

Rafael Bonafim Piveta

***SPECKLE TRACKING* TRIDIMENSIONAL NO DIAGNÓSTICO
PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER
DE MAMA TRATADOS COM BAIXAS DOSES DE ANTRACÍCLICOS**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde.

São Paulo

2023

Rafael Bonafim Piveta

***SPECKLE TRACKING* TRIDIMENSIONAL NO DIAGNÓSTICO
PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER
DE MAMA TRATADOS COM BAIXAS DOSES DE ANTRACÍCLICOS**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Samira Saady Morhy
Coorientadores: Prof. Dr. Marcelo Luiz
Campos Vieira e Profa. Dra. Ana Clara Tude
Rodrigues

São Paulo

2023

Piveta, Rafael Bonafim

***Speckle tracking* tridimensional no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama tratados com baixas doses de antracíclicos** / Rafael Bonafim Piveta. -- São Paulo, 2023.

xiv, 42 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Three-dimensional speckle tracking in the early diagnosis of cardiotoxicity in breast cancer patients treated with low doses of anthracyclins.*

1. Cardiotoxicidade. 2. Ecocardiografia. 3. Função ventricular esquerda. 4. Insuficiência cardíaca. 5. Doxorubicina.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

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

Rafael Bonafim Piveta

***SPECKLE TRACKING* TRIDIMENSIONAL NO DIAGNÓSTICO
PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER
DE MAMA TRATADOS COM BAIXAS DOSES DE ANTRACÍCLICOS**

Presidente da banca: Profa. Dra. Samira Saady Morhy

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Fernando Moura Silva

Profa. Dra. Cecília Beatriz Bittencourt Viana Cruz

Prof. Dr. Nuno Cardim

Membros suplentes:

Profa. Dra. Bruna Morhy Borges Leal Assunção

Prof. Dr. Wercules Antonio Alves De Oliveira

Prof. Dr. Gilberto Szarf

Aprovada em: 01/02/2023.

Dedicatória

À minha esposa Isabella e à minha filha Malu, que me inspiram a ser uma pessoa melhor e que, com paciência e amor, estiveram sempre ao meu lado nesta caminhada tão especial.

Agradecimentos

Primeiramente, aos pacientes, meu respeito e gratidão, por confiarem neste projeto de pesquisa e por quem busco, através da ciência, melhorar a qualidade e condições dos cuidados em saúde.

À Profa. Dra. Samira S. Morhy, minha orientadora, pelo carinho, amizade e por acreditar tanto em meu potencial, sempre me inspirando e apoiando.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Marcelo L. C. Vieira, que me encorajou a iniciar esta pesquisa, pela disponibilidade, aprendizado e conselhos, sempre me estimulando a continuar.

À Profa. Dra. Ana Clara T. Rodrigues, minha coorientadora, pelo modelo que representa e pelo apoio integral, em especial, na elaboração do manuscrito para a publicação.

Ao amigo Dr. Wercules A. A. de Oliveira, gratidão pela disponibilidade e, sobretudo, bondade ao ajudar no refinamento final da tese, em momento desafiador deste processo.

Ao amigo Miguel Osman Dias Aguiar, pela parceria, incentivo e companheirismo de sempre.

Aos amigos, Dr. Edgar Daminello e Dr. Felipe Melo Cruz, que foram essenciais em constituir a parceria com o Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC) e, assim, tornaram este projeto possível.

Ao Prof. Dr. Marcelo Katz, pela disponibilidade e bondade em sempre auxiliar com orientações e sugestões.

À Tânia Regina Afonso, enfermeira dedicada à pesquisa, pela dedicação integral na organização operacional durante a coleta amostral e avaliação dos pacientes.

Aos médicos Prof. Dr. Fernando Moura Silva, Profa. Dra. Bruna Morhy B. L. Assunção e Prof. Dr. Marcel Liberman, pela valiosa colaboração na banca de qualificação.

A todo o Setor de Ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein, como instituição e através dos amigos e colegas que o compõem, sob a liderança do Prof. Dr. Claudio Henrique Fischer, agradeço a compreensão e apoio incondicional, que, em meio à rotina assistencial, tornaram possível a realização deste projeto de pesquisa.

Aos meus pais, meus avós, minha irmã e sobrinhas, pelo amor que me fortalece e pela doação de toda a vida, minha eterna gratidão.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	x
Lista de tabelas	xi
Lista de abreviaturas	xii
Resumo	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	4
2 MÉTODOS	5
2.1 População e desenho do estudo	5
2.2 Aspectos éticos	6
2.3 Ecocardiograma	6
2.4 Troponina I ultrasensível.....	9
2.5 Análise estatística.....	9
3 RESULTADOS	10
3.1 Aspectos gerais da população estudada	10
3.2 Parâmetros ecocardiográficos	13
3.3 <i>Speckle tracking</i> bidimensional	14
3.4 <i>Speckle tracking</i> tridimensional	15
3.5 Troponina I ultrasensível.....	16
3.6 Estudo da correlação entre as variáveis ecocardiográficos e a troponina I ultrasensível.....	18
3.7 Estudo do seguimento dos pacientes.....	18
3.8 Reprodutibilidade.....	21
4 DISCUSSÃO	22
5 CONCLUSÕES	30
6 APRESENTAÇÃO DO ARTIGO	31
7 MÉTRICAS	32
7.1 Métricas do periódico	32
7.1.1 Fator de impacto.....	32
7.2 Métricas do artigo	33
7.2.1 Citações.....	33

7.2.2 Altméria	33
7.3 Métricas do autor	33
7.3.1 Redes científicas	33
7.3.2 Trabalhos publicados.....	34
7.3.3 Mediana do fator de impacto dos trabalhos publicados.....	36
7.3.4 Citações recebidas	36
7.3.5 H-index e m quociente	36
8 REFERÊNCIAS	
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Desenho do estudo.....	6
Figura 2. <i>Strain</i> longitudinal global calculado pelo <i>speckle tracking</i> bidimensional	8
Figura 3. Cálculo do <i>strain</i> pela técnica de <i>speckle tracking</i> tridimensional	8
Figura 4. <i>Area strain</i> global tridimensional antes e durante a quimioterapia com antracíclicos, nos três momentos mais precoces de análise	16
Figura 5. Valores da troponina I ultrasensível nos cinco momentos de avaliação	17
Figura 6. Alteração precoce da <i>area strain</i> global tridimensional e queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no seguimento após 1 ano	20

Lista de tabelas

Tabela 1. Principais variáveis clínicas da amostra.....	10
Tabela 2. Características clínicas das pacientes relacionadas a presença ou não de cardiotoxicidade definitiva ao final do acompanhamento	11
Tabela 3. Principais características oncológicas da amostra.....	12
Tabela 4. Resultados dos parâmetros ecocardiográficos nos cinco momentos do estudo	14
Tabela 5. Resultados do <i>strain</i> calculado <i>speckle tracking</i> bidimensional nos cinco momentos de avaliação.....	15
Tabela 6. Resultados do <i>strain</i> calculado pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional nos cinco momentos do estudo	16
Tabela 7. Troponina I ultrasensível nos três primeiros momentos do estudo.....	17
Tabela 8. Evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade definitiva	18
Tabela 9. Associação das principais variáveis clínicas e dos parâmetros ecocardiográficos precocemente alterados com a subsequente queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com critérios para cardiotoxicidade definitiva	19
Tabela 10. Avaliação da reprodutibilidade dos parâmetros ecocardiográficos	21
Tabela 11. Pontos de destaque dos principais estudos que avaliaram o <i>speckle tracking</i> tridimensional nos pacientes oncológicos sob quimioterapia	26

Lista de abreviaturas

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
A	Velocidade do fluxo diastólico tardio do influxo mitral
ASG3D	<i>Area strain</i> global pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina II
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
DCRTC	Disfunção cardíaca relacionada ao tratamento do câncer
DICOM	<i>Digital imaging and communications in medicine</i>
DT	Doppler tecidual
E	Velocidade do fluxo diastólico precoce do influxo mitral
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
Onda e'	Velocidade diastólica de pico precoce ao Doppler tecidual
Onda s'	Velocidade de pico sistólica ao Doppler tecidual
Pg/mL	Picograma por mililitro
SCG3D	<i>Strain</i> circunferencial global pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional
SLG2D	<i>Strain</i> longitudinal global pelo <i>speckle tracking</i> bidimensional
SLG3D	<i>Strain</i> longitudinal global pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional
SR2D	<i>Strain</i> radial (médio papilar) pelo <i>speckle tracking</i> bidimensional
SRG3D	<i>Strain</i> radial global pelo <i>speckle tracking</i> tridimensional
ST2D	<i>Speckle tracking</i> bidimensional
ST3D	<i>Speckle tracking</i> tridimensional
TAPSE	Excursão sistólica ao nível do plano do anel tricuspídeo (<i>Tricuspid anular plane systolic excursion</i>)
TnI-US	Troponina I ultrasensível
TD	Tempo de desaceleração da onda E do influxo mitral
VD	Ventrículo direito
VDF	Volume diastólico final
VSF	Volume sistólico final

Resumo

Introdução: A identificação precoce da disfunção cardíaca relacionada ao tratamento contra o câncer tem potencial impacto prognóstico. O ecocardiograma tem importante papel neste cenário, entretanto, os índices habitualmente direcionados para este diagnóstico têm demonstrado baixa sensibilidade. A queda relativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, principal parâmetro que define cardiotoxicidade, frequentemente é observada apenas nas fases tardias desta complicação, limitando de maneira expressiva a resposta terapêutica destes pacientes. Assim, tem aumentado o interesse no estudo de variáveis que possam reconhecer mais precocemente a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia. **Objetivos:** Avaliar a associação do *strain* derivado do *speckle tracking* bidimensional e tridimensional com a subsequente redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e/ou desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com câncer de mama tratados com baixas doses de antracíclicos, em um seguimento de pelo menos um ano após o término da quimioterapia. Além disto, analisar os valores de troponina I ultrasensível nestes pacientes, sua correlação com as variáveis ecocardiográficas estudadas e seu possível impacto prognóstico. **Métodos:** Avaliamos pacientes com câncer de mama tratadas com antraciclina (associadas ou não ao trastuzumabe) em cinco etapas: basal, após 120 e 240mg/m² cumulativos de doxorubicina, e depois, após 6 meses e pelo menos 1 ano após o uso das antraciclina. Dosagem de troponina I ultrasensível e um estudo ecocardiográfico completo foram realizados em cada etapa. Analisamos a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o *speckle tracking* bidimensional com valores de *strain* longitudinal e radial, e o *speckle tracking* tridimensional com *strain* longitudinal, radial e circunferencial, torção, *twist*, rotação e *area strain*. A cardiotoxicidade foi definida como queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em mais de 10 pontos percentuais para um valor inferior a 53%. As comparações foram realizadas por modelos lineares generalizados e, quando necessário, aplicado o método de Bonferroni. Foi calculado o coeficiente de correlação intraclasse das variáveis ecocardiográficas para a análise de reprodutibilidade. **Resultados:** Foram avaliadas 51 pacientes do gênero feminino, com idade de $50,6 \pm 11$ anos. O tempo de seguimento do estudo foi de $1,6 \pm 0,6$ anos. Não houve nenhum caso de insuficiência cardíaca ou desfecho clínico desfavorável. A associação de trastuzumabe ao tratamento oncológico foi o único parâmetro clínico que apresentou

discreta associação com a subsequente diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda ($p=0,045$). Logo após 240mg/m^2 de doxorrubicina, a troponina I ultrasensível se alterou ($>34\text{pg/mL}$) em 21 pacientes (45%, $p>0,001$), a fração de ejeção do ventrículo esquerdo permaneceu inalterada ($p=0,178$), enquanto o *strain* longitudinal bidimensional reduziu (de -17,8 a -17,1%, $p<0,001$) e a técnica tridimensional identificou modificações no *strain* longitudinal, radial, circunferencial e na *area strain*. Em momento mais precoce, após uma dose menor de doxorrubicina (120mg/m^2), a *area strain* global tridimensional ($p<0,001$) foi o único parâmetro que teve alteração. Não foi observada correlação entre troponina I ultrasensível e as variáveis ecocardiográficas estudadas. No seguimento, 7 (13%) pacientes apresentaram queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com critério para cardiotoxicidade definitiva após 1 ano do término da quimioterapia. A alteração precoce da *area strain* global tridimensional para valores anormais (abaixo do limite inferior da normalidade) foi o único parâmetro de todo o estudo que teve associação com a subsequente queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (cardiotoxicidade definitiva) ($p=0,009$). **Conclusão:** A alteração precoce da *area strain* global derivada do *speckle tracking* tridimensional teve associação com a subsequente redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no seguimento de pelo menos um ano após o término da quimioterapia. A troponina I ultrasensível esteve alterada em significativo número de pacientes estudados, entretanto, este biomarcador não teve correlação com os parâmetros ecocardiográficos avaliados e não apresentou associação com a redução da fração de ejeção ventricular esquerda.

Descritores: Cardiotoxicidade; Ecocardiografia; Função ventricular esquerda; Insuficiência cardíaca; Doxorrubicina

1 INTRODUÇÃO

As complicações cardiovasculares têm sido cada vez mais frequentes nos pacientes com câncer, com significativo aumento da morbidade e da mortalidade nesta população.⁽¹⁾ A disfunção cardíaca relacionada ao tratamento do câncer (DCRTC) é uma complicação muito temida, pois pode interromper o tratamento oncológico e comprometer a sua cura ou adequado controle.⁽²⁾ Além disto, os pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca (IC) secundária à quimioterapia podem ter um prognóstico pior que o próprio câncer, com alta mortalidade no seguimento de dois anos.⁽³⁾ O reconhecimento precoce da cardiotoxicidade com início de cardioproteção pode ter potencial benefício prognóstico neste cenário.⁽⁴⁾ Entretanto, ainda não há uma ferramenta diagnóstica que antecipe esta complicação com boa sensibilidade.

Inúmeras drogas quimioterápicas estão relacionadas a diferentes alterações cardiovasculares, sendo as principais divididas em cinco categorias: disfunção cardíaca (cardiomiopatia/IC), miocardite, toxicidade vascular, hipertensão e arritmias (incluindo prolongamento do intervalo QT).^(2,5)

A DCRTC é a complicação mais temida e pode estar associada a diferentes tipos de quimioterápicos, em especial às antraciclinas e agentes de terapia alvo anti-HER2 como o trastuzumabe, além de inibidores de tirosina quinase e de proteossomas específicos.⁽⁵⁾

A cardiotoxicidade relacionada à doxorrubicina (droga mais utilizada entre as antraciclinas) tem incidência que pode variar de 5 a 48% dos casos, dependendo dos fatores de risco envolvidos.⁽⁶⁾ Em estudo importante e mais recente, com amostra populacional muito expressiva e seguimento de 5 anos, esta incidência foi de 9%.⁽⁷⁾ As variáveis que podem aumentar o risco de cardiotoxicidade são: maior dosagem cumulativa e tipo de antracíclico utilizado (doxorrubicina não lipossomal é mais cardiotóxico), velocidade de administração e associação a outros quimioterápicos e/ou a radioterapia mediastinal. Além disto, fatores de risco clínicos a se destacar são: *diabetes mellitus*, presença de doença cardíaca principalmente com diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), hipertensão arterial, susceptibilidade genética, sexo feminino, obesidade e extremos de idade.⁽⁸⁾ A fisiopatologia da toxicidade cardíaca relacionada à antraciclina é complexa e, dentre as principais hipóteses, tem destaque a ocorrência de estresse oxidativo celular, a inibição da topoisomerase 2 β , com dano aos

cardiomiócitos, às membranas, proteínas e DNA.⁽⁹⁾ Quanto maior a dose cumulativa, maior o potencial do desenvolvimento destas alterações e, caso estabelecido estágio de apoptose, os danos cardíacos podem ser irreversíveis.^(9,10)

Em aproximadamente 15-20% dos casos de câncer de mama, os tumores expressam o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 – *human epidermal growth factor receptor 2*). O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal que atua no HER2 e diversos estudos demonstram sua capacidade em reduzir a mortalidade neste grupo de pacientes.⁽¹¹⁾ O tratamento com trastuzumabe está associado a um risco razoável de DCRTC, sendo principalmente representada por queda assintomática da FEVE. Uma das características da toxicidade por trastuzumabe é que, diferente das antraciclinas, este tem alto potencial de reversibilidade (por interrupção do anticorpo monoclonal e/ou instituição de tratamento para disfunção ventricular esquerda). Alguns mecanismos são descritos na fisiopatologia desta cardiotoxicidade, como alterações morfofuncionais nas proteínas contráteis e nas mitocôndrias, entretanto, a evolução para apoptose dos cardiomiócitos é rara, explicando, em parte, este comportamento de reversibilidade.⁽¹²⁾

Atualmente, a FEVE ainda é o principal parâmetro que define cardiotoxicidade. Dentre as principais diretrizes utilizadas neste contexto, o diagnóstico de cardiotoxicidade definitiva ocorre quando, em comparação ao estudo pré-quimioterapia, há uma redução da FEVE em mais de 10 pontos percentuais e para um valor menor que 53%.^(13,14) Entretanto, apesar de importante papel prognóstico, a FEVE tem baixa sensibilidade para este diagnóstico, podendo subestimar o real dano cardíaco, e a sua queda pode ocorrer apenas em momento muito tardio, no qual o tratamento não é mais eficaz.^(4,6,15) Por este motivo, parâmetros que diagnostiquem antecipadamente a cardiotoxicidade têm sido cada vez mais pesquisados.

Neste contexto, o estudo do *strain* ou deformação miocárdica, tem ganhado grande destaque. Ao contrário da FEVE, que mede variações de volumes e faz uma análise indireta da função contrátil ventricular, o *strain* é o estudo da mecânica cardíaca, que promove uma avaliação mais direta da função das fibras miocárdicas. Introduzido pela ressonância magnética cardíaca, atualmente, o *strain* ou deformação miocárdica, também pode ser analisado pela ecocardiografia. É definido como a mudança fracional no comprimento de um segmento do miocárdio (deformação) ao longo do ciclo cardíaco e é expresso em porcentagem (%). O *strain* pode avaliar a deformação das fibras miocárdicas em seus diferentes sentidos, em especial, circunferencial,

longitudinal e radial, além das rotações apical e basal. Seu valor é calculado para cada um dos segmentos do ventrículo esquerdo, sendo que a média dos 17 segmentos avaliados representa o *strain* global.⁽¹⁶⁾ Atualmente, a avaliação do *strain* é realizada especialmente pelo *speckle tracking* ecocardiográfico. Os *speckles* são marcadores acústicos ou pontos brilhantes naturalmente presentes nas imagens em escala de cinza do ultrassom. O *software* é capaz de identificar grupos destes *speckles*, dando uma identidade digital para cada um deles e, então, rastreia seus movimentos ao longo de todo o ciclo cardíaco e, então, é possível calcular o quanto houve de deformação neste segmento miocárdico.⁽¹⁷⁾

A análise do *strain* pela técnica de *speckle tracking* bidimensional (ST2D) tem seu papel bem documentado no cenário da cardiotoxicidade, sendo que o principal parâmetro envolvido neste cenário é o *strain* longitudinal global pelo *speckle tracking* bidimensional (SLG2D). Diversos trabalhos mostraram a importância do SLG2D no reconhecimento subclínico de disfunção do ventrículo esquerdo causada por quimioterápicos.^(18–21) Com isto, é recomendado por diretrizes o estudo com SLG2D no pré-tratamento com quimioterápicos que tenham potencial de cardiotoxicidade. Na presença de queda relativa maior que 15% do SLG2D em relação aos valores pré-quimioterapia, a cardiotoxicidade subclínica é sugerida.^(13,14)

O *strain* também pode ser avaliado pela técnica de *speckle tracking* tridimensional (ST3D), que, em teoria, tem maior correspondência anatômica e minimiza muitas limitações relacionadas à técnica 2D.⁽²²⁾ A técnica tridimensional permite a avaliação de todos os parâmetros relacionados à mecânica ventricular apenas com a obtenção de uma imagem no plano apical 4 câmaras, no mesmo momento do ciclo cardíaco, diferentemente da obtenção de imagens com a técnica 2D, na qual são necessárias múltiplas aquisições de imagens, em momentos diferentes. Além disto, o ST3D permite um rastreamento mais adequado dos marcadores acústicos naturais (*speckles*) ao longo do ciclo cardíaco.⁽²³⁾ Como as fibras miocárdicas do ventrículo esquerdo têm uma orientação espacial complexa e se contraem simultaneamente em diferentes direções, a mecânica ventricular é por natureza um fenômeno tridimensional e, portanto, sua avaliação requer um método de imagem 3D.⁽²⁴⁾ O ST3D é, portanto, potencialmente mais acurado e eficiente que o ST2D para a análise da mecânica ventricular esquerda.⁽²⁵⁾ Vários estudos demonstram a boa reprodutibilidade do método e os intervalos de normalidade para os principais índices mecânicos derivados do ST3D estão bem estabelecidos para uso clínico.⁽²⁶⁾

Os estudos com ST3D na cardio-oncologia são poucos e limitados a um número pequeno de pacientes, durante um curto período de avaliação e, muitos, ainda sem análise basal ou após dosagens iniciais de antracíclicos.^(27–29) Recentemente, nosso grupo avaliou o papel do ST3D no reconhecimento precoce de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos.⁽³⁰⁾ Nesta análise, diversos índices mecânicos derivados do ST3D tiveram alteração em momento precoce, logo após 240mg/m² de doxorrubicina. E, de maneira original, observamos que após exposição a doses mais baixas de doxorrubicina (120mg/m²), a *area strain* global pelo *speckle tracking* tridimensional (ASG3D) e o *strain* circunferencial global pelo *speckle tracking* tridimensional (SCG3D) calculados pela técnica tridimensional, foram os únicos parâmetros de todo o estudo que se alteraram, sugerindo serem marcadores mais precoces e sensíveis de cardiotoxicidade. Desta forma, a partir destes resultados iniciais, o presente estudo tem como principal propósito acompanhar por um maior período estes pacientes, para avaliar se as alterações dos índices mecânicos observados com doses baixas de doxorrubicina representam mudanças transitórias na mecânica ventricular sem qualquer impacto prognóstico ou se apresentam associação com desfechos clínicos desfavoráveis e/ou queda subsequente na FEVE.

1.1 Objetivos

1. Avaliar se o *strain* obtido pelo *speckle tracking* bidimensional e tridimensional se associa com a subsequente queda da fração de ejeção ventricular esquerda e/ou desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com câncer de mama tratados com baixas doses de antracíclicos, em um seguimento de pelo menos um ano após o término da quimioterapia;

2. Avaliar a correlação da troponina I ultrasensível com as medidas ecocardiográficas e analisar sua associação com desfechos clínicos desfavoráveis e/ou redução da fração de ejeção ventricular esquerda nos pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos.

2 MÉTODOS

2.1 População e desenho do estudo

Este é um estudo observacional longitudinal prospectivo vinculado a uma linha de pesquisa temática principal cujos dados e resultados já foram publicados e estão disponíveis na literatura para análise.⁽³⁰⁾ Este trabalho avalia o seguimento de variáveis cardiovasculares associadas à possível cardiotoxicidade relacionadas ao uso de antraciclina no tratamento de pacientes com câncer de mama.

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, diagnosticados com câncer de mama e com indicação de tratamento com antraciclina isoladamente ou adjuvantes a outros quimioterápicos e/ou radioterapia.

Foram excluídos os pacientes que: (1) já haviam realizado alguma quimioterapia ou radioterapia previamente, (2) apresentavam imagem ecocardiográfica insatisfatória (3) apresentavam comprometimento sistólico do ventrículo esquerdo com fração de ejeção inferior a 55% antes do início da quimioterapia ou (4) alteração cardíaca estrutural expressiva, como hipertrofia ventricular e valvopatia significativa. O protocolo do tratamento oncológico contemplou quatro ciclos de administração de doxorubicina não-lipossomal e ciclofosfamida. Entre cada ciclo houve um intervalo de 21 dias. A dose de doxorubicina foi de 60mg/m² com um total cumulativo de 240mg/m². A dose de ciclofosfamida foi de 600mg/m², com um total cumulativo de 2400mg/m². Os pacientes HER2 positivos receberam tratamento com trastuzumabe subsequentemente ao tratamento com antracíclicos. Em casos selecionados, os pacientes foram tratados com cisplatina e/ou paclitaxel, além de radioterapia. Aos pacientes foi solicitado que respondessem um questionário para o registro de fatores de riscos e morbidade cardiovascular, sintomas relacionados ao tratamento e uso regular de outras medicações. O estudo consistiu na realização de ecocardiograma e coleta de sangue periférico para dosagem de Tnl-US em 5 momentos sequenciais: (1) basal ou pré-quimioterapia, (2) após 120mg/m² de doxorubicina não-lipossomal, (3) após 240mg/m² de doxorubicina não-lipossomal, (4) seguimento em 6 meses e (5) pelo menos 1 ano após o fim do tratamento com antraciclina. Durante o tratamento com a antraciclina, a avaliação ecocardiográfica e laboratorial foi realizada dentro de três a sete dias da

administração do quimioterápico. O desenho do estudo é mostrado de forma esquemática na figura 1.

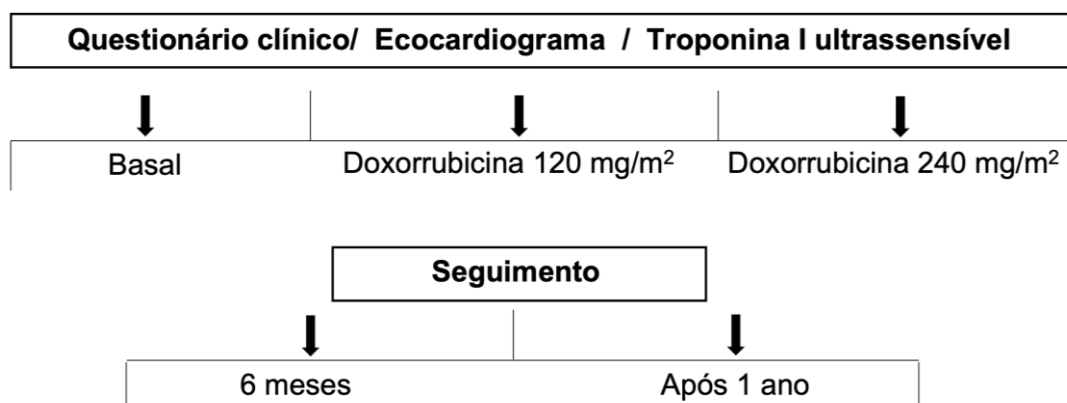


Figura 1. Desenho do estudo

2.2 Aspectos éticos

Os Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein e do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer aprovaram este trabalho sob o registro número 3505-18. Este projeto está atrelado e é o seguimento do projeto de pesquisa principal (projeto “mãe”) com o título “Análise da deformação miocárdica no diagnóstico precoce da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos” previamente aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das mesmas instituições envolvidas (número SGPP 2081-14). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado por todos os pacientes envolvidos no estudo após a explicação de todos os procedimentos que seriam realizados. A todos os pacientes foi dada autonomia para interromper sua participação no estudo quando assim desejassem. O projeto não produziu risco aos envolvidos. Os pesquisadores não receberam nenhum apoio financeiro para este estudo.

2.3 Ecocardiograma

Todos os exames foram realizados pelo equipamento ecocardiográfico Toshiba Artida-4D (Toshiba Medical Systems Corporation®) por um examinador que desconhecia os resultados ecocardiográficos anteriores. Em cada momento de avaliação o estudo ecocardiográfico realizado incluiu a análise

bidimensional, todas as técnicas Doppler (colorido, espectral e tecidual), além do cálculo do *strain* por *speckle tracking* bidimensional e tridimensional. Foram adquiridos pelo menos três ciclos cardíacos consecutivos nos vídeos. Cada exame foi gravado digitalmente em apresentação *digital imaging and communications in medicine* (DICOM) para avaliação posterior.

A avaliação ecocardiográfica foi realizada de acordo com as diretrizes das sociedades americana e europeia de ecocardiografia. Para o cálculo dos volumes e FEVE foi utilizado o método de Simpson biplanar. Cardiotoxicidade definitiva foi considerada na presença de queda da FEVE maior que 10 pontos percentuais e para um valor inferior a 53%.^(13,14)

Para avaliação da função diastólica foram obtidos os valores das ondas E, A e a relação E/A pelo Doppler espectral do fluxo transmitral, além das ondas e' septal, a' septal, s' septal, e' lateral, a' lateral, s' lateral e relação E/e' pelo Doppler tecidual (DT), de acordo com as diretrizes atuais.⁽³¹⁾ A avaliação da anatomia e função das valvas cardíacas foi criteriosamente realizada em todos os pacientes. Quando possível, a pressão sistólica da artéria pulmonar foi estimada e um valor acima de 35mmHg foi considerado anormal. Para o estudo da função sistólica do ventrículo direito foram medidas a excursão sistólica ao nível do plano do anel tricuspídeo (TAPSE – *tricuspid anular plane systolic excursion*), a velocidade de pico sistólica ao Doppler tecidual (onda s') da parede livre do ventrículo direito, além da análise qualitativa.

O cálculo do *strain* pelo ST2D foi realizado de maneira criteriosa, sendo considerados e respeitados todos os preceitos técnicos para análise acurada (taxa de quadros mínima entre 50 e 90 *frames* por segundo). Ao nível médio papilar da janela paraesternal de eixo curto, o *strain* radial foi avaliado por meio do *speckle tracking* bidimensional (SR2D). Já o SLG2D foi estimado pela análise nos cortes ecocardiográficos de três, quatro e duas câmaras (variação da frequência cardíaca não ultrapassou mais que 10% entre os três planos). Foram utilizados valores numéricos relativos e gráficos cartesianos para a disposição dos resultados (Figura 2).

Considerando a literatura atual, uma queda relativa no SLG2D maior que 15% em relação ao seu valor basal, foi considerada como cardiotoxicidade subclínica.^(13,14)

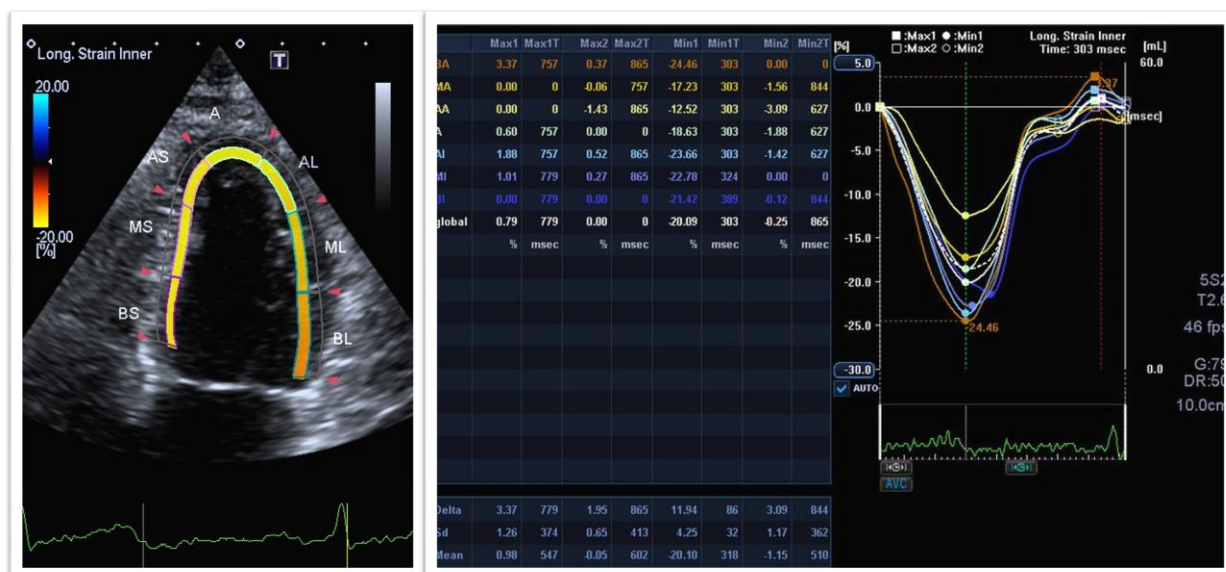


Figura 2. Strain longitudinal global calculado pelo *speckle tracking* bidimensional

O ST3D foi realizado utilizando o transdutor matricial PST-25SX. O *strain* foi automaticamente calculado pelo Wall Motion Tracking Software (Toshiba Medical Systems), gerando valores absolutos para cada um dos 17 segmentos miocárdicos de forma simultânea. A partir do ST3D todos os índices mecânicos do ventrículo esquerdo foram calculados: (1) *strain* longitudinal global pelo *speckle tracking* tridimensional (SLG3D), (2) *strain* radial global pelo *speckle tracking* tridimensional (SRG3D), (3) SCG3D, (4) rotações apical e basal, (5) *twist*, (6) torção e (7) ASG3D (Figura 3).

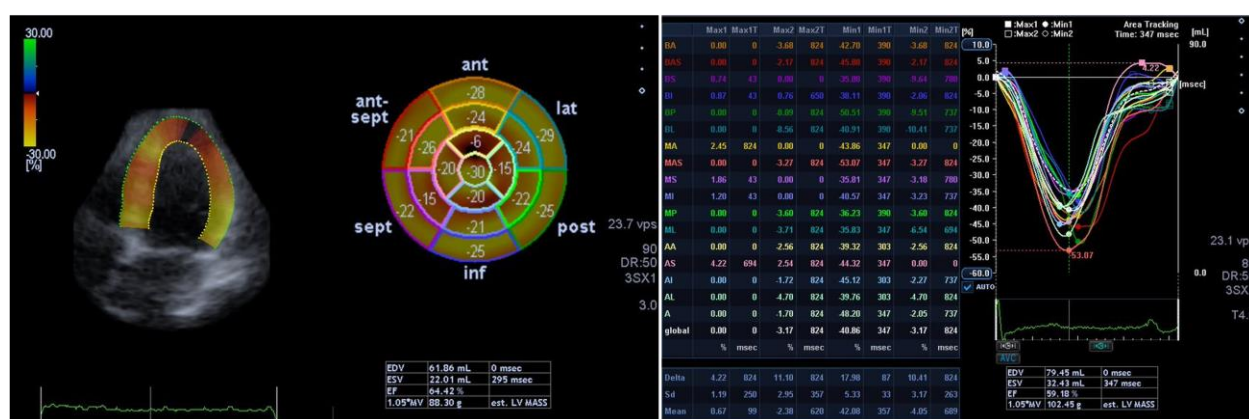


Figura 3. Cálculo do *strain* pela técnica de *speckle tracking* tridimensional

Segundo as principais recomendações atuais, para os principais índices mecânicos derivados do ST3D (considerando o *software* Toshiba Medical Systems), foram considerados como valores de normalidade: SRG3D: 33,17 (24,38 a

41,97), SCG3D: -28,79 (-32,90 a -24,68), SLG3D: -17,04 (-17,91 a -16,17) e ASG3D: -43,07 (-46,28 a -39,86).⁽³²⁾ Em nosso estudo, valores anormais foram considerados quando estavam abaixo do limite inferior do intervalo de normalidade (IC 95%).

2.4 Troponina I ultrassensível

A Tnl-US foi quantificada pelo método de imunoensaio/quimioluminescência (Vitros® 5600 – Johnson & Johnson). Resultados acima de 34pg/mL foram considerados alterados.

2.5 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas por meio de frequências. As variáveis numéricas foram demonstradas por meio de média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Os dados ecocardiográficos foram descritos de acordo com as etapas de análises e as comparações foram realizadas com o uso de equações de estimativas generalizadas (EEG) ou distribuição gama. Para os parâmetros binários foram utilizadas EEG com distribuição binomial e função de ligação logito, supondo matriz de correlação AR(1) entre as etapas. As análises foram seguidas de comparações múltiplas via contraste apenas com relação ao valor basal. As correções múltiplas de Bonferroni foram realizadas quando necessárias. No seguimento, foram determinadas as alterações da FEVE após a quimioterapia e identificado quem teve ou não critério definitivo de cardiotoxicidade. Então, foram avaliadas as associações de variáveis como idade, IMC, fatores de risco cardiovascular, características do tratamento oncológico e os deltas dos parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com a alteração da FEVE. Esta análise foi realizada utilizando testes *t* de Student para as variáveis numéricas. Para a avaliação da associação das variáveis categóricas com a queda da FEVE foi utilizado teste exato de Fisher ou testes da razão de verossimilhanças. Cálculos de coeficiente de correlação intraclasse (CCI) foram realizados para o estudo da reprodutibilidade das variáveis ecocardiográficas, com a avaliação das variabilidades intraobservador e interobservador. Os *softwares* utilizados foram o IBM-SPSS versão 20.0 e Microsoft Excel 2003. Foi considerado como significativo do ponto de vista estatístico valor- $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

3.1 Aspectos gerais da população estudada

Um total de 69 pacientes foram inicialmente incluídos no estudo (entre junho de 2016 a janeiro de 2020). Dezoito deles foram excluídos (sete por imagem ecocardiográfica com qualidade insatisfatória, nove por não terem o desejo de manter o seguimento no estudo e dois por óbito de etiologia não cardíaca). Assim, 51 pacientes foram estudados nas 5 etapas determinadas pelo desenho do estudo. Houve perda na avaliação de dois pacientes no segundo momento de análise (após 120mg/m² cumulativas de doxorrubicina) por referirem mal-estar pós-quimioterapia neste momento da análise. Na quarta etapa de estudo (após 6 meses do término do antracíclico), quatro pacientes não se apresentaram para a avaliação. Entretanto, estes pacientes mantiveram sua participação nas demais etapas do estudo. O tempo médio de seguimento foi de $1,6 \pm 0,6$ anos após o término da quimioterapia com doxorrubicina.

Os pacientes tinham média de idade 50 (± 11) anos e todos eram do sexo feminino. Treze pacientes (25%) tinham sobrepeso/obesidade (25%), treze (25%) eram portadores de hipertensão arterial sistêmica, seis pacientes (11,8%) eram diabéticas e duas (3,9%) tinham dislipidemia. Todos estavam adequadamente controlados com medidas não farmacológicas e/ou tratamento medicamentoso otimizado. As principais variáveis clínicas estão resumidas na tabela 1.

Nenhum fator de risco clínico apresentou associação com a subsequente queda da FEVE. A tabela 2 resume as principais características clínicas das pacientes do estudo relacionadas a presença ou não de cardiotoxicidade definitiva ao final do acompanhamento.

Tabela 1. Principais variáveis clínicas da amostra

Variável	Amostra (n=51)
Idade (anos)	50,6 $\pm$ 11,3
IMC (kg/m ²)	26 $\pm$ 4,9
Frequência cardíaca (bpm)	75,8 $\pm$ 9
Fatores de risco cardiovascular, n (%)	
<i>Diabetes mellitus</i>	6 (11,8)
Hipertensão arterial sistêmica	13 (25,5)

continua...

...continuação

Dislipidemia	2 (3,9)
Tabagismo	6 (11,8)
Hipotireidismo	2 (3,9)
Sobrepeso/obesidade	12 (23,5)
Doença cardíaca prévia	0 (0)
Tratamento cardiovascular, n (%)	
IECA/BRA	7 (13,7)
Betabloqueador	6 (11,8)
Diuréticos	3 (5,9)
Estatinas	1 (2)
Medicação para <i>diabetes mellitus</i>	6 (11,8)
Levotiroxina	2 (3,9)

Bpm: batimentos por minuto; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; IMC: índice de massa corpórea. Dados apresentados por média $\pm$ desvio padrão ou por número e porcentagem.

Tabela 2. Características clínicas das pacientes relacionadas a presença ou não de cardiotoxicidade definitiva ao final do acompanhamento

Variável	Cardiotoxicidade definitiva		Valor-p
	Não (n=44)	Sim (n=7)	
Diabetes			0,578
Não	38	7	
Sim	6	0	
Hipertensão			>0,999
Não	33	5	
Sim	11	2	
Dislipidemia			0,258
Não	43	6	
Sim	1	1	
Tabagismo			0,262
Não	39	6	
Sim	5	1	
Etilismo			0,740
Não	42	7	
Sim	1	0	
Ex-etilista	1	0	
Hipotireoidismo			>0,999
Não	43	7	
Sim	1	0	
Obesidade			0,662
Não	34	5	
Sim	10	2	
IECA/BRA			>0,999
Não	38	6	
Sim	6	1	

continua...

...continuação

Beta-bloqueador			0,186
Não	40	5	
Sim	4	2	
Bloqueador canal cálcio			>0,999
Não	42	7	
Sim	2	0	
Diurético			>0,999
Não	41	7	
Sim	3	0	
Estatina			>0,999
Não	43	7	
Sim	1	0	
Hipoglicemiante			0,578
Não	38	7	
Sim	6	0	
Levotiroxina			>0,999
Não	43	7	
Sim	1	0	

BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; ECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina. Comparações realizadas por teste exato de Fisher ou testes da razão de verossimilhanças. $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Todas as pacientes receberam um esquema quimioterápico com quatro ciclos de administração de doxorrubicina não-lipossomal e ciclofosfamida, com doses totais de 240mg/m² e 2400mg/m², respectivamente. O tempo de infusão do antracíclico em cada ciclo foi de duas horas, em todas as pacientes. Sete pacientes (13,7%) eram HER2 positivas e fizeram tratamento com trastuzumabe subsequentemente e 45 delas (88,2%) foram tratadas com paclitaxel. Quarenta e cinco pacientes (88,2%) foram também submetidas a radioterapia e 28 (54%) realizaram cirurgia. Apenas duas pacientes (3,9%) apresentaram metástase óssea (Tabela 3).

Tabela 3. Principais características oncológicas da amostra

Variável	Amostra n (%)
Doxorrubicina	51 (100)
Ciclofosfamida	51 (100)
Trastuzumabe	7 (13,7)
Cisplatina	1 (2)
Paclitaxel	45 (88,2)
Radioterapia	45 (88,2)
Cirurgia em mama esquerda	10 (19,6)
Cirurgia em mama direita	18 (35,3)
Metástase	2 (3,9)

n=51.

Não houve nenhum caso de IC. O sintoma mais prevalente foi cansaço inespecífico, relatado por 13 pacientes (25%).

3.2 Parâmetros ecocardiográficos

A tabela 4 resume os resultados das variáveis ecocardiográficas nos cinco momentos de avaliação.

A FEVE apresentou alteração após o término do seguimento (de 64% antes da quimioterapia para 60% após o seguimento; $p=0,001$). Entretanto, apenas 7 (13%) pacientes apresentaram queda da FEVE com critérios definitivos de DCRTC após o seguimento de pelo menos 1 ano.

Em momento mais precoce de avaliação, durante a quimioterapia com antracíclico, o valor médio da FEVE não apresentou alteração, variando de 64% antes da quimioterapia para 63% após 240mg/m² de doxorrubicina ($p=0,178$). Não foi observada alteração no volume diastólico final (VDF) e no volume sistólico final (VSF) do ventrículo esquerdo durante todo o período de avaliação. O VDF variou de 69,2mL $\pm$ 16 antes da quimioterapia para 69,4mL $\pm$ 17 após um ano de seguimento ($p=0,154$) e o VSF variou de 25,1mL $\pm$ 6 antes da quimioterapia para 29mL $\pm$ 11 após um ano de seguimento ($p=0,104$).

A função diastólica do ventrículo esquerdo não apresentou alteração durante todo o estudo ($p=0,169$). Os índices derivados do Doppler espectral do influxo mitral (onda E, onda A e tempo de desaceleração da onda E) não apresentaram alteração (Tabela 4).

Em relação aos parâmetros derivados do DT, após o término do seguimento, observamos alterações na velocidade diastólica de pico precoce ao Doppler tecidual (onda e') septal ($p=0,021$) e na onda s' lateral ($p=0,001$). Contudo, em momento mais precoce, após dose menor de doxorrubicina (120mg/m²) estes índices não se alteraram e, não houve associação de nenhum parâmetro do DT com a subsequente queda da FEVE.

A frequência cardíaca média não apresentou alteração nos momentos de avaliação do estudo (variou de 75,8bpm $\pm$ 9,1 antes da quimioterapia para 71,5bpm $\pm$ 10,6 após um ano do término da quimioterapia; $p=0,067$).

Não houve disfunção valvar significativa ou comprometimento da função ventricular direita nos cinco momentos do estudo.

Tabela 4. Resultados dos parâmetros ecocardiográficos nos cinco momentos do estudo

Variável	Basal	120mg/m ²	240mg/m ²	6 meses	1 ano	Valor-p
FEVE	0,64 ± 0,02	0,63 ± 0,03	0,63 ± 0,03	0,63 ± 0,03	0,60 ± 0,04	0,001
VDF (mL)	69,2 ± 16	68,4 ± 16	72,5 ± 15	66,3 ± 17	69,4 ± 17	0,154
VSF (mL)	25,1 ± 6	25,3 ± 6	26,8 ± 6	27,1 ± 9	29,0 ± 11	0,104
Disfunção diastólica†, n (%)	17 (33,3)	22 (44)	22 (44)	17 (33,3)	24 (47)	0,169
Onda E (cm/s)	82,1 ± 16	83,1 ± 17,4	81,3 ± 19,8	84,0 ± 16,8	85,9 ± 19,7	0,456
Onda A (cm/s)	73,9 ± 18,7	76,0 ± 22,0	76,9 ± 20,4	75,9 ± 22,6	73,1 ± 22,3	0,235
TD (ms)	193 ± 41,9	191,6 ± 38,9	181 ± 46,2	206 ± 58,9	209 ± 47,3	0,062
Relação E/A	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,3	0,122
s' septal (cm/s)	9,2 ± 1,2	9,2 ± 1,1	9,1 ± 1,2	8,7 ± 1,6	8,3 ± 1,3	0,059
e' septal (cm/s)	10,8 ± 3,1	10,3 ± 3,6	9,7 ± 2,8	9,7 ± 3,6	9,1 ± 2,6	0,021
s' lateral (cm/s)	10,9 ± 2,8	10,1 ± 2,1	10,1 ± 2,2	9,3 ± 1,8	8,7 ± 1,7	0,001
e' lateral (cm/s)	13,6 ± 4,1	12,9 ± 4,1	12,8 ± 3,7	13,2 ± 4,2	12,2 ± 4,1	0,248
Relação E/e'	7,27 ± 1,5	7,2 ± 1,8	7,2 ± 2,1	7,3 ± 1,8	7,5 ± 1,9	0,618
s' do VD (cm/s)	13,8 ± 1,8	13,7 ± 2,3	13,6 ± 2,3	12,8 ± 2,2	12,6 ± 2,1	0,109
TAPSE (mm)	20,7 ± 4,0	19,8 ± 2,4	20,1 ± 2,3	20,2 ± 2,4	20,8 ± 2,8	0,637

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TD: tempo de aceleração da onda E do influxo mitral; TAPSE: excursão sistólica ao nível do plano do anel tricuspídeo (*tricuspid anular plane systolic excursion*); VD: ventrículo direito; VDF: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSF: volume sistólico final do ventrículo esquerdo. Dados apresentados por média ± desvio padrão ou por número (porcentagem). Comparações nos diferentes momentos realizadas por equações de estimação generalizadas com distribuição normal e função de ligação identidade. †Comparação realizada por equações de estimação generalizadas com distribuição binomial e função de ligação logito. $p < 0,05$ foi considerado significativo.

3.3 Speckle tracking bidimensional

O SLG2D apresentou queda ao final de todo o seguimento ($p < 0,001$; Tabela 5). Em momento mais precoce, após 240mg/m² de doxorubicina, houve alteração desta variável (de $-17,8\% \pm 1,5$ no exame basal para $-17,1\% \pm 1,4$; $p = 0,001$). No entanto, em nenhum paciente a queda relativa do SLG2D apresentou critério para cardiotoxicidade subclínica ($< 15\%$). Em momento muito precoce, no segundo momento de análise, não houve redução do SLG2D ($p = 0,103$). Não houve alteração do SR2D entre os diferentes momentos do estudo (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados do *strain* calculado *speckle tracking* bidimensional nos cinco momentos de avaliação

Speckle tracking 2D	Basal	120mg/m²	240mg/m²	6 meses	1 ano	Valor-p*
SLG2D (%)	17,8 ± 1,5	-17,4 ± 1,4***	-17,1 ± 1,4**	-17,0 ± 2,2	-16,6 ± 2,1	< 0,001
SR2D (%)	39,3 ± 9,8	36,7 ± 8,6	36,3 ± 14	35,1 ± 12,1	36,5 ± 13,4	0,516

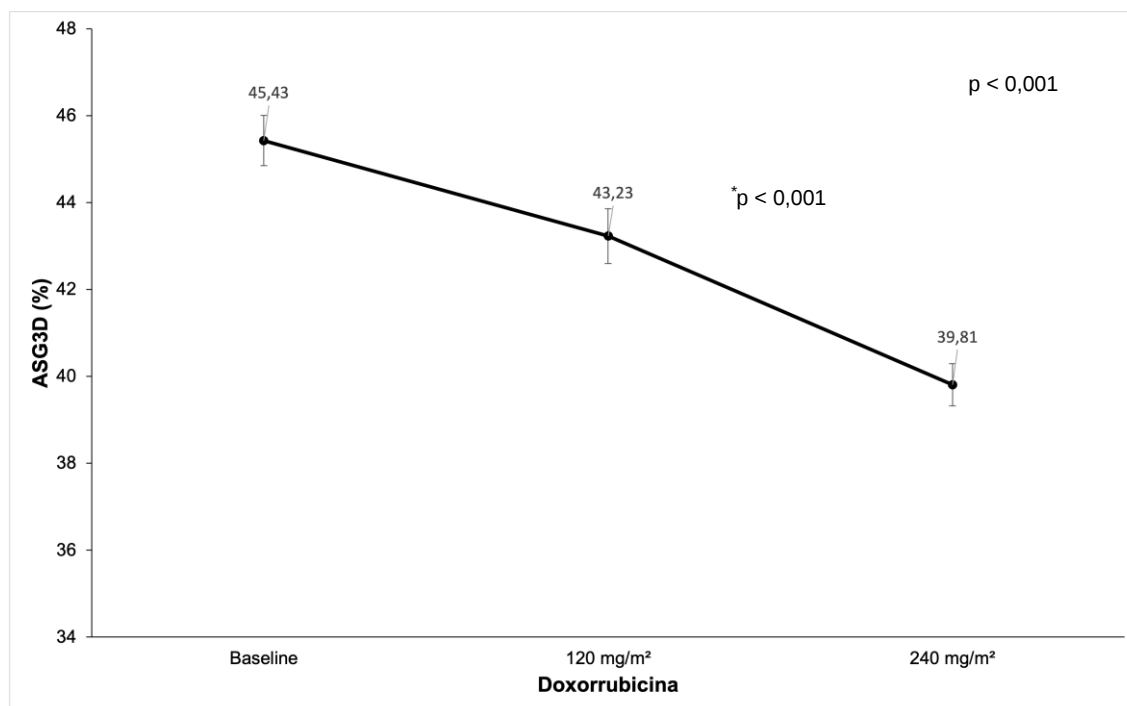
2D: bidimensional; 3D: tridimensional; SLG: *strain* longitudinal global; SCG: *strain* circunferencial global; SR: *strain* radial; Dados expressos por média ± desvio padrão. *Comparações após os 5 momentos de avaliação. **Análise logo após dose de 240mg/m² de doxorrubicina (p=0,001). ***Análise de comparações múltiplas de Bonferroni, sem evidência de alteração em etapa mais precoce, logo após 120 mg/m² cumulativos de de doxorrubicina (p=0,103). Comparações realizadas por equações de estimação generalizadas com distribuição normal e função de ligação identidade. p<0,05 foi considerado significativo.

3.4 Speckle tracking tridimensional

Os parâmetros derivados do ST3D nos cinco momentos do estudo estão resumidos na tabela 6.

Na avaliação em momento precoce, durante o tratamento com antracíclico, o ST3D detectou alterações em diversos índices mecânicos logo após 240mg/m² de doxorrubicina. O SLG3D variou de -15,9 ± 1,5 para -14,8 ± 1,9 (p<0,002), o SRG3D de 31,7 ± 12,8 para 26,3 ± 11,6 (p=0,025), o SCG3D de -33,8 ± 4,7 para -31,2 ± 4,2 (p<0,012) e a ASG3D de -45,4 ± 4,1 para -39,8 ± 3,3 (p<0,001). Neste mesmo período de análise, a rotação (p=0,423), a torção (p=0,659) e o *twist* (p=0,059) não apresentaram alterações.

Em momento muito precoce, logo após o tratamento com 120mg/m² de doxorrubicina, a ASG3D foi o único parâmetro de todo o estudo que apresentou redução expressiva (p<0,001) (Figura 4, Tabela 6).



A *area strain* global tridimensional apresentou alteração logo após o término da quimioterapia com antracíclico ($p < 0,001$) e, também, em momento muito precoce, após dose menor da doxorubicina ($p < 0,001$). *Comparação múltipla de Bonferroni.

Figura 4. *Area strain* global tridimensional antes e durante a quimioterapia com antracíclicos, nos três momentos mais precoces de análise

Tabela 6. Resultados do *strain* calculado pelo *speckle tracking* tridimensional nos cinco momentos do estudo

<i>Speckle tracking 3D</i>	Basal	120mg/m ²	240mg/m ²	6 meses	1 ano	Valor-p*
SLG3D (%)	-15,9 ± 2,2	-15,5 ± 2,2	-14,8 ± 1,9	-14,1 ± 6,3	-14,4 ± 3,2	0,043
SRG3D (%)	31,7 ± 12,8	27,5 ± 10,3	26,3 ± 11,6	26,2 ± 11,1	30 ± 13,1	0,043
SCG3D (%)	-33,8 ± 4,7	-32,3 ± 5	-31,2 ± 4,2	-30,4 ± 6,3	-30,1 ± 6,5	0,023
<i>Twist</i> (°)	6,1 ± 2,8	5,3 ± 3	4,8 ± 2,4	4,5 ± 2,5	5 ± 4,5	0,278
Torção (°/cm)	2,6 ± 1,4	2,5 ± 1,5	2,4 ± 1,3	1,9 ± 1,1	1,9 ± 1,5	0,068
Rotação (°)	5,2 ± 2,9	5,1 ± 3,4	4,5 ± 2,2	4,4 ± 2,1	3,8 ± 2	0,093
ASG (%)	-45,4 ± 4,1	-43,2 ± 4,4**	-39,8 ± 3,3	-39 ± 3,1	-39 ± 2,9	<0,001

3D: tridimensional; ASG: *area strain* global; SLG3D: *strain* longitudinal global pelo *speckle tracking* tridimensional; SCG3D: *strain* circunferencial global pelo *speckle tracking* tridimensional; SRG3D: *strain* radial global pelo *speckle tracking* tridimensional. Dados apresentados por média ± desvio padrão ou por número e porcentagem. *Após os 5 momentos de avaliação. **Em análise de comparações múltiplas, alteração em momento precoce, após 120mg/m² de doxorubicina ($p < 0,001$). As comparações foram realizadas por equações de estimação generalizadas com distribuição normal e função de ligação identidade. $p < 0,05$ foi considerado significativo.

3.5 Troponina I ultrasensível

A TnI-US teve alteração significativa no terceiro momento de avaliação, logo após o término do tratamento quimioterápico com antracíclico (240mg/m² cumulativos de doxorubicina). Neste momento, o valor médio deste biomarcador alterou

de 11,9pg/mL para 42,2pg/mL ($p<0,001$), sendo que, do total, 21 pacientes (41,2%) tiveram aumento da TnI-US ($>34\text{pg/mL}$) ($p=0,001$). Contudo, em momento mais precoce, após 120mg/m² cumulativos de doxorubicina, os níveis de TnI-US não apresentaram alteração ($p=0,509$).

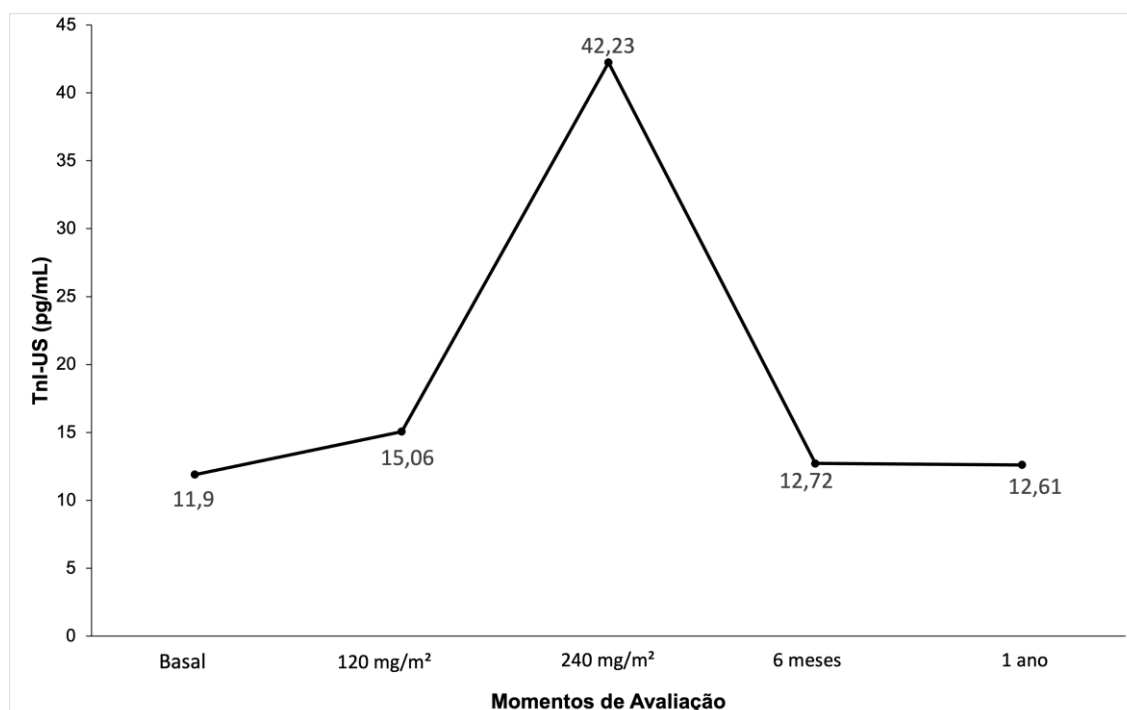
A TnI-US nos 3 primeiros momentos do estudo está apresentada na tabela 7.

No seguimento das pacientes, na avaliação após 6 meses e após 1 ano do término do tratamento com antraciclina, houve retorno dos valores da TnI-US para os níveis basais (Figura 5).

Tabela 7. Troponina I ultrasensível nos três primeiros momentos do estudo

Variável	Basal	120mg/m ²	240mg/m ²	Valor-p
TnI-US (pg/mL) *	11,9 ± 0	15,0 ± 6,1	42,2 ± 35,5	<0,001
TnI-US >34pg/mL**	0 (0)	1 (2)	21 (41,2)	<0,001

TnI-US: troponina I ultrasensível. Dados apresentados por média ± desvio padrão ou por número (porcentagem). *Comparações realizadas por função de ligação logarítmica. **Comparações realizadas por equações de estimação generalizadas com distribuição binomial e função de ligação logito. $p<0,05$ foi considerado significativo.



Houve alteração significativa após exposição a 240mg/m² de doxorubicina ($p<0,001$) e retorno para níveis basais nas avaliações de seguimento, após o término da quimioterapia.

Figura 5. Valores da troponina I ultrasensível nos cinco momentos de avaliação

3.6 Estudo da correlação entre as variáveis ecocardiográficos e a troponina I ultrasensível

Não houve correlação entre nenhuma das alterações dos parâmetros ecocardiográficos com a TnI-US. Dentre os principais resultados da análise de correlação com a TnI-US (coeficiente de Spearman), destacamos: FEVE com correlação de 0,038 ($p=0,812$), SLG2D com correlação de -0,148 ($p=0,339$), SLG3D com correlação de 0,006 ($p=0,958$), SCG3D com correlação de 0,052 ($p=0,731$) e ASG3D com correlação de 0,245 ($p=0,106$).

3.7 Estudo do seguimento dos pacientes

O tempo médio de acompanhamento das pacientes, após o término da quimioterapia com doxorrubicina foi de $1,6 \pm 0,6$ anos.

No seguimento, 7 (13%) pacientes apresentaram diminuição da FEVE com critérios definitivos de DCRTC. Em todos os casos este achado foi observado pelo menos 1 ano após o término da quimioterapia com antracíclico (Tabela 8).

Tabela 8. Evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade definitiva

Cardiotoxicidade	Basal	120mg/m ²	240mg/m ²	6 meses	1 ano
Paciente 1	0,64	0,65	0,60	0,57	0,50
Paciente 2	0,62	0,61	0,64	0,52	0,49
Paciente 3	0,64	0,65	0,65	0,56	0,48
Paciente 4	0,64	0,62	0,59	0,55	0,51
Paciente 5	0,59	0,59	0,58	-	0,48
Paciente 6	0,64	0,68	0,60	0,56	0,50
Paciente 7	0,61	0,66	0,61	-	0,48

Não houve desfecho clínico desfavorável ou presença de sintomas compatíveis com IC.

A tabela 9 apresenta características clínicas e os valores dos principais parâmetros ecocardiográficos alterados em estágio inicial (momento precoce da avaliação, durante a quimioterapia) e sua associação com pacientes que tiveram subsequente queda da FEVE (com critérios definitivos de cardiotoxicidade).

Tabela 9. Associação das principais variáveis clínicas e dos parâmetros ecocardiográficos precocemente alterados com a subsequente queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com critérios para cardiotoxicidade definitiva

Variável	Cardiotoxicidade definitiva		Valor-p
	Não (n=44)	Sim (n=7)	
Trastuzumabe			0,045
Não	40	4	
Sim	4	3	
Radioterapia			>0,999
Não	5	1	
Sim	39	6	
TnI-US >34pg/mL			0,684
Não	23	3	
Sim	17	4	
SLG3D (<16,1%)			>0,999
Não	12	2	
Sim	32	5	
SRG3D (<24,4%)			0,381
Não	26	4	
Sim	14	3	
SCG3D (<28%)			0,057
Não	36	6	
Sim	4	1	
ASG3D (<39,8%)			0,009
Não	23	0	
Sim	17	7	

ASG3D: *area strain* global pelo *speckle tracking* tridimensional; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; SCG3D: *strain* circunferencial global pelo *speckle tracking* tridimensional; SLG3D: *strain* longitudinal global pelo *speckle tracking* tridimensional; SRG3D: *strain* radial global pelo *speckle tracking* tridimensional; TnI-US: troponina I ultrasensível. Teste exato de Fisher. $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Não houve diferença entre as características clínicas (Tabela 2) e fatores de risco cardiovasculares com a ocorrência de DCRTC. O uso de trastuzumabe esteve levemente associado à redução subsequente da FEVE ($p=0,045$).

A alteração precoce na TnI-US, durante o tratamento com antracíclico não esteve associada à subsequente queda da FEVE ($p=0,684$). Nas avaliações de 6 meses e 1 ano, os níveis séricos da TnI-US reduziram para valores próximos ao basal (média de $12,7 \pm 2,3$ pg/mL na avaliação de 6 meses e $12,6 \pm 3,5$ pg/mL na avaliação após 1 ano – valor normal $<11,9$ pg/mL).

A alteração precoce da ASG3D para valores abaixo do limite de normalidade foi o único parâmetro associado à subsequente queda da FEVE durante o seguimento ($p=0,009$). Dentre os 7 pacientes que evoluíram com queda da FEVE, todos

Importante destacar o fato de que todas as pacientes que tiveram queda da FEVE com critérios definitivos de cardiotoxicidade, receberam tratamento otimizado para IC [inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) e/ou beta-bloqueadores] e foram adequadamente acompanhadas por serviço de cardiologia.

3.8 Reprodutibilidade

A avaliação das variabilidades intra e interobservador foram calculadas em 15 indivíduos (29% da amostra).

Os principais coeficientes de correlação intraclasse avaliados estão apresentados na tabela 10.

Tabela 10. Avaliação da reprodutibilidade dos parâmetros ecocardiográficos

Variável	Variabilidade intraobservador CCI (IC 95%)	Variabilidade interobservador CCI (IC 95%)
SLG2D	0,96 (0,84 a 0,99)	0,92 (0,81 a 0,98)
SR2D	0,31 (-0,44 a 0,77)	0,61 (0,19 a 0,91)
SLG3D	0,72 (0,21 a 0,92)	0,96 (0,86 a 0,99)
SRG3D	0,69 (0,84 a 0,99)	0,88 (0,65 a 0,97)
SCG3D	0,97 (0,86 a 0,99)	0,94 (0,82 a 0,98)
Twist	0,67 (0,13 a 0,91)	0,72 (0,26 a 0,92)
Torsão	0,62 (0,04 a 0,89)	0,33 (-0,28 a 0,77)
Rotação	0,22 (-0,52 a 0,74)	0,78 (0,40 a 0,95)
ASG3D	0,99 (0,97 a 0,99)	0,98 (0,92 a 0,99)
FEVE	0,65 (-0,11 a 0,87)	0,77 (0,34 a 0,94)

Estudo do coeficiente de correlação intraclasse para a análise das variabilidades intraobservador e interobservador. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. ASG3D: *area strain* global pelo *speckle tracking* tridimensional; CCI: coeficiente de correlação intraclasse; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SCG3D: *strain* circunferencial global pelo *speckle tracking* tridimensional; SLG2D: *strain* longitudinal global pelo *speckle tracking* bidimensional; SLG3D: *strain* longitudinal global pelo *speckle tracking* tridimensional; SR2D: *strain* radial (médio papilar) pelo *speckle tracking* bidimensional; SRG3D: *strain* radial global pelo *speckle tracking* tridimensional.

Foram observados CCI muito elevados especialmente com SLG2D, SCG3D e ASG3D, sugerindo excelentes taxas de variabilidades intraobservador e interobservador e, portanto, boa reprodutibilidade.

4 DISCUSSÃO

Este estudo prospectivo demonstrou que o ST3D pode agregar valor à estratificação de risco cardiovascular dos pacientes com tumores de mama tratadas com antraciclinas. A ASG3D precocemente alterada representa marcador precoce e preditor de cardiotoxicidade, identificando um subgrupo de pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento futuro de disfunção ventricular com queda na FEVE.

Os primeiros resultados relacionados a esta pesquisa foram previamente publicados pelo nosso grupo e já demonstravam o potencial benefício do ST3D no cenário da cardiotoxicidade.⁽³⁰⁾ Nesta análise, já havíamos observado que a ASG3D e o SCG3D se alteravam muito precocemente, antes do SLG2D e dos demais parâmetros ecocardiográficos usuais. Entretanto, ainda não havíamos avaliado o seguimento destes pacientes, a fim de estudar a possível associação destas alterações precocemente encontradas, com desfechos clínicos desfavoráveis ou com a queda futura da FEVE com critério de cardiotoxicidade definitiva.

Com o objetivo de identificar um índice muito sensível de cardiotoxicidade, contemplamos a avaliação dos pacientes em momento muito precoce, logo após dose baixa de doxorrubicina (120mg/m^2). Essa abordagem difere de pesquisas anteriores que realizaram a primeira análise ecocardiográfica em momento mais tardio, entre três e seis meses do término da dose de 240mg/m^2 de doxorrubicina.^(19,20)

No seguimento das pacientes, não observamos desfechos clínicos desfavoráveis ou sinais e sintomas de IC, e, de fato, outros estudos reiteram que a descompensação cardíaca sintomática associada à toxicidade por quimioterápicos é um fenômeno mais tardio.⁽³³⁾ A única variável clínica que teve algum impacto prognóstico, foi o tratamento com trastuzumabe, que esteve discretamente associado à queda subsequente da FEVE, corroborando com o fato de que a associação de drogas na quimioterapia, em especial antracíclico e trastuzumabe, pode potencializar a ocorrência de cardiotoxicidade.⁽³⁴⁾ Apesar de um expressivo percentual das pacientes terem sido tratadas com paclitaxel (88%), não observamos associação desta droga com a queda subsequente na FEVE. Este achado é correspondente às descrições prévias. O paclitaxel é um agente antimicrotúbulo utilizado para o tratamento de vários tumores sólidos, que, apesar de discreta associação com alterações de ritmo cardíaco, tem baixa correlação direta com disfunção ventricular esquerda ($<1\%$).⁽³⁵⁾ A radioterapia,

prevalente no estudo, também não demonstrou associação com cardiotoxicidade definitiva ou desfechos clínicos desfavoráveis. A atual incidência de toxicidade cardíaca relacionada à radioterapia é muito inferior ao que era observado no passado, especialmente devido ao aprimoramento das técnicas utilizadas, direcionadas à redução de danos estruturais cardíacos. Além disto, é difícil de se estimar esta incidência, devido ao longo intervalo de tempo necessário para a manifestação clínica da cardiotoxicidade e, também, pelo uso concomitante de outros agentes cardiotóxicos, dificultando a correlação acurada desta toxicidade diretamente com a radioterapia.⁽³⁶⁾ Nenhum outro parâmetro relacionado ao tratamento contra o câncer do estudo esteve associado à queda da FEVE no seguimento dos pacientes.

Como já observado em outros estudos, não observamos queda significativa da FEVE em momento precoce, durante ou logo após o tratamento com antracíclico. Este achado reforça os resultados de outros estudos de que a redução da FEVE apresenta sensibilidade reduzida para o diagnóstico de cardiotoxicidade subclínica.^(4,13,14,37) No seguimento, após 1 ano ou mais do término da quimioterapia com doxorubicina, 7 pacientes (13%) apresentaram queda da FEVE com critérios definitivos de DCRTC. Esta incidência é semelhante e está alinhada ao documentado previamente na literatura.⁽¹³⁾

Correspondente ao que já havíamos observado com os resultados iniciais, neste estudo, com amostra pouco maior, não observamos de forma significativa a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo ou sua associação com queda da FEVE no seguimento das pacientes.⁽³⁰⁾ Ainda não é completamente consolidada na literatura a contribuição da disfunção diastólica na identificação precoce de cardiotoxicidade. As variáveis ecocardiográficas que avaliam a diástole são muito dependentes das condições de carga, que estão frequentemente alteradas na população oncológica, seja por grandes infusões volêmicas relacionadas à administração das drogas quimioterápicas ou por perdas volêmicas expressivas, secundárias aos efeitos colaterais do tratamento, como vômitos e diarreia.⁽¹⁴⁾

Dentre os parâmetros ecocardiográficos usuais, incluindo o DT, não observamos valor preditor de cardiotoxicidade ou impacto prognóstico no seguimento das pacientes. Apesar de pequenos estudos terem demonstrado que alguns parâmetros, como as ondas e' e s' podem se alterar antes da queda da FEVE, seu valor prognóstico no cenário da cardiotoxicidade ainda é limitado.⁽²⁰⁾

O ST2D tem seu papel bem documentado na cardio-oncologia. Diversos estudos demonstraram o importante impacto do SLG2D como preditor de cardiotoxicidade.⁽¹⁸⁻²¹⁾ No presente estudo, consoante aos resultados já publicados por nosso grupo, agora com amostra um pouco maior, notamos significativa redução do SLG2D após 240mg/m² de doxorrubicina. Entretanto, em momento mais precoce de avaliação, após dosagem cumulativa baixa desse mesmo quimioterápico (120mg/m²), não observamos queda pronunciada do SLG2D. Apesar da significativa queda do SLG2D após o término da quimioterapia em relação aos estágios anteriores de avaliação, não foi possível preencher os atuais critérios diagnósticos de cardiotoxicidade subclínica (redução >15% em relação aos valores basais).^(25,26) Além disto, no seguimento dos pacientes, como não houve queda do SLG2D com critério de cardiotoxicidade subclínica, não foi observada a associação deste parâmetro com a queda subsequente da FEVE.

Importante destacar que apesar dos resultados promissores e importantes relacionados ao diagnóstico precoce da cardiotoxicidade por meio do ST2D, o benefício do tratamento cardioprotetor baseado exclusivamente na alteração deste índice ainda não está bem estabelecido. Os resultados de 1 ano do estudo SUCCOUR foram recentemente publicados.⁽³⁸⁾ Este foi o primeiro estudo prospectivo e randomizado, desenhado para comparar o tratamento cardioprotetor (betabloqueadores mais inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina) guiado pela queda da FEVE (>10% para um valor absoluto <55% ou queda da FEVE de 5% acompanhada de sintomas) *versus* este tratamento guiado pela queda do SLG2D (critério utilizado: queda relativa ≥12%). Os autores observaram que o tratamento cardioprotetor guiado pelo SLG2D esteve associado a uma queda menos significativa da FEVE no seguimento de 1 ano, apoiando o uso desta ferramenta no monitoramento de DCRTC. No entanto, o estudo foi negativo em relação a seus objetivos primários e não foram observados desfechos clínicos desfavoráveis, com impacto prognóstico definitivo ainda incerto. Estudos adicionais, com maior tempo de seguimento, são necessários para estabelecer de forma categórica essa abordagem na prática clínica.⁽³⁹⁾

O SR2D não se alterou durante ou após a quimioterapia e, principalmente, não teve associação com a queda da FEVE após 1 ano de seguimento. Estes achados estão alinhados aos estudos prévios que demonstram sensibilidade inferior desta técnica na detecção precoce de DCRTC.^(20,21)

O ST3D tem se mostrado uma ferramenta reprodutível e acurada em diversos cenários clínicos.^(40,41) Estudos sugerem que a análise do *strain* pela ecocardiografia tridimensional tem potencial superioridade à técnica bidimensional por diversas razões. Entre elas, o fato de os *speckles* se moverem conforme o movimento translacional cardíaco os deixa mais facilmente rastreados pela técnica tridimensional. Outras vantagens técnicas relacionadas ao ST3D são: a maior independência do ângulo de incidência, não depende de presunções geométricas, tem, em teoria, maior correspondência anatômica que a técnica bidimensional e permite a análise de todos os índices da mecânica ventricular a partir de uma aquisição de imagem única, em plano apical de 4 câmaras e, desta forma, faz toda a análise em menos tempo, dentro de um ciclo cardíaco e, portanto, sob condições hemodinâmicas estáveis.⁽²³⁾ Importantes limitações da técnica tridimensional que merecem destaque são menores resoluções temporal e espacial, dependência de imagem ecocardiográfica satisfatória, necessidade de adequado treinamento e curva de aprendizagem do ecocardiografista, além de baixa disponibilidade e alto custo.⁽²⁴⁾

Em nosso estudo, demonstramos que o ST3D representa um marcador precoce de cardiotoxicidade e pode ter papel prognóstico incremental, identificando uma subpopulação mais vulnerável ao desenvolvimento de disfunção ventricular com queda da FEVE. Correspondente ao que já havíamos observado em nossos resultados iniciais, após a etapa de 240mg/m² de doxorrubicina, identificamos mudanças em diversos índices do ST3D (ASG3D, SLG3D, SCG3D e SRG3D).⁽³⁰⁾ A torção, rotação e *twist* não apresentaram alterações nos diferentes momentos de avaliação. Poucos estudos têm estudado o papel do ST3D em cardio-oncologia. Tarr et al. analisaram 25 pacientes durante e após 3 meses da quimioterapia. Neste estudo, que incluiu diferentes tipos de neoplasias, os autores não demonstraram alterações no ST3D. Entretanto, apenas 7 pacientes foram tratados com antraciclina, quimioterápico com significativo potencial cardiotóxico.⁽²⁷⁾ Em outra análise, Miyoshi et al. avaliaram 55 pacientes com FEVE normal após o término da quimioterapia com antracíclicos. O *strain* foi calculado pelo ST2D e ST3D e comparado a um grupo controle. Os índices que apresentaram alteração mais significativa foram a ASG3D e o SCG3D. Merece destaque que ASG3D teve correlação independente com a maior dose cumulativa do quimioterápico. Todavia, a análise pré-quimioterapia (basal) não foi contemplada, prejudicando o estudo de sensibilidade destes parâmetros.⁽²⁸⁾

Em nosso estudo, semelhante ao já observado com os resultados iniciais previamente publicados, a ASG3D foi o único parâmetro que teve alteração em momento mais precoce, após exposição a dose mais baixa de doxorubicina, sugerindo que este pode ser um marcador muito precoce de cardiotoxicidade.⁽³⁰⁾ De maneira semelhante, Santoro et al. observaram que o ST3D (em especial a ASG3D e o SCG3D) foi superior no reconhecimento subclínico de cardiotoxicidade em pesquisa com 100 pacientes portadores de câncer de mama sob quimioterapia com antracíclicos. Contudo, neste estudo o *strain* só foi avaliado após maior dose cumulativa de antracíclico (média de 505mg/m² de epirrubicina), diferente do presente estudo, que incluiu um momento mais precoce de avaliação.⁽²⁹⁾ Em outra análise, Song et al. observaram a superioridade da técnica tridimensional em comparação à bidimensional na avaliação de 89 pacientes com linfoma após tratamento com epirrubicina (dosagem média de 263mg/m²). Entretanto, nesta pesquisa, o cálculo da ASG3D não foi incluído.⁽⁴²⁾ A tabela 11 resume os principais pontos a serem destacados dos estudos envolvendo ST3D e cardiotoxicidade.

Tabela 11. Pontos de destaque dos principais estudos que avaliaram o *speckle tracking* tridimensional nos pacientes oncológicos sob quimioterapia

Autor	n	Principais resultados	Observação/limitação
Tarr et al. ⁽²⁷⁾	25	ST3D não detectou alteração na função ventricular	Diferentes tipos de neoplasias envolvidas. Apenas 7 pacientes expostos às antraciclina. Avaliação realizada em momento basal e apenas 3 meses após o término da quimioterapia
Miyoshi et al. ⁽²⁸⁾	55	Tratamento com antracíclicos. ASG3D e SCG3D foram os únicos parâmetros que demonstraram alteração em comparação a um grupo controle	Não houve avaliação em momento basal. Análise realizada apenas após o término da quimioterapia (não durante)
Santoro et al. ⁽²⁹⁾	100	Pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos. Potencial superioridade da ASG3D e SCG3D na detecção subclínica de cardiotoxicidade	Avaliação realizada apenas após o término da quimioterapia, com exposição a maior dose cumulativa de antracíclico (505mg/m ² de epirrubicina)
Song et al. ⁽⁴²⁾	89	Pacientes com linfoma. ST3D foi superior ao ST2D na detecção precoce de alterações mecânicas. Avaliação após baixas doses de antracíclicos (263mg/m ² de epirrubicina)	O impacto preditor/prognóstico não foi avaliado. Não realizado seguimento para análise de associação com queda da FEVE

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ASG3D: area strain global pelo *speckle tracking* tridimensional; SCG3D: *strain* circunferencial global pelo *speckle tracking* tridimensional; ST3D: *speckle tracking* tridimensional; ST2D: *speckle tracking* bidimensional.

No presente estudo, destacamos especialmente que, no seguimento de $1,6 \pm 0,6$ anos, a ASG3D precocemente alterada (para níveis abaixo do limite inferior da normalidade), foi o único parâmetro que apresentou associação com a subsequente queda da FEVE, sendo, portanto, um preditor de cardiotoxicidade com potencial impacto prognóstico. Interessante destacar, que das 7 pacientes que apresentaram queda da FEVE com critérios de cardiotoxicidade definitiva, todas tinham ASG3D com valores anormais em momento mais precoce, durante a quimioterapia. Acreditamos que, as alterações precocemente observadas com a ASG3D nesta coorte prospectiva, apresentam potencial impacto em futuras diretrizes, podendo, junto a outras variáveis, agregar valor no reconhecimento de indivíduos com maior risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade definitiva e que talvez se beneficiem de um tratamento cardioprotetor mais precoce.

A ASG3D é um índice semiautomático e relativamente novo, que tem demonstrado impacto em diferentes cenários clínicos, além de boa reprodutibilidade, sendo, portanto, consistente e confiável.⁽³²⁾ Conceitualmente representa a mudança fracional da área de superfície miocárdica durante a sístole e contempla a avaliação das fibras circunferenciais e longitudinais nas camadas endocárdica e subendocárdica.⁽⁴³⁾ Na cardiotoxicidade, o principal mecanismo fisiopatológico envolvido é, em teoria, o estresse oxidativo celular e estudos em modelos animais sugerem que a apoptose dos miócitos induzem a alteração no *strain* antes da queda da FEVE.^(10,44) Os achados do nosso estudo sugerem que a alteração encontrada com a ASG3D possa representar dano muito precoce dos cardiomiócitos secundário ao estresse oxidativo e, que, este complexo processo, possivelmente acomete diferentes camadas miocárdicas e fibras em diferentes sentidos.

Destacamos que, em nosso estudo, observamos ótimos resultados de coeficientes de correlação intraclasse, especialmente com a ASG3D, além do SCG3D, corroborando a hipótese de que são índices confiáveis, com boa reprodutibilidade.

Em nosso estudo também avaliamos o potencial valor prognóstico da TnI-US. Estudos prévios sugerem que a troponina I é um marcador sensível e específico de injúria miocárdica relacionada à quimioterapia, com potencial valor preditor de cardiotoxicidade definitiva.⁽⁴⁵⁾ Em nossa análise, após 240mg/m^2 de doxorubicina, a TnI-US esteve alterada em 41,2% dos pacientes, percentual expressivo e semelhante ao observado em nossos resultados iniciais.⁽³⁰⁾ Entretanto, em momento mais precoce, após dose da doxorubicina de 120mg/m^2 , não foi observada modificação da TnI-US, o que

sugere menor sensibilidade desta variável com menores doses de quimioterápicos. E, mais importante, não demonstramos impacto prognóstico, uma vez que não foi observada associação da TnI-US com a subsequente queda da FEVE. Também não observamos correlação da TnI-US com os parâmetros ecocardiográficos precocemente alterados. Além disto, no seguimento, após 1 ano do término da quimioterapia, os níveis alterados da TnI-US retornaram aos valores basais, fato que, nesta amostra específica, pequena e com curto período de seguimento, pode representar uma injúria miocárdica transitória e sem associação com desfechos clínicos desfavoráveis. Apesar destes achados, é sugerido o uso individualizado da TnI-US no acompanhamento de pacientes com câncer sob quimioterapia. Destaca-se como principal desafio nesta análise, a falta de definição de um valor de corte que represente cardiotoxicidade. Além disso, ainda não há evidências robustas que indiquem a interrupção da quimioterapia ou mesmo o início de cardioproteção guiada exclusivamente por alteração deste biomarcador.^(13,45)

A identificação precoce da cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia é fundamental para reduzir a morbidade e mortalidade na população oncológica. Nesse contexto, a estratificação de risco clínico adequada (identificação e controle dos fatores de risco cardiovascular e conhecimento do potencial cardiotóxico do tratamento do câncer) é essencial.⁽⁴⁶⁾ Os métodos de imagem cardiovascular devem ser utilizados, pois auxiliam na estratificação de risco pré-tratamento, além de serem fundamentais no monitoramento durante e após a quimioterapia.⁽¹⁾ As implicações clínicas do presente estudo são importantes. Os resultados demonstram que a ASG3D identifica danos miocárdicos sutis de forma muito precoce e é preditor de queda da FEVE, com potencial impacto prognóstico em pacientes que recebem baixas doses de antraciclinas. Nossos resultados sugerem que a ASG3D possa representar uma ferramenta adicional a ser incorporada na estratificação de risco cardiovascular do paciente oncológico sob quimioterapia, podendo agregar valor no reconhecimento precoce de uma subpopulação de maior risco para o desenvolvimento de DCRTC.

Dentre as limitações presentes no estudo, destacamos o número pequeno de pacientes avaliados e a participação de um único centro de pesquisa nas avaliações ecocardiográfica e laboratorial dos pacientes. Assim, para validar a reprodutibilidade dos achados da presente pesquisa, são necessários estudos multicêntricos e com maior número de pacientes. Houve uma perda amostral significativa durante o seguimento dos pacientes. A análise do *strain* radial bidimensional foi realizada no plano apical de eixo curto exclusivamente no nível médio-papilar, o que não

representa de fato o *strain* radial global. Não observamos nenhum caso de IC ou desfechos clínicos cardiovasculares desfavoráveis (provavelmente pelo curto tempo de seguimento), limitando a avaliação do impacto clínico definitivo relacionado à alteração precoce da ASG3D. Assim, são necessários estudos direcionados, com maior tempo de seguimento e, adicionalmente, que avaliem a comparação do tratamento cardioprotetor guiado pela queda na ASG3D com esse tratamento guiado pela queda na FEVE, a fim de determinar o real impacto prognóstico dessa ferramenta e seu estabelecimento na prática médica assistencial.

5 CONCLUSÕES

1. A alteração precoce da *area strain* global calculada pelo *speckle tracking* tridimensional teve associação com a subsequente redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no seguimento de pelo menos um ano após o término da quimioterapia;

2. A troponina I ultrasensível apresentou alteração em expressivo percentual dos pacientes estudados, entretanto, este biomarcador não teve correlação com os parâmetros ecocardiográficos avaliados e não apresentou associação com a redução da fração de ejeção ventricular esquerda.

6 APRESENTAÇÃO DO ARTIGO

Piveta RB, Rodrigues AC, Vieira ML, Fischer CH, Afonso TR, Daminello E, et al. Early change in area strain detected by 3D speckle tracking is associated with subsequent cardiotoxicity in patients treated with low doses of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:842532.

7 MÉTRICAS

7.1 Métricas do periódico

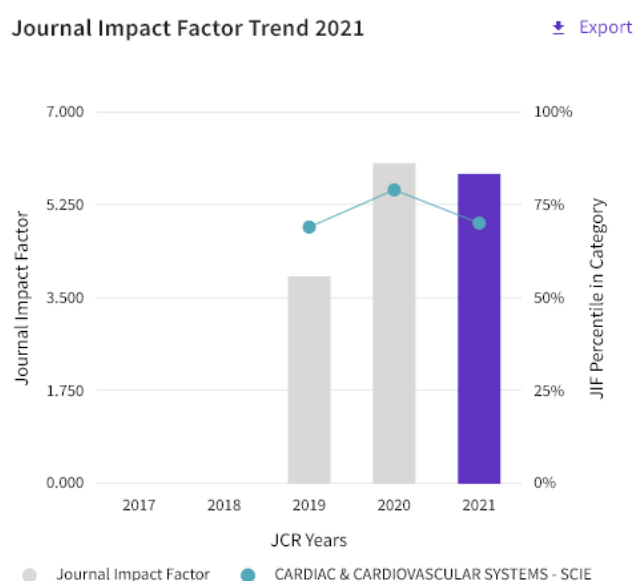
Métricas do periódico nos últimos cinco anos.

7.1.1 Fator de impacto

Periódico: Frontiers in Cardiovascular Medicine

ISSN: 2297-055X

Fator de impacto 2021: 5.848



[View all years](#)

Fonte: Journal Citation Reports.

7.2 Métricas do artigo

7.2.1 Citações

Há uma citação para o artigo nas bases de dados Scopus, Web of Science e Google Scholar, e duas citações em capítulos de livros.

Citação recebida	Scopus/Web of Science/Google Scholar	Capítulo de livro	Total
Jong J, Pinney JR, Packard RR. Anthracycline-induced cardiotoxicity: from pathobiology to identification of molecular targets for nuclear imaging. Front Cardiovasc Med. 2022;9:919719.	1	0	1

Avaliação realizada em 9 de dezembro de 2022.

7.2.2 Altmétrie

Dados altmétricos coletados em 9 de dezembro de 2022.

Escore	Variáveis	Quantidade
	Menções em rede	
	Twitter	2
	Origem das menções	
	Brazil	1
	Switzerland	1
	Citações	
	Dimensions	1
	Artigo	1
	Leituras	4
	Mendeley	4

7.3 Métricas do autor

7.3.1 Redes científicas

Participação do autor nas redes científicas e seus respectivos endereços eletrônicos, onde o autor registra e disponibiliza suas publicações.

Rede científica	Link para acesso ao perfil
ORCID	https://orcid.org/0000-0002-4154-3197
Lattes	http://lattes.cnpq.br/4670175673922889
ScopusID	https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55208529000
Publons/ResearcherID	http://www.webofscience.com/wos/author/record/GBV-9764-2022
ResearchGate	https://www.researchgate.net/profile/Rafael-Piveta

7.3.2 Trabalhos publicados

Trabalhos publicados e indexados na base de dados referencial Web of Science.

Publicações				
Ano	FI	Categoria	Referência	Citações
2016	39.922	Article	Lobo DM, Trevizan PF, Toschi-Dias E, Oliveira PA, Piveta RB , Almeida DR, et al. Neural activation in patients with systolic heart failure. Circulation. 2016;9(16):e003065.	10
2021	2.667	Article	Melo MD, Paiva MG, Santos MV, Rochitte CE, Moreira VD, Saleh MH, et al. Brazilian position statement on the use of multimodality imaging in cardio-oncology-2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(4):845-908.	4
2016	1.874	Article	Rodrigues AC, Afonso JE, Cordovil A, Monaco C, Piveta R , Cordovil R, et al. Spontaneous tricuspid valve chordal rupture in idiopathic pulmonary hypertension. Echocardiography. 2016;33(3):472-5.	3
2012	35.855	Editorial	Piveta RB , Arruda AL, Rodrigues AC, Pinheiro JA, Andrade JL. Rupture of a giant aneurysm of the pulmonary artery caused by schistosomiasis. Eur Heart J. 2012;33(9):1159.	3
2018	16.051	Letter	Piveta RB , Rodrigues AC, Vieira ML, Fischer CH, Afonso TR, Daminello E, et al. Early changes in myocardial mechanics detected by 3-dimensional speckle tracking echocardiography in patients treated with low doses of	2

			anthracyclines. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(11):1729-31.	
2022	5.848	Article	Piveta RB , Rodrigues AC, Vieira ML, Fischer CH, Afonso TR, Daminello E, et al. Early change in area strain detected by 3D speckle tracking is associated with subsequent cardiotoxicity in patients treated with low doses of anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2022;9:842532.	1
2017	2.667	Article	Trindade ML, Rodrigues AC, Pisani CF, Piveta RB , Morhy SS, Scanavacca MI. Superior vena cava syndrome after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. Arq Bras Cardiol. 2017;109(6):615-7.	1
2021	2.263	Article	Vieira ML, Afonso TR, Oliveira AJ, Stangenhuis C, Dantas JC, Franca LA, et al. In-hospital COVID-19 infection echocardiographic analysis: a Brazilian, tertiary single-centre experience. Cardiovascular Ultrasound. 2021;19(1):34.	0
2016	5.834	Meeting abstract	Lobo DM, Trevizan PF, Toschi-Dias E, Oliveira PA, Piveta RB , Mady C, et al. Sleep apnea worsens muscle vasoconstriction during central and peripheral chemoreceptors stimulation in patients with systolic heart failure. FASEB J. 2016;30(Supl 1):755.6.	0
2008	39.922	Meeting abstract	Franca FR, Alves RJ, Campos RN, Piveta RB , Kenji N. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor use on the incidence of atrial fibrillation in the early postoperative period of elective cardiac surgery. Circulation. 2008;118(12):E314.	0

7.3.3 Mediana do fator de impacto dos trabalhos publicados

Fator de impacto das publicações	Mediana
1.874	5.841
2.263	
2.667	
2.667	
5.834	
5.848	
16.051	
35.855	
39.922	
39.922	

7.3.4 Citações recebidas

Publicações x Citações		
Ano	Publicações	Citações
2008	1	2
2012	1	3
2016	3	13
2017	1	1
2018	1	0
2021	2	4
2022	1	1
Total	10	24

7.3.5 H-index e m quociente

Cálculo do h-index	
Tópicos	Dados
Quantidade de publicações:	10
Soma do número de citações:	24
Artigos que receberam citações:	7
Média de citações por item:	2,4
h-index:	3

Cálculo do m quociente		
h-index	3	0,42
Número de anos de publicação	7	

Publicações				
Ano	FI	Categoria	Referência	Citações
2016	39.922	Article	Lobo DM, Trevizan PF, Toschi-Dias E, Oliveira PA, Piveta RB , Almeida DR, et al. Neural activation in patients with systolic heart failure. Circulation. 2016; 9(16):e003065.	10
2021	2.667	Article	Melo MD, Paiva MG, Santos MV, Rochitte CE, Moreira VD, Saleh MH, et al. Brazilian position statement on the use of multimodality imaging in cardio-oncology-2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(4):845-908.	4
2016	1.874	Article	Rodrigues AC, Afonso JE, Cordovil A, Monaco C, Piveta R , Cordovil R, et al. Spontaneous tricuspid valve chordal rupture in idiopathic pulmonary hypertension. Echocardiography. 2016;33(3):472-5.	3
2012	35.855	Editorial	Piveta RB , Arruda AL, Rodrigues AC, Pinheiro JA, Andrade JL. Rupture of a giant aneurysm of the pulmonary artery caused by schistosomiasis. Eur Heart J. 2012;33(9):1159.	3
2018	16.051	Letter	Piveta RB , Rodrigues AC, Vieira ML, Fischer CH, Afonso TR, Daminello E, et al. Early changes in myocardial mechanics detected by 3-dimensional speckle tracking echocardiography in patients treated with low doses of anthracyclines. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(11):1729-31.	2
2022	5.848	Article	Piveta RB , Rodrigues AC, Vieira ML, Fischer CH, Afonso TR, Daminello E, et al. Early change in area strain detected by 3D speckle tracking is associated with subsequent cardiotoxicity in patients treated with	1

			low doses of anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2022;9:842532.	
2017	2.667	Article	Trindade ML, Rodrigues AC, Pisani CF, Piveta RB , Morhy SS, Scanavacca MI. Superior vena cava syndrome after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. Arq Bras Cardiol. 2017;109(6):615-7.	1
2021	2.263	Article	Vieira ML, Afonso TR, Oliveira AJ, Stangenhuis C, Dantas JC, Franca LA, et al. In-hospital COVID-19 infection echocardiographic analysis: a Brazilian, tertiary single-centre experience. Cardiovascular Ultrasound. 2021;19(1):34.	0
2016	5.834	Meeting abstract	Lobo DM, Trevizan PF, Toschi-Dias E, Oliveira PA, Piveta RB , Mady C, et al. Sleep apnea worsens muscle vasoconstriction during central and peripheral chemoreceptors stimulation in patients with systolic heart failure. FASEB J. 2016;30(Supl 1):755.6.	0
2008	39.922	Meeting abstract	Franca FR, Alves RJ, Campos RN, Piveta RB , Kenji N. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor use on the incidence of atrial fibrillation in the early postoperative period of elective cardiac surgery. Circulation. 2008;118(12):E314.	0

8 REFERÊNCIAS

1. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1504–24.
2. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 2004;109(25):3122–31.
3. 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.
4. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al.; Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213–20.
5. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(4):280–99.
6. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869–79.
7. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(1):63–75.
8. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287–306.
9. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):105–13.
10. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18(11):1639–42.
11. Tahover E, Sonnenblick A, Peretz T, Katz D. [Update: adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer]. *Harefuah.* 2012;151(1):37–42. Hebrew.
12. Lidbrink E, Chmielowska E, Otremba B, Bouhlel A, Lauer S, Liste Hermoso M, et al. A real-world study of cardiac events in > 3700 patients with HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab: final analysis of the OHERA study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(1):187–96.
13. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–801.

14. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911–39.
15. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1201–3.
16. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(7):1313–27.
17. Arias-Godínez JA, Guadalajara-Boo JF, Patel AR, Pandian NG. Function and mechanics of the left ventricle: from tissue Doppler imaging to three dimensional speckle tracking. *Arch Cardiol Mex.* 2011;81(2):114–25.
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. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):596–603.
20. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):493–8.
21. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt A):2751–68.
22. Sorrentino R, Esposito R, Pezzullo E, Galderisi M. Real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography: technical aspects and clinical applications. *Res Reports Clin Cardiol.* 2016;7:147–58.
23. Pérez De Isla LV. JL. Z. Three-dimensional speckle tracking. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2008;1(1):25–9.
24. Muraru D, Niero A, Rodriguez-Zanella H, Cherata D, Badano L. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(1):101–17.
25. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Reliability of left ventricular volumes and function measurements using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(2):159–68.
26. Kleijn SA, Pandian NG, Thomas JD, Perez de Isla L, Kamp O, Zuber M, et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(4):410–6.
27. Tarr A, Stoebe S, Tuennemann J, Baka Z, Pfeiffer D, Varga A, et al. Early detection of cardiotoxicity by 2D and 3D deformation imaging in patients receiving chemotherapy. *Echo Res Pract.* 2015;2(3):81–8.

28. Miyoshi T, Tanaka H, Kaneko A, Tatsumi K, Matsumoto K, Minami H, et al. Left ventricular endocardial dysfunction in patients with preserved ejection fraction after receiving anthracycline. *Echocardiography*. 2014;31(7):848–57.
29. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):930–6.
30. Piveta RB, Rodrigues AC, Vieira ML, Fischer CH, Afonso TR, Daminello E, et al. Early changes in myocardial mechanics detected by 3-dimensional speckle tracking echocardiography in patients treated with low doses of anthracyclines. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1729–31.
31. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314.
32. Truong VT, Phan HT, Pham KN, Duong HN, Ngo TN, Palmer C, et al. Normal ranges of left ventricular strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(12):1586–1597.e5.
33. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MP, Galas FR, et al.; Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GEIC/SBC); Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. [I Brazilian guideline for cardio-oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 1):1–52. Portuguese.
34. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al.; Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(17):1293–305.
35. Willson ML, Burke L, Ferguson T, Gherzi D, Nowak AK, Wilcken N. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD004421.
36. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2319–28.
37. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77–84.
38. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al.; SUCCOUR Investigators. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):392–401.
39. Moslehi JJ, Witteles RM. Global longitudinal strain in cardio-oncology. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):402–4.
40. Schueler R, Sinning JM, Momcilovic D, Weber M, Ghanem A, Werner N, et al. Three-dimensional speckle-tracking analysis of left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(8):827–834.e1.

41. Urbano-Moral JA, Arias-Godinez JA, Ahmad R, Malik R, Kiernan MS, DeNofrio D, et al. Evaluation of myocardial mechanics with three-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients: comparison with two-dimensional speckle tracking and relationship with clinical variables. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(12):1167–73.
42. Song FY, Shi J, Guo Y, Zhang CJ, Xu YC, Zhang QL, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(6):857–68.
43. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):314–21.
44. Haileselassie B, Su E, Pozios I, Niño DF, Liu H, Lu DY, et al. Myocardial oxidative stress correlates with left ventricular dysfunction on strain echocardiography in a rodent model of sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2017;5(1):21.
45. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749–54.
46. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945–60.

Abstract

Introduction: The early identification of cardiotoxicity related to cancer treatment has a potential prognostic impact. The echocardiogram has proven to be a valuable tool in this scenario, however, the parameters commonly applied for this evaluation have shown low accuracy. The drop of left ventricular ejection fraction, the main index that defines cardiotoxicity, is often observed only in the late stages, limiting the therapeutic response of these patients. Thus, in view of these circumstances, early and non-invasive recognition of cardiotoxicity has a practical role in the prognosis of this population.

Purpose: To analyse the association of two and three-dimensional speckle tracking derived strain with subsequent reduction in left ventricular ejection fraction and/or clinical outcomes in breast cancer patients treated with low doses of anthracyclines, in a follow-up of at least one year after the end of chemotherapy. We also analysed serum levels of ultrasensitive troponin I in this population, its correlation with the echocardiographic parameters studied and its prognostic impact. **Methods:** We evaluated breast cancer individuals in therapy with anthracyclines in five steps: (1) baseline, (2) after cumulative dose of 120mg/m² of doxorubicin (3) after cumulative dose of 240mg/m², (4) six months and (5) one year after chemotherapy with anthracyclines. A comprehensive echocardiographic study and ultrasensitive troponin I were performed at each step. We analysed left ventricular ejection fraction, two-dimensional speckle tracking with radial and longitudinal strain, three-dimensional speckle tracking with radial, circumferential and longitudinal strain, torsion, rotation, global area strain and twist. Cardiotoxicity was assumed if reduction in left ventricular ejection fraction of more than 10% to a value of less than 0,53 was observed. Statistical analyses were performed using generalised linear models and multiple comparisons using the Bonferroni method. Analyses of intraobserver and interobserver variability were performed. **Results:** Fifty-one female patients aged 50.6 ± 11 years were evaluated. No patient had a clinical examination compatible with heart failure. Trastuzumab in cancer therapy showed mild association with the decrease in left ventricular ejection fraction (p=0.045). After 240mg/m² doxorubicin cumulative dose, the ultrasensitive troponin I changed (>34pg/mL) in 21 patients (p<0.001), the 2D longitudinal global strain reduced (-17.8 to -17.1%, p<0.001) and 3D speckle tracking revealed changes in longitudinal, radial, circumferential and area strain. The left ventricular ejection fraction remained unchanged (p=0.178). The 3D global

area strain was the only parameter that changed ($p < 0.001$) after a lower cumulative dose of doxorubicin (120 mg/m^2). We did not observe a correlation between ultrasensitive troponin I and the echocardiographic parameters evaluated. After one year of treatment, 7 patients showed criteria for definitive cardiotoxicity. The 3D global area strain was the only parameter that was related to decrease in left ventricular ejection fraction ($p = 0.009$).

Conclusion: The early change in the 3D global area strain was related to decrease in the left ventricular ejection fraction one year after the end of chemotherapy. Ultrasensitive troponin I was abnormal in a significant number of the individuals studied; however, this biomarker was not related to the evaluated echocardiographic parameters and was not associated with a drop in left ventricular ejection fraction.

Keywords: Cardiotoxicity; Echocardiography; Ventricular function, left; Heart failure; Doxorubicin