aumenta para 18 a 45%.(13) (26) (10) (27) A dose cumulativa máxima recomendada é de 400-550mg/m². (27)

A terapêutica com epirrubicina ou idarubicina aparentam uma menor prevalência de desenvolvimento futuro de insuficiência cardíaca. (10)

Um estudo comprovou que a radiação ao lado esquerdo do tórax prévia ou concomitante à quimioterapia (doxorubicina em dose cumulativa de 300mg/m²) leva a uma taxa de incidência de insuficiência cardíaca de 2,6% se comparado com os 0,3% se não existir radioterapia ou caso esta seja feita do lado direito do tórax. (28)

Durante o tratamento há uma maior vulnerabilidade do doente, aumentando o número de co-morbilidades associadas. A incidência de efeitos adversos pode estar subestimada se a avaliação cardiovascular sistemática não fizer parte do protocolo de estudo.(4) (5)(10)

A cardiotoxicidade induzida por antraciclina pode ser dividida em três categorias: manifestações agudas, miocardiopatia crónica progressiva de início precoce e miocardiopatia crónica progressiva de início tardio. (10) (26)

A cardiotoxicidade aguda ocorre em menos de 1% dos pacientes, imediatamente após a administração de antraciclina e pode existir uma diminuição da contractilidade do miocárdio reversível e transitória. A interrupção do tratamento geralmente resulta numa melhoria inicial acentuada, embora muitos pacientes possam sofrer alterações cardíacas permanentes. (10) (26)

O aparecimento precoce de miocardiopatia crónica progressiva ocorre em 1,6% a 2,1% dos pacientes durante ou no primeiro ano após o tratamento. A cardiotoxicidade neste caso pode estar relacionada com danificação dos miócitos, que resulta numa diminuição da contractilidade ventricular esquerda. (10) (26)

O aparecimento tardio de miocardiopatia crónica progressiva ocorre, pelo menos, um ano após a conclusão da terapia em 1,6% a 5% dos pacientes.(10) (26)

As formas precoces e tardias de aparecimento de miocardiopatia geralmente apresentam-se sob a forma de miocardiopatia dilatada. (10)

Relativamente à função diastólica, está descrito que ocorre em 25 a 97% dos pacientes que são submetidos a quimioterapia com antraciclina. É independente da disfunção sistólica ou dos sintomas, podendo ser um preditor de disfunção sistólica a longo prazo. (29) Por outro lado, a incidência de disfunção diastólica é elevada mesmo na população saudável, especialmente com o aumento da idade. (30)

1.4. Cardiotoxicidade das terapêuticas oncológicas – definições baseadas na FEVE

A Sociedade Europeia de Cardiologia requer três condições para o diagnóstico de IC-FEVER: o doente deve ter uma FEVE reduzida juntamente com os sinais e sintomas de IC. Para um diagnóstico de IC com FEVE preservada (IC-FEVEP), a FEVE deve ser normal ou apenas ligeiramente diminuída, deve existir evidência de doença cardíaca estrutural relevante e o doente deve apresentar sintomas de IC. Por outro lado, as directrizes da *American College of Cardiology Foundation / American Heart Association* (ACCF/AHA) propõem que o diagnóstico de IC-FEVER pode ser feito quando a FEVE é $\leq 40\%$ acompanhado de sintomas de IC. Na IC-FEVEP é requerido FEVE $\geq 40\%$ juntamente com sintomas de IC. (21)

A primeira definição de cardiotoxicidade foi estabelecida por *Schwartz et al* em 1987 numa população submetida a quimioterapia com antraciclina (doxorubicina), com recurso a ventriculografia para a determinação da FEVE durante e após o tratamento de quimioterapia. O diagnóstico de cardiotoxicidade foi definido como um decréscimo de 10% na FEVE (valor absoluto) ou uma FEVE inferior a 50% em pacientes com FEVE inicial superior a 50%, ou FEVE inferior a 30% se o valor inicial for inferior a 50%. (30)

Com o aparecimento de novos fármacos, nomeadamente o trastuzumab que é um anticorpo monoclonal, com alta afinidade à proteína do receptor-2 do factor de crescimento epidérmico humano (HER-2), utilizado no tratamento do cancro da mama, a Comissão de Avaliação e Revisão Cardíaca dos ensaios com trastuzumab definiu novos critérios de cardiotoxicidade:

- diminuição na FEVE por comprometimento da função global ou mais grave no septo, ou
- aparecimento de sintomas associados a insuficiência cardíaca, ou

- sinais associados a insuficiência cardíaca incluindo mas não se limitando apenas a S3, taquicardia ou ambos, ou
- decréscimo de pelo menos 5% para um valor final de FEVE <55% acompanhado por sinais e sintomas, ou
- decréscimo assintomático na FEVE de pelo menos 10% para um valor final inferior a 50%. (30) (31)

Outros estudos estabelecem critérios como: uma queda sintomática da FEVE superior ou igual a 10% para valores abaixo de 55%, um decréscimo assintomático da FEVE para valores abaixo dos 55%, um decréscimo sintomático mas reduzido da FEVE. (30)

Desta forma pode-se concluir que não existe consenso sobre como a cardiotoxicidade deve ser definida com base na FEVE. (30)

1.5. Strain - Avaliação da deformação miocárdica

Com o avanço das novas tecnologias de imagem por ecocardiografia, surgiram recentemente as técnicas de avaliação de deformação do miocárdio, *strain* e *strain rate*, que oferecem parâmetros de avaliação regional e global importantes para a avaliação da função sistólica e diastólica. Estas técnicas, no entanto, apresentam desafios e complexidades no dia-a-dia do laboratório de ecocardiografia. (32) (33)

A definição física de *strain* é a mudança relativa de comprimento de um material relativamente ao seu comprimento original. A *strain rate* é a derivada temporal da deformação e descreve a taxa de encurtamento ou alongamento. (1) (34)

A deformação de um segmento de tecido do miocárdio ocorre ao longo do tempo durante o ciclo cardíaco; a taxa desta deformação é equivalente ao gradiente de velocidade instantânea e pode ser estimada utilizando o Doppler tecidual (DT). *Strain rate* e deformação regional são derivadas das velocidades do miocárdio.(1)

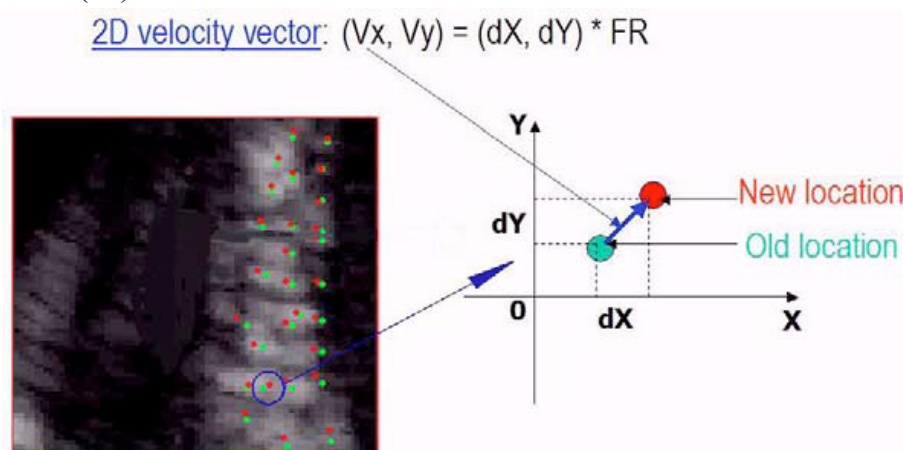
A deformação do miocárdio calculada a partir do DT demonstrou ser superior na avaliação da função sistólica global e segmentar, quando comparada com as velocidades do miocárdio calculadas por DT e com o *wall motion score index* (WMSI), em estudos clínicos e experimentais. No entanto, a deformação do

miocárdio por Doppler tecidual está dependente do ângulo, e é afectada por estruturas adjacentes.(1) (34) (35).

Mais recentemente surgiu o *speckle tracking*, uma nova técnica ecocardiográfica que permite a avaliação da deformação regional do miocárdio em três direcções: longitudinalmente, circunferencialmente e radialmente. Quando ocorre a contracção ventricular, o músculo sofre encurtamento longitudinal e circunferencial (*strain* negativo) e espessa na direcção radial (*strain* positivo). (32) (35)

Esta avaliação é conseguida através do *tracking* automático dos segmentos do miocárdio. O sistema de *tracking* baseia-se em imagens em escala de cinza no modo B. Os dados de deformação do miocárdio são obtidos pela medição automática da distância entre dois *speckle*. Estes são marcadores acústicos estáveis de um segmento do ventrículo esquerdo durante o ciclo cardíaco. Desta forma a técnica é independente do ângulo.(35) (36) (37) (38) (1)

Estes marcadores acústicos estão uniformemente distribuídos no miocárdio, e o tamanho destes elementos é cerca de 20 a 40 *pixels*. Cada *speckle* pode ser identificado e seguido com precisão ao longo de um número de frames consecutivas.(39)



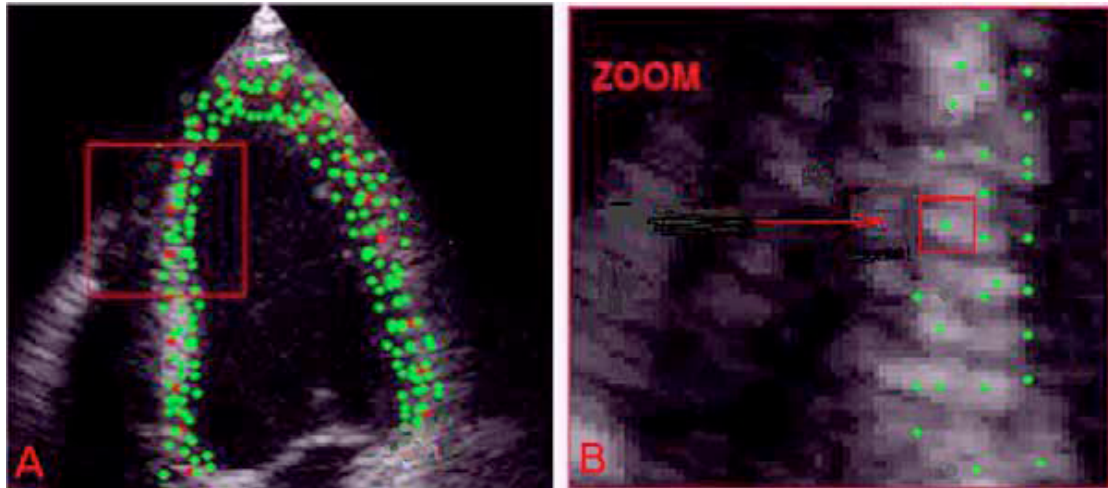


Figura 3 Esquema representativo do sistema de *tracking* dos *speckles* do miocárdio. Adaptado de (1)

A técnica de *Strain* Bidimensional (2D) por *speckle tracking* é simples de executar. Exige a aquisição de apenas um ciclo cardíaco, sendo que o processamento e interpretação dos dados podem ser feitos *offline*, após a aquisição das imagens.(39)

O *software* é dependente de alta resolução e qualidade de imagem, usando concomitantemente a imagem harmónica. (39) É necessário que exista uma *frame rate* adequada ao estudo, geralmente entre 40 a 80fps, o foco deve ser posicionado a uma escala intermédia de forma a melhorar a definição da imagem 2D, a profundidade e largura do sector devem ser ajustadas de forma a incluir na imagem apenas a região de interesse, uma vez que qualquer artefacto que se assemelhe a um *speckle* vai enviesar o resultado.(39) (38)

A avaliação por 2D *speckle tracking* é um método semi-automático, ou seja, requer que a definição do miocárdio seja efectuada de forma manual, havendo a necessidade de ajustes da região de interesse de forma a assegurar que a maior parte da espessura da parede é incorporada na análise, evitando incluir o pericárdio. (38)

A deformação radial e longitudinal é analisada a partir das incidências apicais de duas, três e quatro câmaras, e a deformação radial e circunferencial são simultaneamente obtidas a partir dos paraesternais eixo-curto basal, médio e apical.(36)

Foram definidos com base em estudos prévios valores normais tanto para o *strain* longitudinal global (SLG) como para o *strain* circunferencial global (SCG). Os valores de SLG variam entre -15.9% a -22.1%, sendo o valor médio de -19.7%, para o SCG foram definidos valores que variam entre -20.9% a -27.8% sendo o valor médio de -23.3%. (40)

São apontadas várias causas de variabilidade para o SLG como idade, sexo, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e *frame rate*. (40)

Dada a alta reprodutibilidade e independência do ângulo, o *strain* 2D permite a avaliação rápida e precisa da função do VE, tendo baixa variabilidade inter e intra-observador, elevada sensibilidade, especificidade e acrescido valor prognóstico. (39)

Existem no entanto limitações. Por exemplo, a baixa definição do bordo do endocárdio por má janela acústica, bem como a sensibilidade a sombras e reverberações acústicas que pode resultar na subestimação do verdadeiro valor da deformação. (38)

1.6. Monitorização ecocardiográfica da cardiotoxicidade – vantagens e limitações da FEVE e da avaliação da deformação miocárdica

Devido à possibilidade da cardiotoxicidade ocorrer inicialmente sem sintomas, torna-se imprescindível o estudo ecocardiográfico regular da função cardíaca, antes, durante e após o tratamento de quimioterapia. (4) (5)

Classicamente, o estudo da função sistólica global do ventrículo esquerdo neste contexto faz-se pelo cálculo da fracção de encurtamento ou da fracção de ejeção, no entanto estas apresentam diversas limitações. Em primeiro lugar, a função regional não é avaliada. Isto pode ser importante uma vez que a disfunção regional pode preceder a disfunção global. Para além disso, esta avaliação parte de suposições geométricas e é dependente das condições de carga. Tem ainda uma variabilidade significativa inter e intra-observador, estando dependente de condições técnicas nomeadamente de uma boa definição do bordo endocárdico. (6) (7) (32)

Estas limitações tornam-se particularmente importantes no rastreio de disfunção precoce do miocárdio e na avaliação repetida, em que ambas necessitam de uma técnica com elevada sensibilidade e baixa variabilidade inter ou intra-observador.

Diversos estudos comprovam que a sensibilidade da técnica de 2D *speckle tracking* é superior quando comparado com a avaliação clássica da fracção de ejeção.

Mignot et al (41) num estudo com 147 doentes com IC com FEVE \leq 45% concluiu que o SLG é o parâmetro ecocardiográfico com maior valor prognóstico para a mortalidade cardíaca. Na população estudada, a sensibilidade e especificidade foi de respectivamente 73% e 83% em comparação com 73% e 58% da FEVE.

Outros estudos mais recentes foram realizados no contexto de monitorização da cardiotoxicidade por quimioterapia (42) (43); alguns demonstraram um decréscimo do *strain* longitudinal ao fim de 3-6 meses em doentes submetidos a terapêutica com trastuzumab em que a FEVE não sofreu alterações, quer calculada por 2D ou por 3D (42)

Num estudo realizado com adolescentes que realizaram quimioterapia com antraciclina, constatou-se a alteração evidente no SLG antes de existirem alterações na FEVE (44).

1.7. Protocolos de monitorização existentes e terapêutica da cardiotoxicidade

As recomendações actuais para o tratamento da IC recomendam que os doentes assintomáticos submetidos a quimioterapia sem disfunção ventricular esquerda devem ter um controlo rigoroso dos factores de risco, nomeadamente obesidade, hipertensão arterial, diabetes e tabagismo. No caso de doentes assintomáticos com FEVE, o risco de eventos cardiovasculares é acrescido, sendo aconselhado o recurso a ARA II /IECA bem como β - bloqueantes para prevenir sintomas de IC. As *guidelines* da *European Society of Medical Oncology* sugerem, para além da terapêutica acima referida, o uso de enalapril em doentes em que a troponina subiu durante o tratamento de quimioterapia com antraciclina e um ecocardiograma a cada três meses. No caso de não existir análise da troponina, a ESMO sugere que seja realizado um ecocardiograma de três em três meses nos primeiros 12 meses após o término da quimioterapia e depois anualmente. Aqueles que receberam doses cumulativas de antraciclina superiores a 550mg/m^2 , radioterapia, tenham doença cardíaca previamente conhecida ou tenham sido submetidos a terapêutica oncológica com recurso a quimioterapia na primeira infância, devem ter um acompanhamento mais sistemático. (27) (21)

Suter et al propõe que quando a fracção de ejeção estiver moderadamente comprometida (50-40%) ou o doente se encontrar na classe II de NYHA a quimioterapia deve ser suspensa, devendo-se fazer uma reavaliação após 3 semanas e considerar o início de terapêutica para a disfunção ventricular esquerda/ insuficiência cardíaca. A quimioterapia é interrompida e ponderada outra terapêutica alternativa quando a fracção de ejeção se encontra abaixo de 40% ou o doente se encontra em classe III/IV de NYHA (Tabela 3).

	Disfunção Cardíaca			Insuficiência Cardíaca	
	Ligeira FEVE ↓ > 15% FEVE > 50%	Moderada FEVE 50-40%	Grave FEVE < 40%	Ligeira NYHA II	Grave NYHA III-IV
QT com antraciclina	Continuar QT	- Confirmar FEVE após 3 semanas - Suspender QT - Considerar terapêutica para DVE	- Confirmar FEVE após 3 semanas - Parar QT, ponderar alternativas - Tratar DVE	- Confirmar FEVE após 3 semanas - Suspender QT - Tratar IC	- Confirmar FEVE após 3 semanas - Parar QT, ponderar alternativas - Tratar IC
QT sem antraciclina	Continuar QT	- Confirmar FEVE após 3 semanas - Continuar QT - Considerar terapêutica para DVE	- Confirmar FEVE após 3 semanas - Parar QT, ponderar alternativas - Considerar terapêutica DVE	- Confirmar FEVE após 3 semanas - Continuar QT - Tratar IC	- Confirmar FEVE após 3 semanas - Parar QT, ponderar alternativas - Tratar IC

Tabela 3 Suspensão/ interrupção da terapêutica com antraciclina. DVE – Disfunção Ventricular Esquerda, FEVE – Fracção de Ejeção Ventricular Esquerda, IC – Insuficiência Cardíaca, QT – Quimioterapia. Adaptado de (3)

1.8. Biomarcadores - Troponina

Os biomarcadores cardíacos têm demonstrado ser uma importante ferramenta de diagnóstico na monitorização e seguimento da cardiotoxicidade. (45) A troponina é o biomarcador *gold standard* para detecção de lesão do miocárdio por diversas causas, incluindo a quimioterapia. (46)

A evidência de ocorrência de lesão do miocárdio associada ao tratamento com antraciclina foi reforçada pela descoberta da libertação de troponina imediatamente após a administração do agente de quimioterapia, principalmente doxorubicina. (4)

Numa população submetida a elevadas doses de quimioterapia, os doentes com valores mais elevados de troponina I têm uma redução mais acentuada da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo. (47)

Valores positivos de troponina I após um mês da administração de quimioterapia estão relacionados com uma probabilidade de 85% de ocorrência de eventos cardíacos durante o primeiro ano de *follow-up*. (4) (48) A inexistência de subida de troponina I indica, com um valor preditivo negativo de 99%, que os pacientes tenham baixo risco de desenvolver efeitos secundários cardiovasculares pelo menos durante o primeiro ano após a administração de quimioterapia. Contudo existem limitações, nomeadamente o momento exacto para a recolha da análise de troponina. (48) (26) (49)

2. MÉTODOS

2.1. Tipologia de estudo

O presente estudo é observacional, analítico e prospectivo.

2.2. Técnica de amostragem

O tipo de técnica de amostragem é não probabilística e intencional.

2.3. População e amostra

A população em estudo são doentes com neoplasia confirmada histologicamente, que realizaram quimioterapia com antraciclina.

Foram referenciados 51 doentes pelo Serviço de Hemato-Oncologia do Hospital Garcia de Orta, com neoplasia histologicamente confirmada e que iriam iniciar quimioterapia com antraciclina. Foram no entanto excluídos 17 doentes, 16 por má janela acústica e um por falecimento; assim a amostra foi composta por 34 doentes.

2.3.1. Critérios de inclusão

Foi definido como critério de inclusão iniciar pela primeira vez quimioterapia com antraciclina.

2.3.2. Critérios de exclusão

Foram definidos como critérios de exclusão:

1. Fracção de ejeção inicial < 50%;
2. Cardiopatia isquémica;
3. Insuficiência ou estenose valvular pelo menos moderadas;
4. Miocardiopatia dilatada;
5. Fibrilhação auricular;
6. *Pacemaker*.

2.4. Variáveis

As variáveis foram definidas como quantitativas e qualitativas.

Foram definidas as variáveis demográficas e clínicas, presentes na Tabela 4.

VARIÁVEIS	CATEGORIA	ESCALA
Idade	Quantitativa Discreta	Métrica
Peso	Quantitativa Contínua	Métrica
Altura	Quantitativa Contínua	Métrica
Género	Qualitativa nominal	Nominal
IMC	Quantitativa contínua	Métrica
SC	Quantitativa contínua	Métrica
Etnia	Qualitativa nominal	Nominal
Localização da neoplasia	Qualitativa nominal	Nominal
Factores de Risco	Qualitativa nominal	Nominal
Tipo de Antraciclina	Qualitativa nominal	Nominal
Dose de Antraciclina	Quantitativa Contínua	Métrica

Tabela 4 Variáveis demográficas e clínicas. IMC: Índice De Massa Corporal; SC: Superfície Corporal.

Factores de risco cardiovascular: Diabetes; Hipertensão arterial, Tabagismo, Hipercolesterolemia, história familiar precoce de doença cardíaca isquémica.

Em cada momento da realização do ecocardiograma transtorácico, foram avaliadas as variáveis presentes na Tabela 5.

VARIÁVEIS	CATEGORIA	ESCALA
DDVE e DSVE	Quantitativa Contínua	Métrica
SIV e PP	Quantitativa Contínua	Métrica
AE	Quantitativa Contínua	Métrica
F. ENC	Quantitativa Contínua	Métrica
FEVE - <i>Simpson</i>	Quantitativa Contínua	Métrica
AAE	Quantitativa Contínua	Métrica
<i>Wall Motion Score Index</i>	Quantitativa Contínua	Métrica
VTI CSVE	Quantitativa Contínua	Métrica
Onda E, A, Tempo de desaceleração, E/A	Quantitativa Contínua	Métrica
E', A' S', E/E' (septal e lateral, anel tricúspide)	Quantitativa Contínua	Métrica
<i>Strain</i> global – longitudinal, e circunferencial	Quantitativa Contínua	Métrica

Strain Regional Longitudinal	Quantitativa Contínua	Métrica
TAPSE	Quantitativa Contínua	Métrica
PSAP	Quantitativa Contínua	Métrica
Tempo aceleração CSVD	Quantitativa Contínua	Métrica
AAD	Quantitativa Contínua	Métrica
E', A' S'	Quantitativa Contínua	Métrica

Tabela 5 Variáveis ecocardiográficas bidimensionais, Doppler e *Strain 2D- Speckle Tracking*. DDVE – Diâmetro Telediastólico do Ventrículo Esquerdo, DSVE – Diâmetro Telesistólico do Ventrículo Esquerdo, SIV – Septo Interventricular, PP- Parede Posterior, AE – Diâmetro Telediastólico da Aurícula Esquerda, F.ENC – Fracção de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo, FEVE – Fracção de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, AAE – Área Telediastólica da Aurícula Esquerda, CSVE – Tracto de Saída do Ventrículo Direito, TAPSE - Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide, PSAP – Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar, CSVD – Câmara De Saída do Ventrículo Direito, AAD – Área Telediastólica da Aurícula Direita

2.5. Local e período para recolha de dados

O presente estudo foi realizado no Laboratório de ecocardiografia do Serviço de Cardiologia do Hospital Garcia de Orta. Decorreu entre Maio de 2012 e Outubro de 2013.

2.6. Considerações éticas e legais

O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos doentes ou seu representante legal, antes da realização do exame ecocardiográfico transtorácico.

O anonimato dos dados dos doentes foi garantido por todos os elementos que participaram no projecto.

2.7. Métodos, instrumentos e procedimentos de recolha de dados

Foi realizado a cada doente, um ecocardiograma transtorácico, em decúbito lateral esquerdo, antes do primeiro ciclo de quimioterapia, depois do primeiro ciclo, depois do terceiro ciclo e no final da quimioterapia.

Para esse efeito foi utilizado um Ecocardiógrafo *Philips IE33® xMATRIX* e uma sonda X5-1 (*Amsterdam, Netherlands*).

A fracção de ejeção foi calculada em apical 4 câmaras pelo método de *Simpson*.

Para a análise em modo M foi feita a aquisição do paraesternal eixo longo médio do VE para os parâmetros: diâmetro telediastólico, diâmetro telesistólico, espessura do

septo interventricular, espessura da parede posterior, fracção de encurtamento; foi realizado em apical 4C modo M do anel tricúspide para a obtenção da TAPSE.

O Doppler pulsado foi efectuado em apical 4 câmaras para obter fluxo transmitral (Onda E, A e Tempo de desaceleração, razão E/A), em apical de 5 câmaras para obter VTI CSVE, e parasternal ao nível dos grandes vasos para obter o tempo de aceleração do fluxo no CSVD.

O Doppler tecidual foi realizado posicionando a amostra no anel mitral (lateral e septal) e no anel tricúspide (lateral) em apical 4 câmaras para obtenção das ondas E', A', S'.

A aquisição dos *cineloops* para análise de *strain* circunferencial foram obtidos em paraesternal eixo curto ao nível da válvula mitral, dos músculos papilares e do ápex; para o *strain* longitudinal foram adquiridos planos de 4, 3 e 2 câmaras. Todos os *loops* foram adquiridos com a *frame rate* entre 60-70fps.

A posteriori e *off-line*, com recurso à *workstation Philips QLab*[®] (Amsterdam, Netherlands), foi feita a análise de *Strain 2D -speckle tracking*.

O peso e a altura dos doentes foi registada e foi feito o cálculo da superfície corporal e do índice de massa corporal.

A dose cumulativa foi registada no final da quimioterapia.

Todos os 34 doentes realizaram um ecocardiograma antes da realização da quimioterapia com antraciclina (doxorubicina ou epirubicina), uma semana após o primeiro ciclo, uma semana após o terceiro ciclo; apenas 29 doentes realizaram o ecocardiograma uma semana após o último ciclo, uma vez que a quimioterapia foi interrompida em 5 doentes antes do sexto ciclo de QT.

2.8. Métodos de análise de dados e tratamento estatístico.

As variáveis contínuas são expressas em médias e desvio-padrão e as variáveis qualitativas em frequência/percentagem.

Para comparação entre variáveis contínuas ao longo dos diferentes momentos da quimioterapia na mesma amostra, foi utilizado o teste de ANOVA para amostras emparelhadas, com análise *post-hoc* com teste de *Bonferroni*.

Para comparação entre variáveis qualitativas foi utilizado o teste de *Fisher* ou teste de *Chi-quadrado* conforme apropriado e para comparação entre dois grupos independentes o teste *T de Student*.

Quando indicado, os equivalentes não-paramétricos destes testes estatísticos foram utilizados.

Foi ainda realizada uma análise *ROC curve* para a associação entre os vários parâmetros de deformação do miocárdio e a queda da fracção de ejeção.

Para o tratamento estatístico dos dados recorreu-se ao programa SPSS[®] versão 22.

3. RESULTADOS

3.1. Caracterização da amostra

Foram seleccionados 34 doentes para o estudo, com idade média 50.38 ± 12.50 , sendo 25 doentes do sexo feminino (74%).

As características demográficas e clínicas dos doentes são apresentadas na Tabela 6.

	N=34
Idade (anos)	50.38 ± 12.5
Sexo	
Masculino	9 (26%)
Feminino	25 (74%)
Peso (Kg)	67.82 ± 10.49
Altura (m)	164.68 ± 8.18
SC (m ²)	1.74 ± 0.16
IMC (Kg/m ²)	24.99 ± 3.51
Hipertensão Arterial	10 (29,4%)
Diabetes	0 (0%)
Hipercolesterolemia	7 (20.6%)
Fumadores	1 (2.9%)
História familiar de doença cardíaca	3 (8,8%)
Tipo de cancro	
Cancro gástrico	3 (8.8%)
Cancro da mama	21 (61.8%)
Linfoma	10 (29.4%)
Dose Antraciclina	
Doxorrubicina	
Número de doentes	15
Dose máxima mg/m ²	421.05
Dose média mg/m ²	285.7 ± 76.3
Epirubicina	
Número de doentes	19
Dose máxima mg/m ²	1380
Dose média mg/m ²	377.4 ± 262.7

Tabela 6 Características demográficas e clínicas da amostra. SC- Superfície Corporal, IMC – Índice De Massa Corporal

Foi possível realizar a análise de todos os parâmetros presentes nas Tabelas 6 , 7 e 8 incluindo a fracção de ejeção e a aquisição dos planos ecocardiográficos para a análise da deformação do miocárdio em todos os doentes.

	N=34	
Ao (mm)	28.91±	4.58
AE (mm)	38.74±	7.48
F. ENC (%)	40.81±	6.44
FEVE (%)	66.38±	3.99
AAE (cm ²)	17.63±	4.14
AAD (cm ²)	14.16±	2.55
WMSI	1.00±	0.000
VTI CSVE (cm)	18.90±	2.73
Velocidade máxima válvula aórtica	1.27±	0.257
Onda E (cm/s)	0.69±	0.15
Onda A (cm/s)	0.71±	0.15
Ratio E/A	1.01±	0.41
Tempo de desaceleração da onda E (ms)	153.24±	46.33
Onda S' lateral (cm/s)	9.51±	2.37
Onda E' lateral (cm/s)	11.20±	3.30
Onda A' lateral (cm/s)	10.63±	2.88
Ratio E/E' lateral	6.68±	2.11
Onda S' septal (cm/s)	7.57±	1.42
Onda E' septal (cm/s)	8.40±	2.81
Onda A' septal (cm/s)	9.54±	2.17
Ratio E/E' septal	8.60±	2.28
TAPSE (mm)	23.12±	3.20
Tempo de aceleração do fluxo no CSVD (ms)	144.21±	23.90
VTI CSVD (cm)	14.99±	1.52
Pressão na Aurícula Direita (mmHg)	10.00±	5.00
Gradiente VD/AD (mmHg)	16.40±	13.61
Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar (mmHg)	12.67±	18.75
Onda S' anel tricúspide	13.19±	2.59
Onda E' anel tricúspide	10.74±	2.51
Onda A' anel tricúspide	15.01±	3.72

Tabela 7 Parâmetros ecocardiográficos Doppler, Bidimensional e Modo M. Ao – Diâmetro Telesistólico da Raiz da Aorta, AE – Diâmetro Telediastólico da Aurícula Esquerda, F. ENC – Fração de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo, FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, AAE – Área Telediastólica da Aurícula Esquerda, AAD – Área Telediastólica da Aurícula Direita, WMSI – Wall Motion Score Index, CSVE – Câmara de Saída do Ventrículo Esquerdo, TAPSE - Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide, CSVD – Câmara de Saída do Ventrículo Direito, Gradiente VD/AD – Gradiente de Pressão entre o Ventrículo Direito e a Aurícula Direita.

	N=34	
Septo Anterior Basal (SAB)	-24.94±	8.04
Septo inferior Basal (SIB)	-20.26±	6.67
Parede Inferior Basal (IB)	-20.74±	7.09
Parede Posterior Basal (PB)	-22.32±	6.39
Parede Lateral Basal (LB)	-24.35±	6.98
Parede Anterior Basal (AB)	-25.91±	8.79
Septo Anterior Médio (SAM)	-24.41±	9.41
Septo inferior Médio (SIM)	-23.62±	8.03
Parede Inferior Médio (IM)	-26.71±	7.12
Parede Posterior Médio (PM)	-27.12±	8.10
Parede Lateral Médio (LM)	-27.76±	9.68
Parede Anterior Médio (AM)	-20.65±	7.13
Septo Apical (SAp)	-23.47±	7.08
Parede Lateral Apical (LAp)	-23.03±	5.95
Parede Inferior Apical (IAp)	-26.21±	7.71
Parede Anterior apical (AAp)	-20.76±	7.17
Apéx	-22.65±	4.86
AP2 (Apical duas câmaras)	-21.15±	4.45
AP4 (Apical quatro câmaras)	-21.38±	3.18
AP3 (Apical três câmaras)	-23.09±	4.03
SLG (<i>Strain</i> Global Longitudinal)	-21.79±	2.75
SAXM (Eixo curto médio)	-27.76±	5.82
SAXA (Eixo curto apical)	-30.68±	6.75
SAXB (Eixo curto basal)	-26.09±	6.43
SCG (<i>Strain</i> Global Circunferencial)	-28.21±	4.23

Tabela 8 Parâmetros ecocardiográficos *Strain* 2D-*speckle tracking*

3.2. Sintomas e ecocardiografia convencional

Todos os doentes estavam em classe I do NYHA, e nenhum dos doentes teve qualquer sintomatologia associada a insuficiência cardíaca durante o *follow-up*, ocorrendo apenas em um doente extrassístolia ventricular frequente após a administração de QT.

Não houve diferença significativa nas dimensões do ventrículo esquerdo após o fim da QT .

Foi observada uma redução significativa na FEVE (Figura 4) quando comparada com os valores iniciais. Todos os doentes apresentaram uma FEVE superior a 55% no final da QT. Cinco doentes (14.7%) tiveram uma redução da FEVE superior ou igual a 10% no final da QT; em média a queda foi de $6.6 \pm 4.1\%$. Em T1 houve um (2.9%) doente com uma redução da FEVE superior ou igual a 10% (em média a queda foi de $2.6 \pm 3.2\%$); em T2 houve três (8.8%) doentes com uma redução da FEVE superior ou igual a 10% (em média a queda foi de $4.3 \pm 3.4\%$).

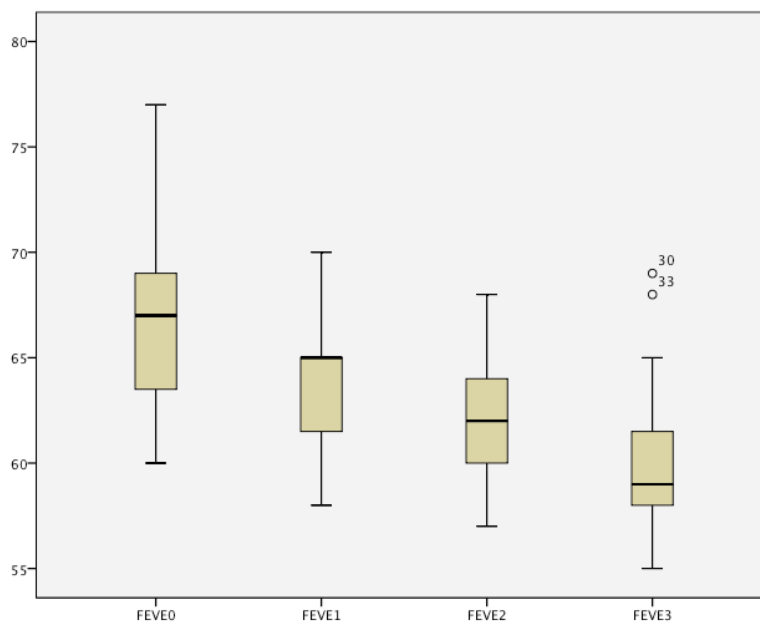


Figura 4 Decréscimo significativo da FEVE desde a avaliação inicial até ao final do último ciclo de quimioterapia (FEVE 3)

Para além de FEVE, a variação de outros parâmetros ecocardiográficos encontra-se descrita na Tabela 9. A razão E/E' lateral apresentou um aumento significativo ($p=0.046$) e a razão E/E' septal apresenta uma tendência para aumentar ($p=0.099$).

	N=29				
	T0	T1	T2	T3	P. Value
F. ENC. (%)	40.91±6.67	40.22±6.47	41.88±7.24	40.48±4.86	0.657
FEVE (%)	66.57±4.03	63.89±3.22	62.25±2.82	59.96±3.50	<0.0005
Razão E/A	1.06±0.42	1.08±0.34	1.09±0.44	1.08±0.32	0.962
Razão E/E' lateral	6.59±2.15	6.59±2.06	6.97±2.03	7.60±2.34	0.046
Razão E/E' septal	8.36±2.15	8.25±2.49	8.76±2.55	9.27±3.11	0.099
Tempo de desaceleração onda E (ms)	154.64±41.54	149.64±44.16	146.04±44.81	152.75±39.17	0.851
Onda S' lateral (cm/s)	9.47±2.39	10.13±3.14	9.73±2.99	9.36±2.60	0.361
Onda S' septal (cm/s)	7.67±1.28	7.25±1.12	7.71±2.38	7.22±1.09	0.376
TAPSE (mm)	23.48±3.29	23.48±3.98	22.69±3.76	22.48±3.44	0.305
Onda S' Anel tric. (cm/s)	13.17±2.68	13.69±3.09	14.32±3.25	14.08±2.11	0.221

Tabela 9 Parâmetros de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e função sistólica do ventrículo direito. F. ENC – Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, TAPSE - Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide, Onda S' Anel tric. – Onda S' anel tricúspide.

3.3. Estudo da deformação miocárdica

O SLG teve uma redução significativa ao longo da quimioterapia, como se pode observar na Tabela 10 e Figura 5. Observou-se uma diminuição significativa no SLG imediatamente após o primeiro ciclo de QT ($p < 0.0005$), e subsequentemente após cada avaliação ($p < 0.0005$) excepto entre T1 e T2 ($p = 1.0$). Em T3, o SLG foi superior a -19% em 26 doentes (76%) e superior a -15% em 2 doentes (6%).

					N=34	N=29
	T0	T1	T2	T3	<i>p. value</i> T0 vs T1	<i>p. value</i>
SLG	-21.97±2.60	-20.00±2.87	-19.48±2.36	-17.31±1.87	<0.0005	<.0005
Apical 4 câmaras	-21.41±3.12	-20.07±3.14	-19.59±3.22	-17.79±2.46		<.0005
Apical 3 câmaras	-23.31±3.54	-20.59±4.13	-19.34±3.65	-17.45±2.84		<.0005
Apical 2 câmaras	-21.54±4.72	-19.25±2.96	-19.46±3.74	-17.14±2.20		<.0005
SCG	-28.34±3.85	-24.66±4.07	-23.55±4.11	-21.86±4.45	0.003	<.0005
Eixo curto apical	-25.83±5.16	-22.55±3.93	-21.38±4.40	-19.69±3.35		<.0005
Eixo curto médio	28.07±5.88	25.28±4.81	-23.45±4.09	-22.66±5.21		<.0005
Eixo curto apical	-31.07±7.11	-26.90±8.12	-27.28±7.26	-23.83±7.37		0.003

Tabela 10 Parâmetros de strain 2D-speckle tracking – SLG – Strain Longitudinal Global, SCG – Strain Circunferencial Global

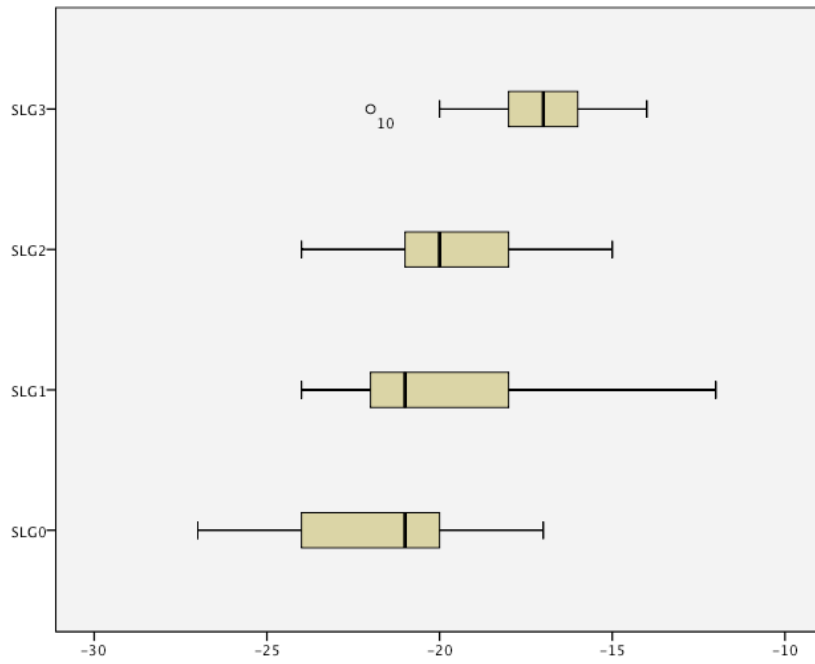


Figura 5 Variação do Strain Longitudinal Global (SLG) ao longo da quimioterapia, verificando-se uma redução progressiva, que é significativa logo após o primeiro ciclo.

O SCG apresentou também um decréscimo significativo como se pode observar na Tabela 10 e na Figura 6.

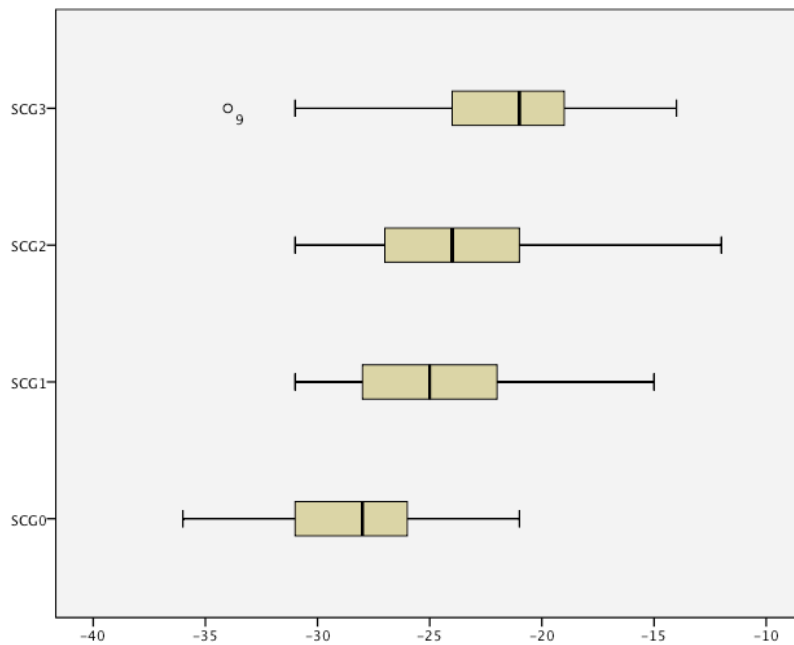


Figura 6 Variação do Strain Circunferencial Longitudinal (SCG) ao longo da quimioterapia, verificando-se uma redução progressiva, que é significativa logo após o primeiro ciclo.

Na avaliação do SCG observa-se um decréscimo significativo que ocorre apenas após o primeiro ciclo de QT ($p=0.003$), de T1 para T2 e de T2 para T3 a redução não é estatisticamente significativa.

Na análise regional do *strain* longitudinal (Tabela 11) verificou-se uma redução significativa no segmento basal da parede inferior, segmento basal da parede anterior, segmento médio da parede inferior, segmento apical da parede lateral, segmento apical da parede inferior, segmento apical da parede anterior; verificou-se uma redução mais significativa no apêx.

	N=29								
	T0		T1		T2		T3		p. value
SAB	-24.94±	8.04	-21.24±	8.28	-21.29±	11.09	-20.31±	7.97	0.224
SIB	-20.26±	6.67	-18.59±	6.73	-17.59±	7.82	-16.41±	6.17	0.236
IB	-20.74±	7.09	-19.94±	5.82	-20.06±	7.45	-15.66±	5.17	0.041
PB	-22.32±	6.40	-22.29±	7.42	-22.00±	7.94	-20.62±	7.43	0.863
LB	-24.35±	6.98	-23.59±	7.58	-23.76±	8.59	-21.28±	6.02	0.345
AB	-25.91±	8.79	-23.39±	11.16	-24.00±	8.05	-20.03±	6.84	0.007
SAM	-24.41±	9.41	-21.38±	9.23	-21.24±	8.53	-20.93±	7.55	0.359
SIM	-23.62±	8.03	-25.94±	7.34	-22.41±	6.96	-22.52±	5.90	0.266
IM	-26.71±	7.12	-25.06±	8.40	-22.65±	7.07	-23.52±	6.72	0.031
PM	-27.12±	8.10	-23.56±	6.92	-22.41±	6.61	-26.72±	11.34	0.578
LM	-27.76±	9.68	-23.32±	11.41	-21.68±	10.65	-22.10±	6.28	0.136
AM	-20.65±	7.13	-21.12±	9.05	-20.26±	7.98	-18.28±	7.81	0.615
SAP	-23.47±	7.08	-23.03±	6.54	-22.03±	5.69	-19.93±	6.43	0.751
LAP	-23.03±	5.95	-21.12±	6.24	-20.09±	4.51	-17.66±	5.75	0.014
IAP	-26.21±	7.71	-22.32±	7.04	-22.15±	5.37	-19.55±	4.84	0.007
AAp	-20.76±	7.17	-18.85±	6.78	-17.62±	5.85	-15.28±	4.17	0.023
Apêx	-22.65±	4.85	-20.59±	4.93	-19.56±	3.49	-17.17±	2.75	<0.0005

Tabela 11 Parâmetros de *strain* 2D-speckle tracking regional longitudinal.

As doses máximas e médias das antraciclinas administradas encontram-se descritas na Tabela 6. Não se verificou qualquer associação significativa entre a dose ou o tipo de antraciclina administrada e os achados de *strain* global longitudinal ou circunferencial, função diastólica ou fracção de ejeção.

Quando analisada a redução relativa, ao longo da QT, dos três parâmetros de função sistólica que apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa, verifica-se que o decréscimo é significativamente mais acentuado para o SLG e SCG, quando comparados com a FEVE (Tabela 12 e Figura 7). Esta redução mais acentuada

constata-se logo após o primeiro ciclo de QT, altura em que apenas 1/10 dos doentes apresentam uma diferença percentual da FEVE >10%, enquanto que metade tem já uma redução > 10% do SCG. No final da QT, a grande maioria dos doentes (83%) têm uma redução do SLG > 10%, enquanto que apenas cerca de 1/3 apresenta uma redução relativa da FEVE da mesma ordem de grandeza.

N=29						
	T1		T2		T3	
	% Δ	% $\Delta > 10\%$	% Δ	% $\Delta > 10\%$	% Δ	% $\Delta > 10\%$
FEVE	3.7 \pm 4.7%	4(11.8%)	6.3 \pm 4.9%	8(23.5%)	9.7 \pm 5.4%	12 (35.3%)
SLG	7.5 \pm 10.10%	14 (41.2%)	11.5 \pm 9.5%	17(50%)	20 \pm 10.3%	28 (82.4%)
SCG	9.7 \pm 19.0%	17 (50%)	17.1 \pm 18.0%	24 (70.7%)	22 \pm 13.8%	23 (67.6%)

Tabela 12 Percentagem de variação (% Δ) da FEVE, SLG, SCG. Percentagem de indivíduos cuja variação foi superior a 10% (% $\Delta > 10\%$). FEVE – Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo, SLG – *Strain* Longitudinal Global, SCG – *Strain* Circunferencial Global.

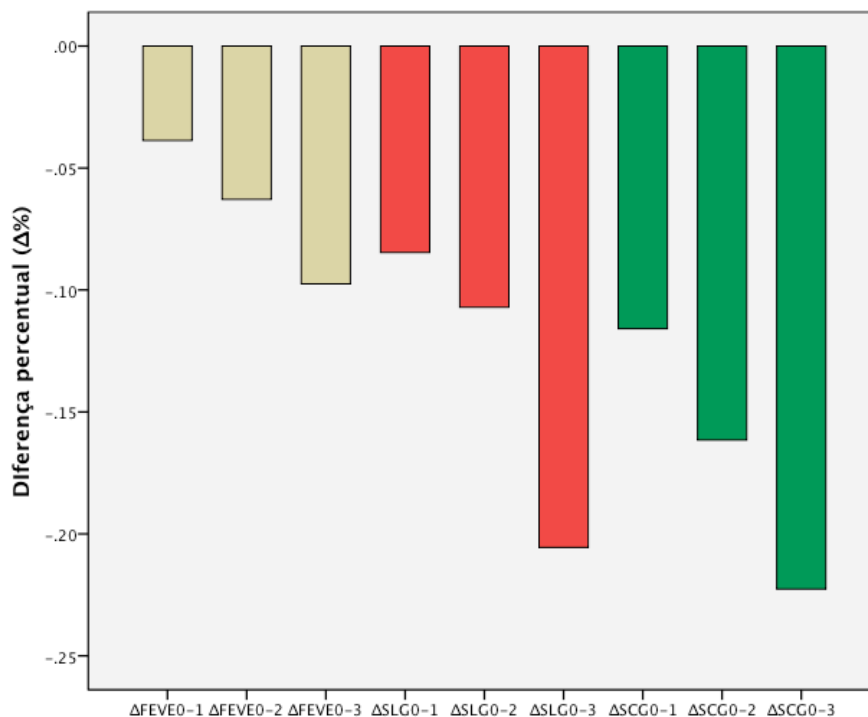


Figura 7 Comparação entre a redução da FEVE (amarelo), do SLG (encarnado) e do SCG (verde), ao longo da quimioterapia (T1, T2 e T3). Verifica-se que o decréscimo é significativamente mais acentuado para o SLG e SCG, quando comparados com a FEVE. Esta redução mais acentuada constata-se logo após o primeiro ciclo de QT.

3.4. Análise de curva ROC

Um SLG em T2 > -17.5% teve uma sensibilidade de 80% e especificidade de 83% para prever uma diminuição > 10% da FEVE entre T0 e T3, com uma AUC (*area under the curve*) de 0.80, $p=0.034$ (Figura 8). Nenhum outro valor absoluto ou redução relativa de *strain* teve a capacidade de prever uma redução > 10% da FEVE.

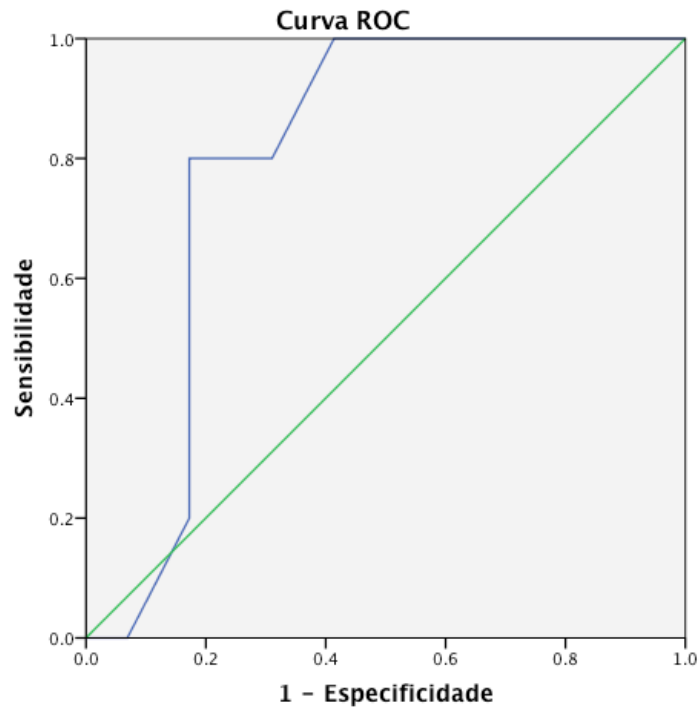


Figura 8 ROC curve analysis. Um SLG em T2 <-17.5% tem uma sensibilidade de 80% e especificidade de 83% para prever uma diminuição > 10% da FE entre T0 e T3, com uma AUC (*area under the curve*) de 0.80.

4. DISCUSSÃO

Efectuámos um estudo prospectivo de uma coorte de 34 doentes que realizaram quimioterapia com antraciclina. O estudo ecocardiográfico foi realizado uma semana antes do início da quimioterapia, uma semana depois do primeiro ciclo, uma semana depois do terceiro ciclo e uma semana após o último ciclo. O trabalho demonstra que a avaliação por *2D-speckle tracking* é mais sensível e precoce, quando comparado com a avaliação ecocardiográfica convencional, nomeadamente FEVE e parâmetros de função diastólica.

Este é o primeiro estudo que analisa a deformação miocárdica logo após o primeiro ciclo de quimioterapia e em fases intermédias da administração da terapêutica oncológica. Historicamente e na maioria dos estudos ecocardiográficos publicados, o único parâmetro avaliado foi a fracção de ejeção (50), (28), (51). Com o aparecimento das técnicas de Doppler tecidual e mais tarde de *speckle tracking* a função diastólica e parâmetros de deformação do miocárdio começaram a ser testados como métodos mais sensíveis na monitorização da cardiotoxicidade secundária a quimioterapia. No entanto, estes parâmetros foram maioritariamente avaliados apenas após o término da quimioterapia (29) (52) (42).

4.1. Função diastólica

Relativamente aos parâmetros de Doppler tecidual de função diastólica do ventrículo esquerdo, apenas se verificaram alterações significativas na razão E/E' lateral que apresentou um aumento significativo ($p=0.046$) e na razão E/E' septal que apresentou uma tendência para aumentar ($p=0.099$). Este achado difere do que foi reportado por *Lotrionte M et al* (29) num estudo efectuado a 39 doentes com avaliação dos parâmetros bidimensionais, função diastólica por Doppler tecidual e por Doppler convencional, onde se verificaram mais alterações significativas nos parâmetros de Doppler tecidual nomeadamente na onda E' lateral e septal e na onda E do Doppler pulsado transmitral.

Ho et al (53) num estudo com 70 doentes com cancro da mama submetidos a antraciclina com ($n=19$) ou sem ($n=15$) recurso a trastuzumab e comparativamente com um grupo controlo, concluiu que a fracção de ejeção não reduziu

significativamente, mas por sua vez existiram diferenças nos parâmetros de função diastólica como a redução da razão E/A e da onda E'.

Nos nossos doentes, em todos os outros parâmetros diastólicos analisados não se constatarem alterações significativas.

4.2. Função sistólica – Doppler tecidual

A avaliação da onda s' do Doppler tecidual pode ser considerado um parâmetro de deformação longitudinal, porém a sua dependência do ângulo compromete a sua reprodutibilidade, bem como a variabilidade com o aumento da idade.(1), (35) No nosso estudo não se observaram alterações estatísticas significativas, contrariamente ao estudo de *Fallah-Rad et al* (54) que observou uma diminuição significativa 3 meses após o início de quimioterapia. Em *Ho et al* (53) houve uma redução significativa da onda s' não acompanhada de decréscimo na FEVE.

4.3. Função sistólica – Strain e fracção de ejeção

Verificou-se uma redução significativa do **SLG** ao longo da QT ($p < 0.0005$) sendo que na avaliação basal era de $-22.0 \pm 2.6\%$ e no final da quimioterapia era de $-17.3 \pm 1.9\%$. Diversos estudos apontam para o mesmo achado. *Poterucha et al* (44) avaliou as alterações do SLG após 4 meses do início de QT e após 8 meses, sendo que as alterações são significativas para a primeira avaliação. No estudo de *Jurcut et al* (43) também se conclui que existem alterações após três ciclos de quimioterapia. Em *Stoodley et al* (52) a avaliação ecocardiográfica é realizada uma semana antes do início da QT e uma semana após o final, existindo um decréscimo significativo do SLG.

Sawaya et al (55) reportou achados obtidos num estudo a doentes submetidos a quimioterapia com antraciclina e trastuzumab, concluindo que a fracção de ejeção, parâmetros de função diastólica e NT-proBNP não são preditores de cardiotoxicidade, contrariamente ao SLG e troponina; neste estudo sugere-se que estes dois parâmetros são úteis para encaminhar doentes submetidos a quimioterapia que possam beneficiar de terapêuticas alternativas, podendo diminuir a incidência da cardiotoxicidade associada uma maior morbidade e mortalidade.

Na avaliação do SCL e SCG, observámos que existe uma redução estatisticamente significativa logo após o primeiro ciclo de QT. *Jurcut et al* (43) num estudo que envolveu 16 doentes com cancro da mama em que são efectuadas avaliações ecocardiográficas em três momentos (basal, pós terceiro ciclo e pós termino da QT) reportou igualmente que existem alterações precoces no SLG.

Quanto à variação da fracção de encurtamento, demonstrou não ter significado estatístico no nosso estudo; isto vai de encontro ao estudo realizado por *Cheung et al* (56) em que é feita uma avaliação ecocardiográfica, um ano depois da administração de quimioterapia com antraciclina, a crianças com leucemia linfoblástica, que tinham fracção de encurtamento normal comparativamente com um grupo controlo mas com reduções significativas no SLG e no SCG, sendo possível afirmar que pode existir alterações na deformação do miocárdio mesmo que a fracção de encurtamento esteja preservada.

Em *Stoodley et al* (52) o **SCG** não sofreu qualquer alteração, sendo o valor inicial idêntico ao valor obtido após a QT, contrariamente ao nosso estudo em que SCG apresentou um decréscimo significativo, sendo que na avaliação inicial o SCG era de $-28.3 \pm 3.9\%$ e no final da QT era de $-21.9 \pm 4.5\%$.

Tsai et al (57), estudou 47 doentes com linfoma de Hodgkin 20 anos após radioterapia com (n=27) ou sem (n= 20) recurso a quimioterapia com antracilinas e comparativamente a um grupo controlo de 20 pessoas saudáveis. Concluiu que a fracção de ejeção não difere entre os grupos submetidos a tratamento mas é reduzida comparativamente aos controlos. O SLG reduziu nos doentes submetidos a quimioterapia com antraciclina e radioterapia comparativamente com o grupo que recebeu radioterapia isolada ou combinada com outros fármacos. O SCG também se encontrava reduzido em ambos os grupos sob tratamento.

Na **análise regional do SL** verificámos que existe uma redução significativa nos segmentos basais das paredes inferior e anterior, segmento médio da parede inferior, nos segmentos apicais das paredes lateral, inferior e anterior e no apéx, tendo sido neste segmento que a redução foi mais significativa. Comparando os nossos resultados com os de *Stoodley et al* (52), pode-se verificar que existe alguma discrepância, nomeadamente no apéx, que neste estudo não teve qualquer significado

estatístico, sendo que todos os outros segmentos tiveram uma redução significativa na análise regional do SL.

Observámos uma redução significativa na **FEVE** que na avaliação basal era $66.6 \pm 4.0\%$ e na avaliação final passou a ser de $60.0 \pm 3.5\%$ ($p < 0.0005$), porém todos os doentes apresentaram uma FEVE superior a 55% no final da QT e apenas 5 doentes (15%) tiveram uma redução \geq a 10%. Em *Stoodley et al* (52) não se observou no final da quimioterapia em nenhum dos participantes uma redução da FEVE superior a 10%. No estudo realizado por *Jurcut et al* (43) não se verificaram alterações na FEVE. De uma forma semelhante, *Hare et al* (42) avaliou a fracção de ejeção pelo método de *Simpson* bidimensional e por 3D em doentes submetidos a terapêutica com trastuzumab, concluindo que não existiram alterações significativas para nenhuma das técnicas de avaliação da função sistólica e todos os doentes excepto um concluíram o tratamento com uma fracção de ejeção superior a 55%.

Verificámos que o **decréscimo é significativamente mais acentuado para o SLG e SCG**, quando comparados com a FEVE logo após o primeiro ciclo de QT, altura em que apenas 1/10 dos doentes apresentam uma diferença percentual da FEVE $> 10\%$, enquanto que metade tem já uma redução $> 10\%$ do SCG. No final da QT, a grande maioria dos doentes (83%) têm uma redução do SLG $> 10\%$, enquanto que apenas cerca de 1/3 apresenta uma redução relativa da FE semelhante.

Em T3, o SLG foi superior a -19% em 26 doentes (76%) e superior a -15% em 2 doentes (6%), ou seja mais de metade dos doentes apresentaram em T3 um valor de SLG considerado recentemente preditor de evolução para insuficiência cardíaca a longo prazo segundo *Sawaya et al* (58). Nesse estudo, foram estudadas 82 mulheres com cancro da mama submetidas a quimioterapia com antraciclina, seguida de taxanos e trastuzumab, a avaliação ecocardiográfica (*strain* longitudinal, circunferencial e radial e fracção de ejeção) e enzimática (troponina de alta sensibilidade, NTproBNP) foi realizada a cada três meses num total de 15 meses de seguimento. Neste estudo todos os doentes com *strain* $< -19\%$ desenvolveram sintomas de insuficiência cardíaca a longo prazo.

Não houve significância estatística entre a **dose ou o tipo de antraciclina** administrada e os achados de SLG ou SCG, função diastólica ou FEVE, tal como reporta também *Stoodlye et al* (52).

Constatando a maior precocidade da redução dos parâmetros de deformação miocárdica quando comparados com a FEVE, colocámos a hipótese adicional de que os valores absolutos ou reduções relativas de SLG ou SCG, avaliados logo após o primeiro ciclo (T1) ou a meio da QT (T2) poderiam prever cardiotoxicidade (definida como uma redução absoluta da FEVE >10%) no final da quimioterapia (T3). Para testar esta hipótese, realizámos uma **análise ROC (receiver operating characteristics) curve**. Um SLG em T2 <-17.5% teve uma sensibilidade de 80% e especificidade de 83% para prever uma diminuição >10% da FEVE entre T0 e T3. *Negishi et al*, (59) constatou que uma redução de 11% no SLG foi o preditor mais forte de cardiotoxicidade utilizando uma definição semelhante, com uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 94%. No nosso estudo, nenhum outro valor absoluto ou redução relativa de *strain* teve a capacidade de prever uma redução > 10% da FEVE.

4.4. Função sistólica do ventrículo direito

Nos nossos doentes não existiram diferenças significativas entre o início e final da QT para parâmetros de função sistólica do ventrículo direito nomeadamente a TAPSE e onda S' do anel tricúspide. Em *Tanindi A et al* (60) ocorreu um decréscimo sub-clínico da função sistólica, embora os valores se mantivessem dentro dos parâmetros da normalidade.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1. Implicações clínicas e conclusões

Diversos métodos têm sido descritos, em várias publicações, de forma a garantir a monitorização da cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina.

A avaliação da FEVE pelo método de *Simpson* biplano isoladamente demonstrou não ser precisa e precoce o suficiente para prever os efeitos cardiotoxícos. A FEVE 3D consegue valores mais precisos (e aproximados dos valores de RMC, que continua a ser o método *gold standard* para a avaliação de volumes), mas por sua vez não ultrapassa o facto de ser um marcador de prognóstico tardio e pouco sensível de cardiotoxicidade, para além de não ser imune a outras limitações como a dependência de carga.

De forma a que o prognóstico cardiovascular de doentes oncológicos submetidos a fármacos causadores de cardiotoxicidade possa ser melhorado, é importante apostar em métodos que possam prever precocemente a cardiotoxicidade - este alerta, ao permitir suspender ou mudar de terapêutica (ou iniciar fármacos cardio-protectores), pode potencialmente evitar o desenvolvimento de miocardiopatia dilatada irreversível a longo prazo.

O SLG por *2D-speckle tracking* consegue mais cedo informação de elevado valor prognóstico, especialmente em doentes com uma FEVE dentro dos valores normais, tendo sido demonstrado ser um método mais precocemente sensível e específico.

Talvez ainda seja demasiado cedo para impor um algoritmo de diagnóstico para detecção de cardiotoxicidade. Pode-se no entanto sugerir que no futuro a sua monitorização incluirá provavelmente a análise de biomarcadores (por exemplo troponina I) como parâmetros para detecção de lesão do miocárdio e o SLG como parâmetro para avaliação da função sistólica global e regional.

Adicionalmente tem-se assistido à introdução de novos fármacos e esta monitorização deveria fazer parte integrante, como uma nova ferramenta, dos respectivos ensaios.

É imperativo actuar nos dois campos (cardio-oncologia), pois só assim se consegue um maior sucesso do tratamento oncológico prevenindo danos cardíacos a curto e

longo prazo.

5.2. Limitações

A amostra conseguida é de reduzidas dimensões. Isto deveu-se principalmente ao facto de ser um estudo com recrutamento prospectivo de doentes e à janela acústica não ter permitido o estudo da deformação do miocárdio em um terço dos doentes referenciados.

5.3. Estudos futuros

De futuro seria importante um estudo da mesma natureza, prospectivo e com uma amostra e seguimento maiores. A monitorização cardíaca poderia ser continuada após o final da quimioterapia com antraciclina, acompanhando o período em que são administrados fármacos como os taxanos e trastuzumab, devendo durante esse período ser de 6 em 6 meses. Após o final do tratamento a monitorização deveria ser alargada até aos 5 anos.

A avaliação da deformação do miocárdio, pela sua reprodutibilidade, poderá ser também utilizada em ensaios clínicos que avaliem o benefício de fármacos cardioprotectores na prevenção da cardiotoxicidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct;17(10):1021-9.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374-403.
3. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34(15):1102-11.
4. 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 Heart Fail.* 2011 Jan;13(1):1-10.
5. 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 Jan 19;55(3):213-20.
6. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 8;61(1):77-84.
7. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D'Hooge J, Bijmens B, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Dec;20(12):1351-8.
8. Arola OJ, Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, Parvinen M, Voipio-Pulkki LM. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. *Cancer Res.* 2000 Apr 1;60(7):1789-92.
9. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, Group EGW. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v277-82.
10. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 16;53(24):2231-47.

11. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 18;60(24):2504-12.
12. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *Breast*. 2012 Apr;21(2):142-9.
13. Jain KK, Casper ES, Geller NL, Hakes TB, Kaufman RJ, Currie V, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1985 Jun;3(6):818-26.
14. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3808-15.
15. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1154-6.
16. 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 Jun 29;109(25):3122-31.
17. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003 Jun 1;97(11):2869-79.
18. Steinherz LJ. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*. 1997 May 15;126(10):827; author reply -8.
19. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991 Sep 25;266(12):1672-7.
20. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 1;19(7):1926-34.
21. Khawaja MZ, Cafferkey C, Rajani R, Redwood S, Cunningham D. Cardiac complications and manifestations of chemotherapy for cancer. *Heart*. 2013 Dec 10.
22. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979 Nov;91(5):710-7.

23. Saini J, Rich MW, Lyss AP. Reversibility of severe left ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity. Report of three cases. *Ann Intern Med.* 1987 Jun;106(6):814-6.
24. 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 Apr 13;342(15):1077-84.
25. Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobagyi GN, Benjamin RS, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer.* 1985 Sep 15;56(6):1361-5.
26. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005 Dec;131(5):561-78.
27. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66.
28. de Graaf H, Dolsma WV, Willemse PH, van der Graaf WT, Sleijfer DT, de Vries EG, et al. Cardiotoxicity from intensive chemotherapy combined with radiotherapy in breast cancer. *Br J Cancer.* 1997;76(7):943-5.
29. Lotrionte M, Cavarretta E, Abbate A, Mezzaroma E, De Marco E, Di Persio S, et al. Temporal changes in standard and tissue Doppler imaging echocardiographic parameters after anthracycline chemotherapy in women with breast cancer. *Am J Cardiol.* 2013 Oct 1;112(7):1005-12.
30. Kerkhove D, Fontaine C, Droogmans S, De Greve J, Tanaka K, Van De Veire N, et al. How to monitor cardiac toxicity of chemotherapy: time is muscle! *Heart.* 2013 Dec 17.
31. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1215-21.
32. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 4;47(7):1313-27.
33. 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 Feb 21;47(4):789-93.

34. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000 Sep;1(3):154-70.

35. Citro R, Bossone E, Kuersten B, Gregorio G, Salustri A. Tissue Doppler and strain imaging: anything left in the echo-lab? *Cardiovasc Ultrasound.* 2008;6:54.

36. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 15;51(2):149-57.

37. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009 Jan;2(1):80-4.

38. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 Mar;24(3):277-313.

39. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Mar;20(3):234-43.

40. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Feb;26(2):185-91.

41. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Oct;23(10):1019-24.

42. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J.* 2009 Aug;158(2):294-301.

43. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'Hooge J, De Backer J, Denys H, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Dec;21(12):1283-9.
44. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Jul;25(7):733-40.
45. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):680-7.
46. Colombo A, Cardinale D. Using cardiac biomarkers and treating cardiotoxicity in cancer. *Future Cardiol.* 2013 Jan;9(1):105-18.
47. 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 Jun 8;109(22):2749-54.
48. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol.* 2008 Nov;130(5):688-95.
49. 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 Sep 1;28(25):3910-6.
50. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J.* 1997 Mar;18(3):507-13.
51. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med.* 1996 Jul 1;125(1):47-58.
52. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Dec;12(12):945-52.
53. 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 May;96(9):701-7.

54. 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 May 31;57(22):2263-70.

55. 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 May 1;107(9):1375-80.

56. Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart*. 2010 Jul;96(14):1137-41.

57. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fossa A, Fossa SD, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol*. 2011 Feb 1;107(3):472-7.

58. 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 Sep 1;5(5):596-603.

59. 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 May;26(5):493-8.

60. Tanindi A, Demirci U, Tacoy G, Buyukberber S, Alsancak Y, Coskun U, et al. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Nov;12(11):834-40.

61. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.

62. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 86-8.
63. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Mar;10(2):165-93.

ANEXOS

ANEXO 1 - Protocolo de estudo

ANEXO 2 – Requerimento à comissão de ética do Hospital Garcia de Orta para
autorização da realização do projecto

ANEXO 1

PROTOCOLO DE ESTUDO

IDENTIFICAÇÃO		
Idade (anos)	IMC(Kg/m ²)	
Peso (Kg)	Sexo	
Altura (cm)	Etnia	
SC (m ²)	Localização da neoplasia	
Factores de risco cardiovasculares		
AJUSTES DO ECOCARDÍOGRAFO		
Profundidade	Frame rate > 60fps	
Ganhos gerais	ECG	
Compressão	Sector	
PARAESTERNAL EIXO- LONGO		
MODO M		
	Mulher	Homem
Diâmetro Tele-Diastólico VE (mm) (61)	39-53	42-59
Diâmetro Tele-Sistólico VE (mm) (61)	28-38	28-38
Septo Inter-ventricular (mm) (61)	6-9	6-10
Parede Posterior (mm) (61)	6-9	6-10
Aurícula esquerda (mm) (61)	27-38	30-40
Fracção de encurtamento (%) (61)	27-45	25-43
PARAESTERNAL EIXO CURTO – GRANDES VASOS		
DOPPLER PW		
	Valores de referência	
Tempo de aceleração CSVD (ms) (62)	> 120	
APICAL 4 CÂMARAS		
2D		
	Valores de referência	
Fracção de Ejecção – Simpson (%) (61)	≥ 55	
Área AE e AD (cm ²) (61)	< 20	
MODO M		
TAPSE (mm) (62)	≥16	
DOPPLER PW		
VTI – CSVE (cm) (61) (Apical 5C)	18-22	
Onda E (m/s) (63)	0.4-0.9	
Onda A (cm/s) (63)	0.4-0.9	
Razão E/A (63)	0.75-1.5	
Tempo de desaceleração (ms) (63)	< 100	
DOPPLER TECIDULAR		
E' septal (cm/s) (63)	≥ 8	
E' lateral (cm/s) (63)	≥10	

ESTUDO DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA PARA DETECÇÃO PRECOZE DE DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA
EM DOENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA COM ANTRACICLINAS

E/E' septal (63)	< 15
E/E' lateral (63)	< 12
A' septal (cm/s) (63)	7-14
A' lateral (cm/s) (63)	7-17
S septal (cm/s) (61)	5.97±1.14
S lateral (cm/s) (61)	6.26±2.44
S tricúspide (cm/s) (62)	≥10
SUBCOSTAL	
MODO M	
VCI inspiração (mm) (62)	> 5
VCI expiração (mm) (62)	≤ 21
Fracção de colapso (%) (62)	> 20
STRAIN 2D-SPECKLE TRACKING	
PARAESTERNAL EIXO-CURTO - VÁLVULA MITRAL, MÚSCULOS PAPILARES, APÉX	
Strain circunferencial global	
Strain circunferencial regional	
4, 3 E 2 CÂMARAS APICAL	
Strain longitudinal global	
Strain longitudinal regional	

ANEXO 2

REQUERIMENTO À COMISSÃO DE ÉTICA DO HOSPITAL GARCIA DE ORTA PARA AUTORIZAÇÃO DA REALIZAÇÃO DO PROJECTO

Almada, 24 de Maio de 2012

Exmo. Sr. Dr. Daniel Ferro,

Presidente do Conselho de Administração do Hospital Garcia de Orta

Sou aluna de mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa.

Venho por este meio requerer autorização para a realização de um estudo, no serviço de Cardiologia, para projecto de Mestrado intitulado "Valor das técnicas de imagem de deformação do miocárdio na detecção precoce de disfunção ventricular esquerda e direita em doentes que iniciam quimioterapia com antraciclinas", tendo como orientadores do projecto o Prof. Dr. Carlos Cotrim e o Dr. Luís Rocha Lopes, pertencentes ao Serviço de Cardiologia.

A população em estudo consiste em doentes com neoplasia confirmada histologicamente que iniciam quimioterapia com antraciclinas, sendo a amostra composta por trinta doentes. Será realizado, a cada doente, um ecocardiograma transtorácico, em decúbito lateral esquerdo, antes do primeiro ciclo de quimioterapia, uma semana após o primeiro ciclo e novamente após o terceiro ciclo, onde serão recolhidas as variáveis que constam do protocolo anexo.

O termo de consentimento livre e esclarecido será assinado pelo doente ou seu representante legal antes da realização do exame ecocardiográfico, sendo o anonimato dos dados dos doentes garantido por todos os elementos que compõem este projecto.

A cardiotoxicidade relativa ao ventrículo esquerdo encontra-se bem descrita, contudo a existência e a natureza de disfunção ventricular direita e o valor do seu estudo no contexto de quimioterapia com antraciclinas permanecem desconhecidos.

Diversos métodos têm sido descritos, em várias publicações, de forma a garantir a monitorização da cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas. No entanto, nenhum desses métodos demonstrou ser eficaz para prever a evolução dos efeitos cardiotóxicos.

Daí que a oportunidade de realizar este estudo permitirá verificar a possibilidade de avaliar precocemente a disfunção do miocárdio, sendo de grande importância clínica.

Agradecida pela atenção

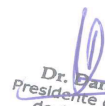
Com os melhores cumprimentos


Ana Ferreira

Cardiopneumologista

PA aut. n. 2013.02.20


Odília Neves
Enfermeira Diretora
Vogal do Conselho de Administração


Dr. Daniel Ferro
Presidente do Conselho
de Administração

190
20.12.2013