

Disfunção Ventricular Subclínica Detectada por Speckle Tracking Dois Anos após Uso de Antraciclina

Subclinical Ventricular Dysfunction Detected by Speckle Tracking Two Years after Use of Anthracycline

André Luiz Cerqueira de Almeida^{1,2}, Viviane Almeida Silva², Alberto Teófilo de Souza Filho², Vinicius Guedes Rios², João Ricardo Pinto Lopes², Samuel Oliveira de Afonseca³, Daniel de Castro Araújo Cunha¹, Murilo Oliveira da Cunha Mendes¹, Danilo Leal Miranda¹, Edval Gomes dos Santos Júnior^{1,2}

Universidade Estadual de Feira de Santana¹; Hospital Dom Pedro de Alcântara da Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana²; Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON)³, Feira de Santana, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca é uma complicação grave associada ao uso da doxorubicina (DOX). O *strain*, avaliado por *speckle tracking* bidimensional (2D-STE), tem se mostrado útil na identificação de disfunção ventricular subclínica.

Objetivos: a) Investigar o comportamento do *strain* na identificação de disfunção ventricular subclínica em pacientes que usaram DOX; b) investigar determinantes do comportamento do *strain* nestes pacientes.

Métodos: Estudo transversal com 81 participantes: 40 pacientes que usaram DOX \pm 2 anos antes do estudo e 41 controles. Todos tinham fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \geq 55%. A dose total de DOX foi de 396 mg (242 mg/m²). A função sistólica do VE foi avaliada pela FEVE (Simpson), assim como pelo *strain* longitudinal (ϵ_{ll}), circunferencial (ϵ_{cc}) e radial (ϵ_{rr}). Realizamos análise de regressão linear multivariada (RLM) usando como variáveis dependentes o ϵ_{ll} (modelo 1) e o ϵ_{cc} (modelo 2).

Resultados: Os valores da pressão arterial sistólica e diastólica foram maiores no grupo controle ($p < 0,05$). O ϵ_{ll} foi menor no grupo DOX ($-12,4 \pm 2,6\%$) versus controle ($-13,4 \pm 1,7\%$; $p = 0,044$). O mesmo ocorreu em relação ao ϵ_{cc} : $-12,1 \pm 2,7\%$ (DOX) versus $-16,7 \pm 3,6\%$ (controles; $p < 0,001$). A onda S' foi menor no grupo DOX ($p = 0,035$). Na RLM, a DOX foi preditora independente de redução do ϵ_{cc} ($B = -4,429$, $p < 0,001$). DOX ($B = -1,289$, $p = 0,012$) e idade ($B = -0,057$, $p = 0,029$) foram marcadores independentes de redução do ϵ_{ll} .

Conclusões: a) O ϵ_{ll} , o ϵ_{cc} e a onda S' estão reduzidos nos pacientes que usaram DOX \pm 2 anos antes do estudo, apesar da FEVE ser normal, sugerindo presença de disfunção ventricular subclínica; b) a DOX foi preditora independente de redução do ϵ_{cc} ; c) o uso prévio da DOX e a idade foram marcadores independentes de redução do ϵ_{ll} . (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(4):274-283)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Disfunção Ventricular Esquerda / induzido quimicamente; Ecocardiografia; Antraciclina / efeitos adversos.

Abstract

Background: Heart failure is a severe complication associated with doxorubicin (DOX) use. Strain, assessed by two-dimensional speckle tracking (2D-STE), has been shown to be useful in identifying subclinical ventricular dysfunction.

Objectives: a) To investigate the role of strain in the identification of subclinical ventricular dysfunction in patients who used DOX; b) to investigate determinants of strain response in these patients.

Methods: Cross-sectional study with 81 participants: 40 patients who used DOX \pm 2 years before the study and 41 controls. All participants had left ventricular ejection fraction (LVEF) \geq 55%. Total dose of DOX was 396mg (242mg/m²). The systolic function of the LV was evaluated by LVEF (Simpson), as well as by longitudinal (ϵ_{ll}), circumferential (ϵ_{cc}), and radial (ϵ_{rr}) strains. Multivariate linear regression (MLR) analysis was performed using ϵ_{ll} (model 1) and ϵ_{cc} (model 2) as dependent variables.

Results: Systolic and diastolic blood pressure values were higher in the control group ($p < 0.05$). ϵ_{ll} was lower in the DOX group ($-12.4 \pm 2.6\%$) versus controls ($-13.4 \pm 1.7\%$; $p = 0.044$). The same occurred with ϵ_{cc} : $-12.1 \pm 2.7\%$ (DOX) versus $-16.7 \pm 3.6\%$ (controls; $p < 0.001$). The S' wave was shorter in the DOX group ($p = 0.035$). On MLR, DOX was an independent predictor of reduced ϵ_{cc} ($B = -4.429$, $p < 0.001$). DOX ($B = -1.289$, $p = 0.012$) and age ($B = -0.057$, $p = 0.029$) were independent markers of reduced ϵ_{ll} .

Conclusions: a) ϵ_{ll} , ϵ_{cc} and the S' wave are reduced in patients who used DOX \pm 2 years prior to the study despite normal LVEF, suggesting the presence of subclinical ventricular dysfunction; b) DOX was an independent predictor of reduced ϵ_{cc} ; c) prior use of DOX and age were independent markers of reduced ϵ_{ll} . (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(4):274-283)

Keywords: Heart Failure; Ventricular Dysfunction Left / chemically induced; Echocardiography; Anthracyclines / adverse effects.

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

Correspondência: André Luiz Cerqueira de Almeida •

Rua Alto do Paraguai, 280, S.I.M. CEP 44085-232, Feira de Santana, BA – Brasil

E-mail: andrealmeida@cardiol.br; andrealmeida@uefs.br

Artigo recebido em 19/06/14; revisado em 21/08/14; aceito em 08/10/14

DOI: 10.5935/abc.20140209

Introdução

As doenças mais prevalentes e as principais causas de morbimortalidade em nível global são as doenças cardiovasculares e as oncológicas. Juntas, elas estão associadas a mais de 70% das causas de morte no mundo¹. O tratamento do câncer tem sido feito com uma combinação de quimioterapia, radioterapia e cirurgia em uma tentativa, muitas vezes vitoriosa, de levar benefícios aos pacientes. Observou-se nos últimos anos um nítido aumento na sobrevida média de pacientes com câncer devido, entre outras causas, a uma maior efetividade das drogas antineoplásicas, em particular os antracíclicos². Entretanto, esta maior efetividade ocorre à custa de efeitos colaterais. Tanto a quimioterapia quanto a radioterapia estão associadas a efeitos cardiotoxicos e suas complicações cardiovasculares, que se manifestam nas formas de insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, infarto do miocárdio, hipertensão arterial (HAS), tromboembolismo, pericardite e arritmias cardíacas³.

A combinação de aumento da sobrevida e consequente envelhecimento da população, associada à cardiotoxicidade do tratamento antineoplásico, fez com que a morbi-mortalidade cardiovascular aumentasse nos indivíduos com câncer⁴.

Na prática clínica, a cardiotoxicidade tem sido reconhecida pela presença de disfunção do ventrículo esquerdo (VE), seja sintomática ou assintomática. Em geral utiliza-se a fração de ejeção do VE (FEVE), pelo ecocardiograma ou cintilografia miocárdica, para avaliar a função do VE⁵. Este método apresenta algumas limitações, sendo pouco sensível para detecção de lesões iniciais do VE. Além disto, o fato de não se detectar alteração na FEVE não exclui uma lesão cardíaca subclínica, nem a possibilidade de deterioração cardíaca mais tardiamente⁶.

O *strain*, avaliado pelo *speckle tracking* bidimensional (2D-STE), é útil na identificação de doença cardíaca subclínica em uma série de patologias^{7,8}, tendo a capacidade de identificar lesão cardíaca precoce (subclínica) no curso da quimioterapia⁹.

Este estudo tem como objetivos: a) Investigar o comportamento do *strain*, avaliado pelo 2D-STE, na identificação de disfunção ventricular subclínica em pacientes que usaram doxorubicina (DOX); b) investigar determinantes do comportamento do *strain* em sobreviventes do câncer.

Métodos

Sujeitos da Pesquisa

Foram convidados a participar deste estudo de corte transversal os pacientes que finalizaram o tratamento com DOX no serviço de oncologia do nosso hospital entre fevereiro de 2010 a junho de 2011, e que moravam em nossa cidade. Através da revisão de prontuário foram coletados os dados demográficos, história médica pregressa, informações sobre o uso da radioterapia como tratamento adjuvante, doses do antracíclico utilizado (total e indexada pela superfície corporal), assim como as datas de início e fim do tratamento. Membros da equipe administrativa do hospital sem história prévia de neoplasia foram convidados para participar da pesquisa e formar o grupo controle. Nestes, foram coletados os dados demográficos e a história

médica pregressa. Todas as participantes realizaram ecocardiograma transtorácico com recurso do 2D-STE e foram submetidas à avaliação clínica, com história e exame físico detalhados, quando foram obtidos peso, altura, frequência cardíaca, circunferência abdominal (CA), índice de massa corporal (IMC), e pressão arterial (PA) sistólica e diastólica. Os critérios de exclusão foram a presença de insuficiência cardíaca (IC) pelos critérios de Framingham, história de doença cardiovascular prévia (excetuando-se HAS), qualquer lesão valvar maior que discreta, alteração da função contrátil segmentar no ecocardiograma transtorácico, FEVE < 55% e/ou quimioterapia prévia.

A CA foi medida na altura do umbigo, utilizando-se fita métrica padrão. O IMC foi obtido dividindo-se o peso pelo quadrado da altura (Kg/m²). A PA foi aferida três vezes com os participantes na posição sentada. A média das duas últimas medidas foi usada na análise. Todos os participantes tinham FEVE ≥ 55% e não apresentavam quadro clínico de IC pelos critérios de Framingham. Foram classificados como diabéticos aqueles que tinham ao menos duas glicemias > 126 mg/dL ou usavam hipoglicemiantes orais e/ou insulina. Hipertensos foram os participantes em uso de medicamento anti-hipertensivo ou que apresentaram PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 90mmHg em pelo menos duas ocasiões. Pacientes com dislipidemia apresentavam colesterol total > 200 mg/dL e/ou LDL colesterol > 130 mg/dL. Fumantes foram os indivíduos que continuavam fumando ou que tinham deixado o hábito há menos de 10 anos. O consumo de álcool foi categorizado como ausente, eventual, diário, ou semanal. A raça dos participantes foi classificada como branca, parda, amarela ou negra de acordo com auto-classificação. Atividade física foi definida pela prática de exercícios, pelo menos três vezes na semana, com duração mínima de trinta minutos por sessão.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos da nossa universidade e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Ecodopplercardiografia Convencional

As imagens ecocardiográficas foram obtidas por ecocardiografistas experientes (ALCA, VAS, ATSF e VGR) e interpretadas por um único examinador (ALCA). Os exames foram realizados no aparelho Artida (Toshiba Medical Systems Corp, Tochigi, Japão). Todas as imagens foram digitalizadas e armazenadas para análise posterior. As imagens ecodopplercardiográficas padrões foram adquiridas seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁰. A massa do VE foi determinada pelo espessamento diastólico do septo, da parede posterior do VE e pelo diâmetro diastólico final do VE, e foi indexada pela área de superfície corporal, gerando a variável índice de massa do VE (IMVE)¹¹. A FEVE foi calculada pelo método de Simpson modificado (biplano). As velocidades do fluxo diastólico transmitral precoce (onda E) e tardio (onda A), assim como o tempo de desaceleração foram aferidos com Doppler pulsado convencional. O Doppler tecidual avalia a excursão longitudinal do anel mitral na sístole e na diástole. As velocidades do Doppler tecidual foram investigadas nos quatro segmentos basais do VE nos cortes apicais de quatro e duas câmaras, com uma angulação menor que 20° entre o feixe de ultrassom e o plano de movimentação cardíaca. Foram

medidas as velocidades sistólica de pico (onda S'), diastólica inicial (onda E') e diastólica tardia (onda A'). O resultado final de cada uma destas variáveis consistiu na média dos valores encontrados nos quatro segmentos analisados. O volume do átrio esquerdo (AE) foi avaliado por planimetria bidimensional através da técnica de Simpson biplanar, no quadro que precedia a abertura da valva mitral, e foi indexado pela superfície corporal gerando a variável índice de volume do AE (IVAE)¹⁰.

Ecocardiografia Bidimensional com Speckle Tracking

As imagens bidimensionais foram adquiridas no eixo curto do VE, ao nível de implantação dos músculos papilares, e nos cortes apicais de 4 câmaras e 2 câmaras. As mesmas foram gravadas com um transdutor setorial com frequência variável entre 1,7 e 3,5 MHz, com harmônica de tecidos, e frequência de repetição de ciclos entre 40 e 80 ciclos/segundo, mantendo o foco único na região central do VE, regulando a largura do setor (mais estreito possível), a profundidade (o mínimo possível) e o ganho para otimizar a qualidade de imagem do bidimensional.

Os *strains* longitudinal (ϵ_{LL}), circunferencial (ϵ_{CC}) e radial (ϵ_{RR}) foram analisados com o software para *speckle tracking* bidimensional da Toshiba (Toshiba 2D Wall Motion Tracking software, Toshiba Medical Systems). O traçamento manual da borda endocárdica no eixo curto do VE no final da sístole (feita no sentido anti-horário) foi seguido pelo desenho automático da borda epicárdica (passível de ajuste manual) e de uma linha na região média da parede do VE¹². Uma abordagem similar foi feita no plano apical de 4 câmaras, começando o traçamento no canto lateral do anel mitral no final da diástole, e no corte apical de 2 câmaras (início do traçamento na junção da parede inferior com o anel mitral no final da diástole). O software do 2D-STE usa a soma das diferenças dos quadrados para encontrar o padrão de pontos (speckles) mais semelhante ao modelo obtido no bidimensional em dois ciclos (quadros) subsequentes¹³. O *strain* (ϵ , %) foi calculado como a mudança no comprimento regional relativo ao seu comprimento no final da diástole: $\epsilon = (L_t - L_0) \times 100 / L_0$, onde L_t é o comprimento no tempo t e L_0 é o comprimento do segmento no início do QRS. O ϵ_{LL} global (Figura 1), o ϵ_{CC} global (Figura 2) e o ϵ_{RR} global foram representados pelo pico das médias do *strain*, sendo que os valores do *strain* longitudinal e do *strain* circunferencial foram aqueles representativos da região média do miocárdio. Como o ϵ_{LL} e o ϵ_{CC} refletem o encurtamento do segmento miocárdico analisado, quanto mais negativo seus valores, maior será a deformação miocárdica em relação ao estado observado no final da diástole. As regiões do eixo curto do VE e dos planos apicais de 4 e 2 câmaras foram divididas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁴. Segmentos do VE com qualidade de imagem inadequada foram excluídos da análise devido à presença de sombras acústicas, artefatos de imagem, reverberações ou má qualidade no rastreamento dos pontos pela avaliação manual.

Reprodutibilidade

Todas as medidas ecocardiográficas foram realizadas *offline* por um único examinador (ALCA) de maneira cega. A reprodutibilidade intraobservador para o ϵ_{LL} e o ϵ_{CC} foi

avaliada repetindo-se as medidas em 20 participantes, selecionados aleatoriamente, com um intervalo mínimo de 30 dias do primeiro exame.

Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram expressas como média \pm desvio-padrão e comparadas pelo teste t de Student ou Wilcoxon signed rank, enquanto as qualitativas foram expressas pela sua frequência e percentual, sendo comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fischer. A análise univariada foi utilizada para avaliar a relação do ϵ_{CC} e ϵ_{LL} com as variáveis de interesse. Foram criados dois modelos de regressão linear multivariada (RLM, método *stepwise*). As variáveis dependentes nos modelos 1 e 2 foram o ϵ_{LL} e o ϵ_{CC} , respectivamente. Foram consideradas independentes as variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada e aquelas com plausibilidade biológica para interferir no *strain*. A variabilidade intraobservador foi aferida pelo coeficiente de correlação intraclasse. O nível de significância estatística foi $p < 0,05$. As análises estatísticas foram processadas utilizando-se o software Statistical Package for the Social Sciences, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

Características da Amostra

As principais características clínicas da população do estudo estão dispostas na Tabela 1.

Apenas pacientes do gênero feminino aceitaram participar da pesquisa e compareceram ao serviço para serem avaliadas. Cinquenta e uma mulheres que haviam usado a DOX $25,5 \pm 4,7$ meses antes do estudo (mediana: 24 meses; intervalo interquartil [IIQ]: 22 a 28 meses) compuseram o grupo de pacientes. Onze foram excluídas da análise: seis devido a FEVE $< 55\%$, três tinham realizado quimioterapia previamente e duas apresentaram ecocardiograma com qualidade técnica inadequada para análise. A média de idade das incluídas na pesquisa foi de 52 ± 11 anos. Uma tinha tido linfoma não-Hodgkin e 39 tiveram neoplasia de mama. O grupo controle foi composto por 42 mulheres da equipe administrativa do hospital com média de idade de 56 ± 10 anos, sem história prévia de neoplasia. Uma foi excluída por apresentar FEVE $< 55\%$. Não houve diferença entre os dois grupos quanto ao percentual de hipertensos, diabéticos, negros, tabagistas e quanto ao consumo de álcool. Idade, CA, IMC e IMVE foram semelhantes ($p > 0,05$ para todos). Os níveis de PA sistólica e diastólica foram maiores no grupo controle ($p = 0,028$ e $0,027$, respectivamente).

A média da dose total utilizada de DOX foi 396 ± 85 mg, que correspondeu a 242 ± 43 mg/m². Nenhuma paciente utilizou o trastuzumabe. Quinze pacientes (37,5%) também utilizaram 5-fluorouracil e 31 (77,5%) receberam a ciclofosfamida. Vinte e uma pacientes (52,5%) fizeram tratamento adjuvante com radioterapia de tórax, que foi aplicada no lado direito em 13 (32,5%) pacientes e no lado esquerdo em 8 (20%) pacientes.

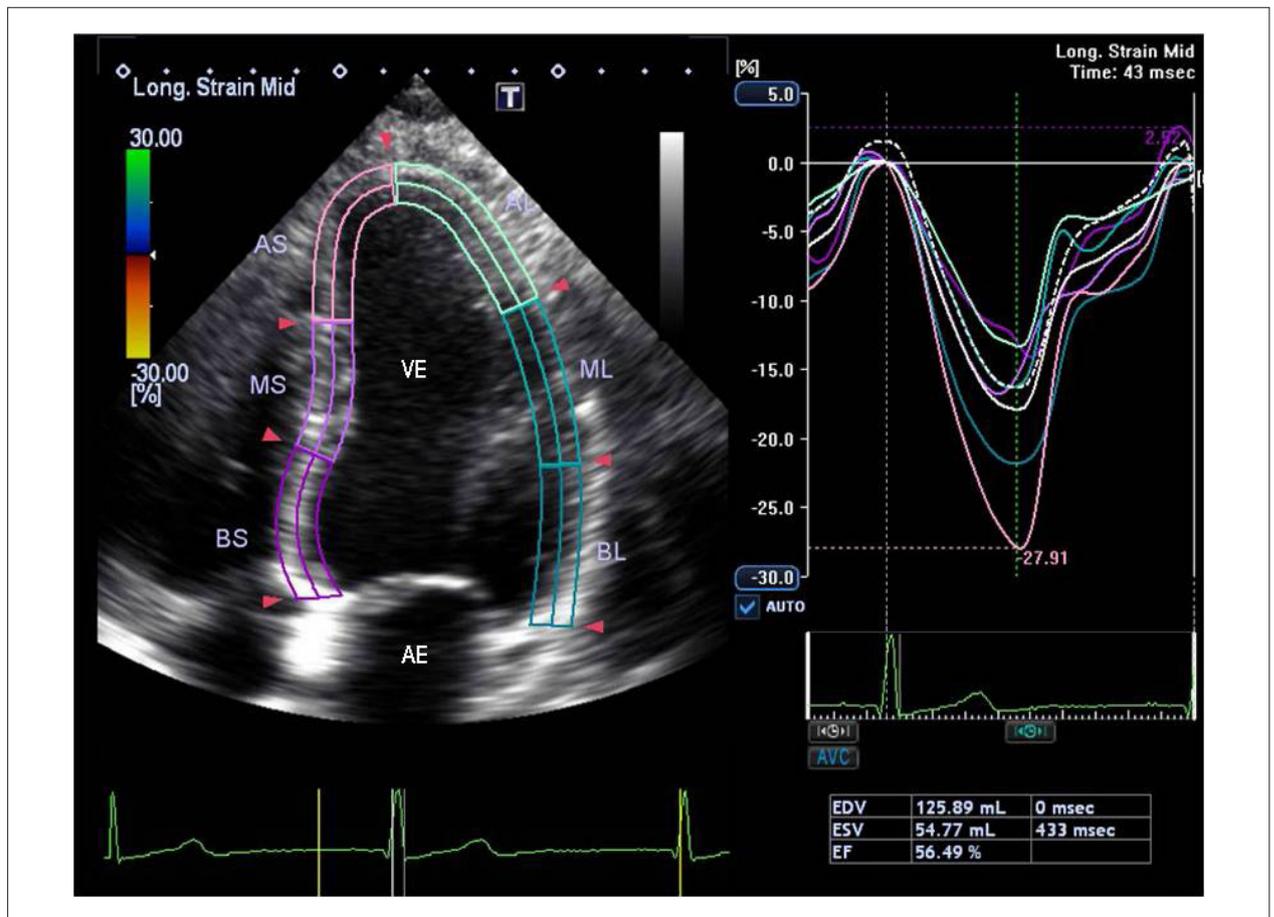


Figura 1 – Representação do strain longitudinal.

Variáveis Ecodopplercardiográficas Convencionais

A FEVE foi normal e não mostrou diferença entre os grupos: $65,3 \pm 4,8\%$ (pacientes) versus $66,7 \pm 4,3\%$ (controles; $p = 0,18$). O mesmo ocorreu em relação ao IMVE: $75 \pm 15 \text{ g/m}^2$ (pacientes) versus $71 \pm 16 \text{ g/m}^2$ (controles; $p = 0,34$). O diâmetro absoluto do AE foi maior no grupo controle ($p = 0,006$). No entanto, não houve diferença quando o AE foi indexado pela superfície corporal ($p = 0,11$), nem quando avaliamos o IVAE ($p = 0,58$). A velocidade da onda S' média no Doppler tecidual foi maior no grupo controle ($6,6 \pm 0,9 \text{ cm/s}$) quando comparada à dos pacientes ($6,1 \pm 1,0 \text{ cm/s}$; $p = 0,035$). Isto ocorreu principalmente pela maior velocidade da onda S' no canto lateral do anel mitral ($7,1 \pm 1,0 \text{ cm/s}$ versus $6,3 \text{ cm/s}$; $p = 0,004$). As velocidades das ondas E e E', o tempo de desaceleração do fluxo mitral, assim como as relações E/A e E/E' foram semelhantes entre os grupos, não havendo diferença quanto aos dados da função diastólica do VE. Todas as outras variáveis ecocardiográficas convencionais foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2).

ϵ_{LL} , ϵ_{CC} e ϵ_{RR} Obtidos por Speckle Tracking Bidimensional

Apesar da FEVE ser normal e não apresentar diferença entre os grupos, o ϵ_{LL} nos pacientes foi de $-12,4 \pm 2,6\%$, o que representou um valor 7,5% menor que os valores

correspondentes para os controles ($-13,4 \pm 1,7\%$; $p = 0,04$; Tabela 3). O ϵ_{CC} foi de $-12,1 \pm 2,7\%$ nos pacientes, representando uma redução de 27,5% em relação aos controles ($-16,7 \pm 3,6\%$; $p < 0,001$). Não houve diferença entre os grupos em relação ao ϵ_{RR} ($p = 0,89$).

Não houve correlação entre a dose de DOX e o strain (p para DOX versus $\epsilon_{LL} = 0,89$; p para DOX versus $\epsilon_{CC} = 0,95$).

O coeficiente de correlação intraclasse intraobservador foi de 0,89 ($p < 0,01$) para o ϵ_{LL} e 0,83 ($p = 0,01$) para o ϵ_{CC} .

Determinantes do Strain Longitudinal

No modelo 1 da análise de RLM, o uso prévio da DOX ($B = -1,289$; 95% intervalo de confiança [IC]: $-2,282$ a $-0,296$; $p = 0,012$) e a idade em anos ($B = -0,057$; 95% IC: $-0,108$ a $-0,006$; $p = 0,029$) foram os únicos preditores independentes do comportamento do ϵ_{LL} (Tabela 4).

Determinantes do Strain Circunferencial

No modelo 2 de RLM, o uso prévio da DOX foi o único preditor independente da redução do ϵ_{CC} após ajustes para o IMVE, presença de dislipidemia, idade, radioterapia prévia e PA sistólica ($B = -4,429$; 95% IC: $-5,907$ a $-2,952$; $p < 0,001$; Tabela 5).

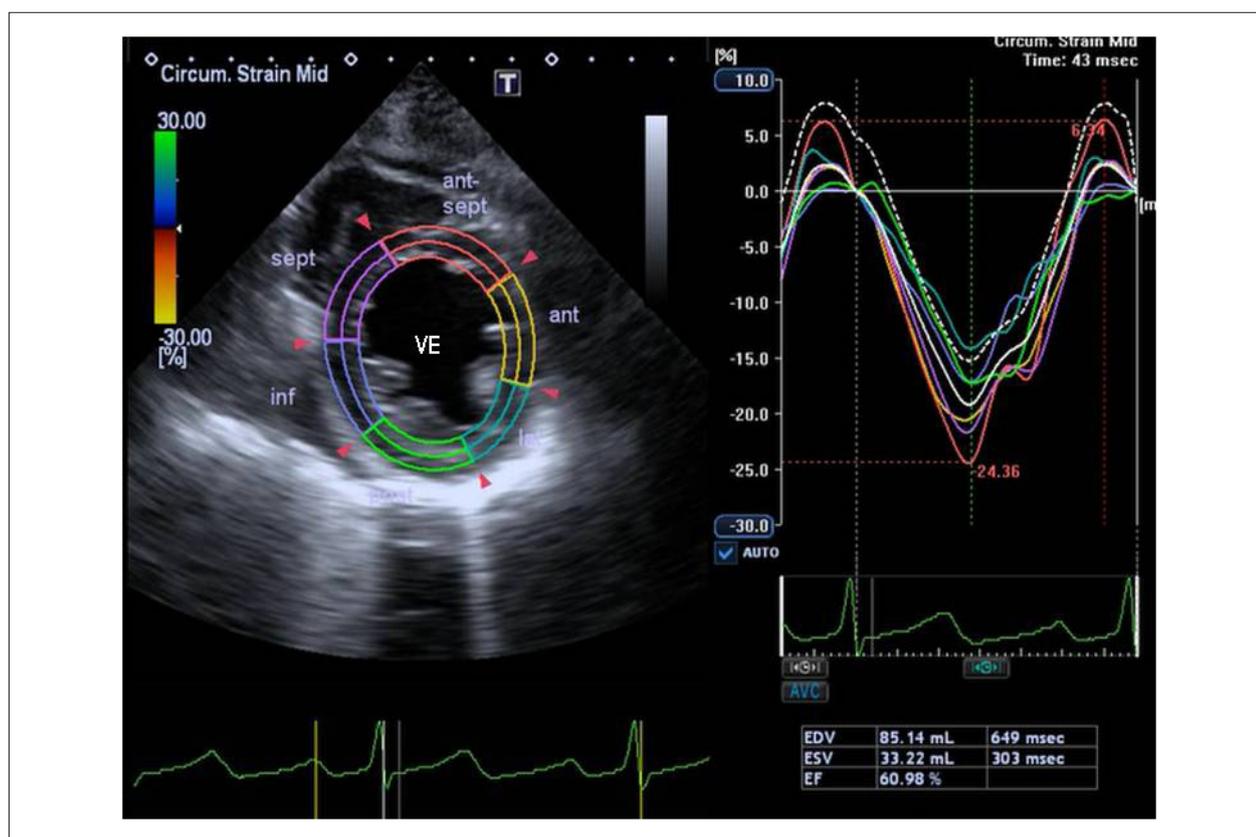


Figura 2 – Representação do strain circunferencial.

Tabela 1 – Características da amostra do estudo

Variável	Doxorrubicina (n = 40)	Controles (n = 41)	Valor de p
Dose total de doxorubicina	396 mg (242 mg/m ²)	-	-
Idade (anos)	52 ± 11	56 ± 9	0,11
HAS (%)	35	39	0,71
Diabetes (%)	10,0	9,8	1
Dislipidemia (%)	33	41	0,40
Etnia – Negra (%)	77,5	82,1	0,76
Tabagismo (%)	22,5	29,3	0,22
Consumo de álcool (%)	27,5	19,5	0,34
Circunferência abdominal (cm)	93 ± 14	95 ± 9	0,35
IMC (Kg/m ²)	25,8 ± 5,3	27,3 ± 3,8	0,15
Superfície corporal (m ²)	1,70 ± 0,21	1,75 ± 0,20	0,30
PA sistólica (mmHg)	130 ± 21	141 ± 22	0,028
PA diastólica (mmHg)	80 ± 14	87 ± 12	0,027

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial.

Tabela 2 – Características ecodopplercardiográficas convencionais

Variável	Doxorrubicina (n = 40)	Controles (n = 41)	Valor de p
Raiz da aorta (mm)	30 ± 3	31 ± 3	0,34
AE (mm)	33 ± 3	35 ± 4	0,006
AE/SC (mm/m ²)	19,3 ± 2,2	20,1 ± 2,1	0,11
DDVE (mm)	46 ± 4	47 ± 4	0,87
DSVE (mm)	30 ± 3	30 ± 3	0,94
Septo (mm)	8 ± 1	8 ± 1	0,44
PPVE (mm)	8 ± 1	8 ± 1	0,36
FEVE (%; Simpson)	65 ± 5	67 ± 4	0,18
Índ. de massa do VE (g/m ²)	75 ± 15	71 ± 16	0,34
IVAE (mm)	22 ± 5	21 ± 6	0,58
Onda E mitral (cm/s)	67 ± 15	73 ± 14	0,06
Onda A mitral (cm/s)	71 ± 19	73 ± 18	0,52
Relação E/A	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,68
TD	181 ± 41	176 ± 31	0,56
Onda E' média (cm/s)	8,9 ± 2,5	9,5 ± 2,3	0,30
Onda S' média (cm/s)	6,1 ± 1,0	6,6 ± 0,9	0,035
Relação E/E'	8,0 ± 2,7	8,2 ± 2,5	0,78

AE: átrio esquerdo; SC: superfície corporal; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do VE; DSVE: diâmetro sistólico do VE; PPVE: parede posterior do VE; FEVE: fração de ejeção do VE; IVAE: índice de volume do átrio esquerdo; TD: tempo de desaceleração.

Tabela 3 – Valores do strain da população do estudo

Variável	Doxorrubicina (n = 40)	Controles (n = 41)	Valor de p
ϵ_{LL} (%)	- 12,4 ± 2,6	- 13,4 ± 1,7	0,04
ϵ_{CC} (%)	- 12,1 ± 2,7	- 16,7 ± 3,6	< 0,001
ϵ_{RR} (%)	30,9 ± 10,4	31,2 ± 10,4	0,89

ϵ_{LL} : strain longitudinal; ϵ_{CC} : strain circunferencial; ϵ_{RR} : strain radial.

Discussão

Os resultados deste estudo mostram que o ϵ_{LL} e o ϵ_{CC} , avaliados por 2D-STE, estão reduzidos nos pacientes que usaram DOX 2 anos antes quando comparados com controles saudáveis. Isto ocorreu apesar da FEVE ser normal e não apresentar diferença entre os grupos, sugerindo presença de disfunção ventricular subclínica em um grupo considerado de alto risco para eventos cardiovasculares. Nossos resultados mostraram ainda que o uso prévio da DOX foi preditor independente de redução do ϵ_{CC} em sobreviventes do câncer, assim como o uso prévio da DOX e a idade foram marcadores independentes da redução do ϵ_{LL} nesta população. A onda S', outra variável ecocardiográfica capaz de identificar mudanças pré-clínicas da função sistólica do VE, também se mostrou reduzida nos pacientes que usaram o antracíclico.

Com a tendência de envelhecimento da população mundial, os fatores de risco para doença cardiovascular estarão mais prevalentes. Com isto, espera-se que haja um

aumento na ocorrência de doenças cardíacas. Da mesma forma, há um aumento na incidência de câncer nas populações mais idosas¹⁵. A efetividade do tratamento antineoplásico tem reduzido consideravelmente a mortalidade devido ao câncer². Estas mesmas drogas, entretanto, têm aumentado a morbi-mortalidade devido a causas cardiovasculares. Pacientes tratados com DOX e que desenvolvem sinais de IC têm uma taxa de mortalidade em dois anos de 60%, um risco 3,5 vezes maior do que aqueles com miocardiopatia dilatada idiopática¹⁶. A monitorização da função miocárdica dos pacientes em uso de quimioterápicos costuma ser feita com base nos achados clínicos e na FEVE. Estes dados, entretanto, só estão alterados em estados avançados de doença cardiovascular estrutural, usualmente quando já há apoptose dos miócitos e, portanto, pequena probabilidade de reversão do quadro clínico^{3,4}. A identificação de lesão cardíaca em estágios iniciais tem se mostrado benéfica nos pacientes em tratamento do câncer¹⁷, e sendo a redução

Tabela 4 – Determinantes do strain longitudinal

Variáveis Independentes	Variável Dependente: ϵ_{LL}					
	Análise Univariada			Análise Multivariada ($p = 0,011$)		
	B Coef(%)	IC 95%	Valor de p	B Coef (%)	IC 95%	Valor de p
Doxorrubicina (sim)	-1,02	(-2,006;-0,038)	0,042	-1,289	(-2,282;-0,296)	0,012
Idade (anos)	-0,052	(-0,102;0,002)	0,044	-0,057	(-0,108;-0,006)	0,029
Índ. de massa VE (g/m ²)	-0,008	(-0,041;0,025)	0,616	-	-	0,867
Diabetes (sim)	-0,561	(-2,232;1,110)	0,506	-	-	0,65
Obesidade (sim)	-0,775	(-1,945;0,395)	0,191	-	-	0,246
PA sistólica (mmHg)	0,004	(-0,019;0,028)	0,716	-	-	0,842
Radioterapia prévia (sim)	-0,401	(-1,560;0,758)	0,493	-	-	0,953
Álcool (sim)	0,424	(-0,662;1,512)	0,440	-	-	-
Fumo (sim)	0,350	(-0,599;1,298)	0,465	-	-	-
Etnia (negra)	0,583	(-0,827;1,994)	0,412	-	-	-
Atividade física (sim)	0,230	(-0,914;1,373)	0,690	-	-	-
Circ. abdominal (cm)	-0,021	(-0,064;0,022)	0,340	-	-	-
IMC (Kg/m ²)	-0,051	(-0,159;0,057)	0,347	-	-	-
HAS (sim)	-0,501	(-1,552;0,550)	0,345	-	-	-

Índ.: índice; VE: ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial; Circ.: circunferência; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Coef.: coeficiente; IC: intervalo de confiança.

Tabela 5 – Determinantes do strain circunferencial

Variáveis Independentes	Variável Dependente: ϵ_{CC}					
	Análise Univariada			Análise Multivariada ($p < 0,001$)		
	B Coef(%)	IC 95%	valor de p	B Coef(%)	IC 95%	Valor de p
Doxorrubicina (sim)	-4,539	(-6,010;-3,067)	< 0,001	-4,429	(-5,907;-2,952)	< 0,001
Dislipidemia (sim)	-1,077	(-2,921;0,767)	0,248	-	-	0,065
Índ. de massa VE (g/m ²)	0,012	(-0,047;0,071)	0,688	-	-	0,206
Radioterapia prévia (sim)	-3,237	(-5,119;-1,354)	0,001	-	-	0,851
Idade (anos)	0,04	(-0,05;0,14)	0,349	-	-	0,928
IMC (Kg/m ²)	-0,056	(-0,265;0,152)	0,591	-	-	0,124
PA sistólica (mmHg)	0,026	(-0,017;0,069)	0,235	-	-	0,651
Diabetes (sim)	0,703	(-2,247;3,653)	0,636	-	-	-
Fumo (sim)	0,157	(-1,510;1,823)	0,852	-	-	-
Álcool (sim)	-0,168	(-2,126;1,790)	0,865	-	-	-
Atividade física (sim)	0,464	(-1,558;2,485)	0,649	-	-	-
Circ. abdominal (cm)	-0,011	(-0,095;0,072)	0,787	-	-	-
Etnia (negra)	0,958	(-1,412;3,327)	0,422	-	-	-
HAS (sim)	0,0412	(-1,46;2,248)	0,662	-	-	-

Índ.: índice; VE: ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial; Circ.: circunferência; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Coef.: coeficiente; IC: intervalo de confiança.

do ϵ_{LL} um preditor independente de redução tardia da FEVE em pacientes que usaram antracíclicos, justifica-se o início precoce de terapia medicamentosa com efeito cardioprotetor nestes pacientes¹⁸.

Sawaya e cols.¹⁸ mostraram que, diferente do *strain* longitudinal, a FEVE e dados da função diastólica do VE não predizem cardiotoxicidade, sendo a FEVE pouco sensível para detecção de lesões iniciais do VE¹⁹. Ou seja, quando a disfunção é detectada, a lesão cardíaca já ocorreu há algum tempo, não permitindo lançar mão de estratégias preventivas. Além disto, o fato de não se detectar alteração na FEVE não exclui uma lesão cardíaca subclínica, nem a possibilidade de deterioração cardíaca mais tardiamente^{6,20}. Nossos resultados mostraram que marcadores mais sensíveis relacionados à lesão miocárdica subclínica, como o ϵ_{LL} , o ϵ_{CC} e a onda S', estão reduzidos nos pacientes que usaram o antracíclico, apesar da FEVE ser normal e não apresentar diferença entre os grupos. Resultados semelhantes foram obtidos por outros autores, sinalizando que o uso destas novas tecnologias pode ser útil na avaliação de cardiotoxicidade nos pacientes em tratamento quimioterápico^{17,21-23}.

As diferenças observadas no valor absoluto do *strain* costumam ser pequenas quando lidamos com disfunção ventricular subclínica^{9,17}. Em nosso estudo, a diferença relativa observada no ϵ_{LL} foi de 7,5% e no ϵ_{CC} de 27,5%, semelhante aos resultados obtidos em outros estudos^{21,24}.

Apesar da análise qualitativa (DOX: sim versus não) ter influenciado nos resultados do ϵ_{CC} e do ϵ_{LL} , a variação na dose da DOX utilizada em nosso estudo foi muito baixa (mediana = 240 mg/m²; IIQ: 231-286 mg/m²), justificando a ausência de correlação observada entre a dose da DOX e o *strain*.

As participantes do grupo controle deste estudo não podem ser consideradas normais. Apesar delas terem sido incluídas como controles, nenhuma delas realizou um teste provocativo de isquemia, portanto, não tiveram excluídas potenciais cardiopatias incipientes. Associado a isto, as prevalências de dislipidemia, diabetes, HAS, tabagismo e consumo de álcool em ambos os grupos aproximam nossa amostra do "mundo real", o que na nossa visão valoriza ainda mais os resultados do estudo. Em um artigo do estudo MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)⁸, as características do grupo controle eram muito semelhantes às do nosso grupo controle e o software utilizado para a análise do *strain* foi o mesmo utilizado em nosso estudo. Neste artigo, o *strain* longitudinal entre os controles foi de $-13,9 \pm 2,3\%$, valor muito semelhante ao encontrado em nosso estudo ($-13,4 \pm 1,7\%$), sendo possível que estes valores estejam um pouco abaixo dos valores encontrados em indivíduos verdadeiramente normais.

O algoritmo utilizado pelo equipamento da Toshiba permite a aferição do *strain* circunferencial e longitudinal nas regiões endocárdica, miocárdica média e epicárdica. Na ausência de isquemia, o *strain* é maior no endocárdio do que na região epicárdica, assumindo valores intermediários na região média do miocárdio¹². Dados experimentais, validados pela sonomicrometria, mostram que enquanto o *strain* circunferencial na região média do miocárdio foi de $-13,3 \pm 4,7\%$, os resultados no endocárdio e no epicárdio foram

de $-25,2 \pm 8,7\%$ e $-9,4 \pm 9,3\%$, respectivamente¹². Em nosso estudo, os valores dos *strains* longitudinal e circunferencial foram aqueles representativos da região média do miocárdio, conforme descrito na metodologia.

Segundo Feigenbaum e cols.²⁵, uma das limitações para a difusão do método de análise do *strain* pela técnica do *speckle tracking* é o fato dos vários fabricantes ainda não terem apresentado resultados intercambiáveis entre os diferentes aplicativos de software para análise do *strain*. Ou seja, os resultados obtidos com o software da Toshiba, utilizado em nosso trabalho, provavelmente não seriam os mesmos obtidos por outro fabricante.

Os participantes do grupo controle apresentavam níveis de PA sistólica e diastólica mais elevados na avaliação clínica inicial, apesar de não haver diferença entre os grupos no percentual de participantes considerados hipertensos. Este achado parece contraditório, mas provavelmente ocorreu devido à maior aderência à terapia anti-hipertensiva entre os pacientes que estavam fazendo acompanhamento médico pós-quimioterapia. A elevação dos níveis pressóricos tende a influenciar os valores do ϵ_{LL} e do ϵ_{CC} . Marwick e cols.²⁶ mostraram que quanto mais elevada a PA diastólica, maior será o comprometimento do *strain*. Nossos resultados mostraram que os pacientes submetidos à quimioterapia apresentaram valores de ϵ_{LL} e ϵ_{CC} mais reduzidos, apesar de apresentarem níveis mais baixos de PA sistólica e diastólica quando comparados com os controles saudáveis. Embora contraditório em relação aos resultados do estudo de Marwick e cols.²⁶, este dado pode estar reforçando a importância do uso prévio da DOX como preditora independente da redução do ϵ_{LL} e do ϵ_{CC} em nossos pacientes.

Apesar do valor absoluto do AE ter se mostrado maior nos controles, não houve diferença quando o mesmo foi indexado pela superfície corporal. Da mesma forma, não houve diferença nos valores do IVAE, que é um índice mais robusto para representar as dimensões do AE e apresenta uma maior correlação com doença cardiovascular^{10,27}.

Os efeitos colaterais da radioterapia mediastinal sobre o coração podem se expressar na forma de miocardiopatia, lesão valvar, doença arterial coronariana (DAC) e, principalmente, pericardiopatia^{3,28}. Derrame pericárdico tem sido relatado em fases mais precoces pós-irradiação. Entretanto a pericardite constrictiva, DAC, valvopatias e miocardiopatias costumam aparecer após um período mais longo de acompanhamento³, sendo a incidência maior quando a radiação é direcionada para o lado esquerdo do tórax²⁹. Em nossa amostra, 52,5% das pacientes receberam radioterapia adjuvante. No entanto, apenas 20% receberam este tratamento no lado esquerdo do tórax. Além disto, o tempo médio pós-quimioterapia foi de apenas 2 anos, o que pode justificar a ausência de sinais de pericardiopatia na nossa amostra.

A ciclofosfamida e o 5-fluorouracil foram utilizados por 77,5% e 37,5% das nossas pacientes, respectivamente. Ambos também estão associados à cardiotoxicidade, porém com uma frequência bem menor do que aquela associada ao uso de antracíclicos³.

Limitações

Trata-se de um estudo de corte transversal e como tal não é possível estabelecer uma relação causal precisa entre o uso de antracíclicos e os achados de redução do ϵ_{LL} e do ϵ_{CC} . Entretanto, a redução nos valores do ϵ_{LL} e ϵ_{CC} nos pacientes que usaram a DOX foi observada mesmo na ausência de IC pelos critérios de Framingham, história de doença cardiovascular prévia, qualquer lesão valvar maior que discreta, alteração da função contrátil segmentar no ecocardiograma transtorácico e FEVE <55%. Além disto, os participantes foram examinados em condições estáveis para evitar as mudanças secundárias aos efeitos da instabilidade hemodinâmica. Entretanto, estudos prospectivos maiores serão necessários para avaliar os possíveis efeitos de variáveis confundidoras. Mesmo sem história prévia de angina e infarto agudo do miocárdio, não fizemos teste provocativo de isquemia nos participantes. A amostra foi composta apenas por mulheres, portanto estes resultados não podem ser extrapolados para pacientes do gênero masculino. A análise das variáveis ecocardiográficas foi feita por apenas um examinador.

Conclusões

O ϵ_{LL} , o ϵ_{CC} e a onda S' estão reduzidos nos pacientes que usaram DOX ± 2 anos antes do estudo, apesar da FEVE ser normal, sugerindo presença de disfunção ventricular subclínica em um grupo considerado de alto risco para eventos cardiovasculares. O uso prévio de DOX foi preditor independente de redução do ϵ_{CC} em sobreviventes do câncer. O uso prévio de DOX e a idade foram marcadores independentes de redução do ϵ_{LL} .

Referências

1. Lenihan DJ, Cardinale D, Cipolla CM. The compelling need for a cardiology and oncology partnership and the birth of the international cardioncology society. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):88-93.
2. Herbst RS, Bajarin DF, Bleiberg H, Blum D, Hao D, Johnson BE, et al. Clinical Cancer Advances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):190-205
3. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 supl.1):1-52.
4. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
5. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev.* 1999;25(4):237-47.
6. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol.* 2002;13(5):699-709.
7. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(10):1138-44.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Almeida ALC, Silva VA, Souza Filho AT, Rios VG, Lopes JRP, Afonseca SO, Santos Júnior EG; Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida ALC, Silva VA, Souza Filho AT, Rios VG, Lopes JRP, Afonseca SO, Cunha DCA, Mendes MOC, Miranda DL, Santos Júnior EG; Análise e interpretação dos dados: Almeida ALC, Santos Júnior EG; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Almeida ALC; Redação do manuscrito: Almeida ALC, Santos Júnior EG.

Potencial conflito de interesse

O Dr. André Luiz Cerqueira de Almeida foi palestrante em atividades patrocinadas pela Toshiba Medical Systems; recebeu auxílio da Toshiba Medical Systems na forma de fornecimento de equipamento e para participação em congresso. E os Drs. Viviane Almeida Silva, Alberto Teófilo de Souza Filho, Vinicius Guedes Rios, João Ricardo Pinto Lopes, Samuel Oliveira de Afonseca, Daniel de Castro Araújo Cunha, Murilo Oliveira da Cunha Mendes, Danilo Leal Miranda, Edval Gomes dos Santos Júnior receberam auxílio da Toshiba Medical Systems na forma de fornecimento de equipamento.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Toshiba Medical Systems.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

8. Almeida AL, Teixeira-Tura G, Choi EY, Opdahl A, Fernandes VR, Wu CO, et al. [Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):327-35.
9. Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, Brahmabhatt T, Bright M, Kalyanaraman B. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(2):208-14.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108.
11. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
12. Ishizu T, Seo Y, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, et al. Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(4):377-85.
13. Ogawa K, Hozumi T, Sugioka K, Matsumura Y, Nishiura M, Kanda R, et al. Usefulness of automated quantitation of regional left ventricular wall motion by a novel method of two-dimensional echocardiographic tracking. *Am J Cardiol.* 2006;98(11):1531-7.
14. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Chocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(5):358-67.

15. Driver JA, Djousse L, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence of cardiovascular disease and cancer in advanced age: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2467.
16. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84.
17. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor ii-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2263-70.
18. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80.
19. Eidem BW. Identification of anthracycline cardiotoxicity: Left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1290-2.
20. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.
21. 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;12(12):945-52.
22. Khouri MG, Hornsby WE, Risum N, Velazquez EJ, Thomas S, Lane A, et al. Utility of 3-dimensional echocardiography, global longitudinal strain, and exercise stress echocardiography to detect cardiac dysfunction in breast cancer patients treated with doxorubicin-containing adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(3):531-9.
23. Kang Y, Cheng L, Li L, Chen H, Sun M, Wei Z, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiol J*. 2013;20(6):592-9.
24. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):324-31.
25. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J*. 2012;76(7):1550-5.
26. 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;2(1):80-4.
27. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):467-75.
28. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constone LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45(1):55-75.
29. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in ontario, canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(4):755-62.