

Acurácia do Strain Longitudinal Global na Predição de Cardiotoxicidade em uma Coorte de Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento com Antracíclicos e/ou Trastuzumab

Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment

Eliza de Almeida Gripp, Gabriela Escudini de Oliveira, Luiz Augusto Feijó, Marcelo Iorio Garcia, Sergio Salles Xavier, Andréa Silvestre de Sousa

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: A elevada morbimortalidade da cardiotoxicidade associada à terapia antineoplásica para o câncer de mama poderia ser reduzida com uso precoce de drogas cardioprotetoras. No entanto, a baixa sensibilidade da fração de ejeção limita sua utilização nessa estratégia preventiva. Novos parâmetros, como o *strain* longitudinal global, estão sendo utilizados na detecção precoce das alterações da função contrátil.

Objetivos: Avaliar a incidência de cardiotoxicidade entre pacientes tratados para câncer de mama, os fatores independentes associados a esse evento e a capacidade do *strain* em identificá-la precocemente.

Métodos: Estudo prospectivo observacional de pacientes ambulatoriais consecutivos com diagnóstico de câncer de mama, sem tratamento antineoplásico prévio, sem disfunção ventricular, submetidos ao uso de antracíclicos e/ou trastuzumab, avaliados trimestralmente de forma cega em relação à terapia, seguidos por 6 a 12 meses. Regressão de Cox foi utilizada para avaliar a associação de variáveis clínicas, terapêuticas e ecocardiográficas com cardiotoxicidade. Curva ROC foi construída para identificar o ponto de corte do *strain* capaz de prever redução da fração de ejeção. Para todos os testes, o nível de significância estatística foi definido com $p \leq 0,05$.

Resultados: Dentre 49 mulheres com idade média de $49,7 \pm 12,2$ anos, identificamos 5 casos de cardiotoxicidade (10%), aos 3 ($n = 2$) e 6 ($n = 3$) meses de seguimento. *Strain* foi associado de forma independente ao evento ($p = 0,004$; HR = 2,77; IC95%: 1,39-5,54), tendo como ponto de corte o valor absoluto de -16,6 (ASC = 0,95; IC95%: 0,87-1,0) ou redução de 14% (ASC = 0,97; IC95%: 0,9-1,0).

Conclusão: A redução de 14% do *strain* (ou valor absoluto de -16,6) foi capaz de identificar precocemente pacientes que podem evoluir com cardiotoxicidade associada ao antracíclico e/ou trastuzumab. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):140-150)

Palavras-chave: Neoplasias da Mama/tratamento farmacológico; Cardiotoxicidade; Volume Sistólico; Trastuzumab, Indicadores de Morbimortalidade.

Abstract

Background: The high cardiotoxicity morbidity and mortality rates associated with the antineoplastic therapy for breast cancer could be reduced with the early use of cardioprotective drugs. However, the low sensitivity of left ventricular ejection fraction limits its use in that preventive strategy. New parameters, such as global longitudinal strain, are being used in the early detection of contractile function changes.

Objectives: To assess the incidence of cardiotoxicity in patients treated for breast cancer, the independent factors associated with that event, and the ability of strain to identify it early.

Methods: Prospective observational study of consecutive outpatients diagnosed with breast cancer, with no previous antineoplastic treatment and no ventricular dysfunction, who underwent anthracycline and/or trastuzumab therapy. The patients were quarterly evaluated on a 6- to 12-month follow-up by an observer blind to therapy. Cox regression was used to evaluate the association of cardiotoxicity with clinical, therapeutic and echocardiographic variables. A ROC curve was built to identify the strain cutoff point on the third month that could predict the ejection fraction reduction on the sixth month. For all tests, the statistical significance level adopted was $p \leq 0.05$.

Results: Of 49 women (mean age, 49.7 ± 12.2 years), cardiotoxicity was identified in 5 (10%) on the third ($n = 2$) and sixth ($n = 3$) months of follow-up. Strain was independently associated with the event ($p = 0.004$; HR = 2.77; 95%CI: 1.39-5.54), with a cutoff point for absolute value of -16.6 (AUC = 0.95; 95%CI: 0.87-1.0) or a cutoff point for percentage reduction of 14% (AUC = 0.97; 95%CI: 0.9-1.0).

Conclusion: The 14% reduction in strain (absolute value of -16.6) allowed the early identification of patients who could develop anthracycline and/or trastuzumab-induced cardiotoxicity. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):140-150)

Keywords: Breast Neoplasms/drug therapy; Cardiotoxicity; Stroke Volume; Trastuzumab; Indicators of Morbidity and Mortality

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

Correspondência: Eliza de Almeida Gripp •

Rua Belisário Távora, 302 / 101 – 2. CEP 22245-070, Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: elizagripp@cardiol.br, elizagripp@yahoo.com.br

Artigo recebido em 13/07/2017, revisado em 10/02/2017, aceito em 08/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180021

Introdução

O progresso no tratamento de inúmeros tumores, incluindo a utilização de novos antineoplásicos, permitiu a redução da mortalidade associada ao câncer, com mais de 12 milhões de sobreviventes.¹ Entretanto, o aumento da sobrevida permitiu identificar efeitos colaterais, entre eles a cardiotoxicidade, responsável pelo aumento da mortalidade.^{2,3}

A Sociedade Europeia de Cardiologia em 2016 recomenda como diagnóstico: redução > 10% na fração de ejeção (FE), para valores abaixo da normalidade (53%).⁴ Anterior a essa publicação, diferentes definições foram usadas para cardiotoxicidade, gerando dificuldades na avaliação da real incidência.² A definição mais comumente utilizada foi descrita pelo comitê de revisão cardíaca e de avaliação de cardiotoxicidade associada ao trastuzumab, sendo caracterizada pela redução de 5% ou mais para valores abaixo de 55% de FE, acompanhado de sinais e/ou sintomas de insuficiência cardíaca (IC) ou redução de 10% ou mais para valores abaixo de 55% de FE, sem clínica de IC.⁵⁻⁸

A cardiotoxicidade é um efeito colateral bem estabelecido de vários antineoplásicos, particularmente antracíclicos e trastuzumab, usados no tratamento de câncer de mama.^{9,10}

A identificação de pacientes com alto risco de desenvolver a cardiotoxicidade seria a estratégia ideal para redução da mortalidade.

O *strain* longitudinal global (SLG) está sendo utilizado na prática clínica com o intuito de detectar precocemente as alterações da função contrátil miocárdica;¹¹ no entanto, ainda não há uma padronização de seu uso e o ponto de corte como preditor de cardiotoxicidade.

O consenso realizado entre a Sociedade Americana e a Europeia demonstrou que as alterações de deformidade precedem a disfunção ventricular. Redução > 15% do SLG, imediatamente após ou durante o tratamento com antracíclicos, foi o parâmetro mais útil em prever cardiotoxicidade, enquanto uma redução menor que 8% provavelmente excluiria seu diagnóstico.¹² Entretanto, existe uma zona cinzenta entre esses valores.

Os objetivos de nosso estudo foram avaliar a incidência de cardiotoxicidade associada ao tratamento antineoplásico para o câncer de mama, identificar os fatores de risco independentes associados com esse evento (medicamentos, dose, radioterapia, dados clínicos e variáveis ecocardiográficas) e identificar o melhor ponto de corte do valor do SLG para a detecção precoce, anterior à redução da FE.

Métodos

Estudo prospectivo e observacional de pacientes ambulatoriais consecutivos, encaminhados ao ambulatório de Oncologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Rio de Janeiro, Brasil, com diagnóstico confirmado de câncer de mama e indicação de tratamento antineoplásico potencialmente cardiotoxíco. A coleta de dados foi realizada no período de 22/01/2015 a 19/06/2016, mediante preenchimento de uma ficha onde constavam informações clínicas do paciente, exame físico, dados ecocardiográficos e o tratamento proposto.

Os critérios de inclusão foram: idade \geq 18 anos; diagnóstico de câncer de mama, sem tratamento com antineoplásicos e/ou radioterapia prévios; FE normal, de acordo com as últimas recomendações das sociedades americana e europeia de ecocardiografia¹³ (acima de 54% pelo Simpson), no primeiro ecodoppler cardiograma antes do tratamento; e planejamento de tratamento antineoplásico com antracíclicos e/ou trastuzumab.

Os critérios de exclusão foram: impossibilidade de avaliação precisa do SLG devido à janela acústica inadequada; presença de arritmias cardíacas e/ou ritmos não sinusais; uso de β -bloqueadores e/ou inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou bloqueadores do receptor da angiotensina; e patologias valvares com graduação maior que leve.

Os pacientes que contemplaram os critérios de inclusão foram encaminhados para a realização de ecodoppler cardiograma basal (antes do início do antracíclico) e a cada 3 meses, com seguimento de 6 a 12 meses no HUCFF. Todos os exames foram realizados por um único ecocardiografista, cego para o tratamento instituído. Dois protocolos distintos de antineoplásicos foram utilizados:

1. FEC (5-fluoracil 500 mg/m², epirrubina 100 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m²) em 3 ciclos, a cada 21 dias, seguido de docetaxel 100 mg/m² em outros 3 ciclos, a cada 21 dias;
2. Doxorubicina 60 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias, em quatro aplicações, seguido de paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 ciclos, tanto para tratamento adjuvante como neoadjuvante.

As pacientes elegíveis para trastuzumab deveriam ter a avaliação genética com pesquisa do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Naquelas com HER2 positivo (+++/+++) ou ainda HER2 duvidoso (++/+++), mas FISH (*Fluorescence in Situ Hybridization*) positivo, era indicado tratamento adjuvante. O trastuzumab era oferecido por 1 ano, compreendendo 18 aplicações com intervalo de 21 dias, com dose de ataque correspondendo a 8 mg/kg, seguida de manutenção 6mg/m².

No período de 19 meses (22/01/2015 a 19/06/2016), 58 pacientes foram encaminhadas pelo Serviço de Oncologia do HUCFF para realização do ecodoppler cardiograma. Dessas, 9 foram excluídas devido à janela acústica inadequada e, dentre essas, 2 estavam em uso de β -bloqueador, restando 49 pacientes que constituíram a população do estudo.

Ecodoppler cardiograma

O ecodoppler cardiograma foi realizado na posição lateral esquerda, em repouso e no aparelho Vivid S6-GE (GE, Vingmed Ultrassound Horten, Noruega), monitor LCD 17", com aquisição de imagens pelo transdutor 3S, com harmônica, sendo as medidas reavaliadas por um segundo observador, também cego e com *expertise* no método, seguindo-se de testes de concordância interobservador. Todos os exames foram realizados em um único aparelho. O setor e profundidade foram ajustados para otimizar a imagem. As medidas e aquisição de imagens seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular.¹³

As seguintes medidas foram realizadas: FE foi calculada usando o método de Simpson e considerado valor normal > 54% (sexo feminino), de acordo com as recomendações atuais.¹³ A função diastólica foi avaliada pelo fluxo mitral com os valores anterógrados da onda E e onda A, o Doppler tecidual do anel septal e lateral, medidas da onda S' (velocidade sistólica do anel mitral) e a relação E/E'. Além disso, foram avaliados onda S do ventrículo direito (VD - cm/s), volume atrial esquerdo indexado (ml/m²), excursão sistólica do anel tricuspídeo (TAPSE) e pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP).

A cardiotoxicidade foi definida como a redução de 5% ou mais para valores abaixo de 55% de FE em pacientes sintomáticos ou a redução de 10% ou mais para valores abaixo de 55% de FE para pacientes assintomáticos, de acordo com a definição descrita pelo comitê de revisão cardíaca e de avaliação de cardiotoxicidade associada ao trastuzumab.⁸

O SLG foi adquirido através do *Automated Functional Imaging* (AFI) de 3 cliques com imagens do ventrículo esquerdo (VE) em 3 cortes apicais, de forma que todos os segmentos miocárdicos estivessem bem visualizados: 4 câmaras, 2 câmaras e 3 câmaras. Foi realizada a marcação dos eventos de abertura e fechamento da valva aórtica. As imagens foram adquiridas com *frame rate* de 40-90 fps (> 70% da frequência cardíaca). O *strain* do VD foi realizado através do AFI. Foi necessária a aquisição de um clipe de projeção da janela apical adaptada para o estudo do VD de forma a incluir toda a parede livre do VD e sua ponta para posterior análise. Foi realizada a marcação de 3 pontos nos segmentos basais (septo inferior, anel tricuspídeo) e ápice. Após essa marcação, a análise foi realizada de modo idêntico ao descrito para o VE.

As imagens foram analisadas no próprio aparelho e na estação de trabalho (EchoPAC 13.0, GE Vingmed Ultrasound Horten, Noruega).

Reprodutibilidade

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

Foi realizado um sorteio aleatório incluindo exames em vários tempos de seguimento, definindo uma amostra de aproximadamente 10% de todos os cálculos de SLG analisados ao longo do estudo. Os dados foram reavaliados pelo mesmo observador, cego para o tratamento instituído e com *expertise* no método, de modo a permitir a análise de concordância intraobservador.

A análise interobservador foi realizada por outro ecocardiografista, também com *expertise* e grande experiência na avaliação do SLG, a principal variável do estudo. Ele utilizou o mesmo clipe selecionado pela primeira observadora, com configurações pré-definidas, como profundidade, ganho, valor da frequência de repetição de pulsos (PRF); no entanto, as novas regiões de interesse para demarcação do miocárdio são executadas livremente no momento da reanálise. Caso o observador concorde com a região de interesse assinalada, o próximo passo é a aprovação dos seis segmentos de acordo

com as paredes avaliadas. Realizada a aprovação por um comando na tela da estação de trabalho, os valores do SLG e segmentar serão calculados e demonstrados através do *bull's eye*. Os cálculos de SLG do VE e *strain* do VD e da parede livre do VD foram assim repetidos na estação de trabalho pelo segundo observador desconhecendo o momento de realização do ecodopplercardiograma, o tratamento e a evolução do paciente.

Análise estatística

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

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

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

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

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

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

Resultados

Foram encaminhadas 58 pacientes do sexo feminino provenientes do Serviço de Oncologia do HUCFF, das quais, 49 foram incluídas no estudo. O fator de exclusão de 9 pacientes foi o biotipo, com maior índice de massa corporal (IMC), gerando janela acústica inadequada para realização do SLG do VE e da FE pelo Simpson.

A idade média da população do estudo foi de $49,7 \pm 12,2$ anos, com tempo de seguimento de $381 \pm 29,8$ dias. As características basais das pacientes incluídas no estudo e daquelas excluídas dele estão listadas na Tabela 1.

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

As pacientes foram submetidas à realização de ecodopplercardiogramas seriados, sendo o primeiro antes do início do tratamento, e os seguintes nos 3°, 6°, 9° e 12° meses, conforme o protocolo do estudo. Obrigatoriamente, o SLG do VE e a FE pelo Simpson foram obtidos em todos os exames das 49 pacientes. O tempo médio da realização entre o primeiro exame e o início do tratamento antineoplásico foi de 9 dias.

Tabela 1 – Características gerais da população incluída e excluída no estudo

Variável	população incluída n = 49	população excluída n = 9	p
Idade (anos) ^{* #}	49,7 ± 12,2	51,0 ± 12,9	0,78
Peso (kg) [#]	67,6 ± 12,6	90,5 ± 12,5	< 0,05
Altura (m) [#]	1,5 ± 0,06	1,5 ± 0,09	0,75
ASC (m ²) [#]	1,65 ± 0,2	1,9 ± 0,2	< 0,05
IMC (kg/m ²) ^{† §}	26,1 (23,6 - 30,4)	37,9 (31,6 - 40,9)	< 0,001
PAS (mmHg) [#]	125,1 ± 17,4	132,2 ± 12,0	0,25
PAD (mmHg) [§]	74,7 ± 12,0	84,4 ± 5,3	0,02
FC (bpm) [#]	77,2 ± 10,1	83,4 ± 13,7	0,12
FE (Teicholz - %) [#]	69,0 ± 0,7	67,7 ± 9,3	0,59
Dose Total Antracíclico (Equivalência) (mg/m ²) ^{† §}	600 (534-760)	600 (507-590)	0,68
Dose Total Trastuzumab (mg/m ²) [#]	6823,3 ± 2395,6	7079 ± 2207,6	0,88
HAS [‡]	16 (32,7)	4 (44,4)	0,37
DM tipo II [‡]	2 (4,1)	0	0,71
Betabloq. [‡]	0	1 (11,1)	0,15
IECA / BRA [‡]	0	1 (11,1)	0,15
AAS [‡]	2 (4,1)	0	0,71
HCTZ [‡]	14 (28,6)	3 (33,3)	0,52
Estatina [‡]	3 (6,1)	0	0,59
CA mama direita [‡]	24 (49,0)	8 (88,9)	0,03
CA mama esquerda [‡]	25 (51,0)	2 (22,2)	0,11
Carcinoma ductal infiltrante [‡]	34 (69,4)	9 (100)	
Carcinoma lobular [‡]	7 (14,3)	0	0,16
Outros subtipos [‡]	8 (16,3)	0	
Cirurgia pré-QT [‡]	20 (40,8)	3 (33,3)	0,49
Radioterapia [‡]	26 (53,1)	7 (77,8)	0,16
Doxorrubicina [‡]	20 (40,8)	2 (22,2)	0,25
Epirubicina [‡]	29 (59,2)	7 (77,8)	0,25
Trastuzumab [‡]	8 (16,3)	2 (22,2)	0,48

^{*} Média (desvio-padrão); [†] Mediana (Percentil 25-75); [‡] N (%); ASC: área da superfície corporal; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; FE: fração de ejeção; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; HCTZ: hidroclorotiazida; CA: câncer; QT: quimioterapia; [§] Mediana (Percentil 25-75); kg: quilograma; m: metros; m²: metro quadrado; mmHg: milímetros de mercúrio; bpm: batimentos por minuto. As variáveis categóricas comparadas por teste do qui-quadrado[‡], com valor de p ≤ 0,05. As variáveis contínuas foram comparadas por teste U de Mann Whitney[§] ou Teste t de Student[#], com valor de p ≤ 0,05.

Foi realizada uma análise comparativa entre a população estudada e aquela excluída do estudo, sendo observada semelhança entre os grupos.

Análise intra e interobservador do strain longitudinal global

Os coeficientes de correlação intraclassa intraobservador para SLG de VE e strain do VD e da parede livre do VD foram 0,97 (IC95%: 0,91 a 0,99), 0,98 (IC95%: 0,93 a 0,99) e 0,98 (IC95%: 0,95 a 0,99). Os coeficientes de correlação intraclassa interobservador foram 0,97 (IC95%: 0,92 a 0,99), 0,97 (IC95%: 0,92 a 0,99) e 0,98 (IC95%: 0,93 a 0,99), respectivamente. Os resultados demonstraram uma excelente concordância inter e intraobservador. A análise interobservador de SLG do VE e strain do VD e da parede livre do VD também

podem ser avaliadas através das Figuras 1A, 1B e 1C (Gráficos de Bland-Altman) com excelente resultado.

Características da população que evoluiu com cardiotoxicidade

Todas as pacientes de nosso estudo receberam antracíclico; 80% dessas pacientes fizeram radioterapia após a quimioterapia. Durante o seguimento, 10% das pacientes desenvolveram cardiotoxicidade (n = 5), sendo duas no 3º mês e três no 6º mês. Embora não tenha sido encontrada uma associação estatisticamente significativa, pode-se observar que a média de idade das pacientes com cardiotoxicidade foi maior quando comparada à das 44 pacientes que não a desenvolveram. Além disso, 80% dessas pacientes foram submetidas à radioterapia, o que sem dúvida alguma representa relevância

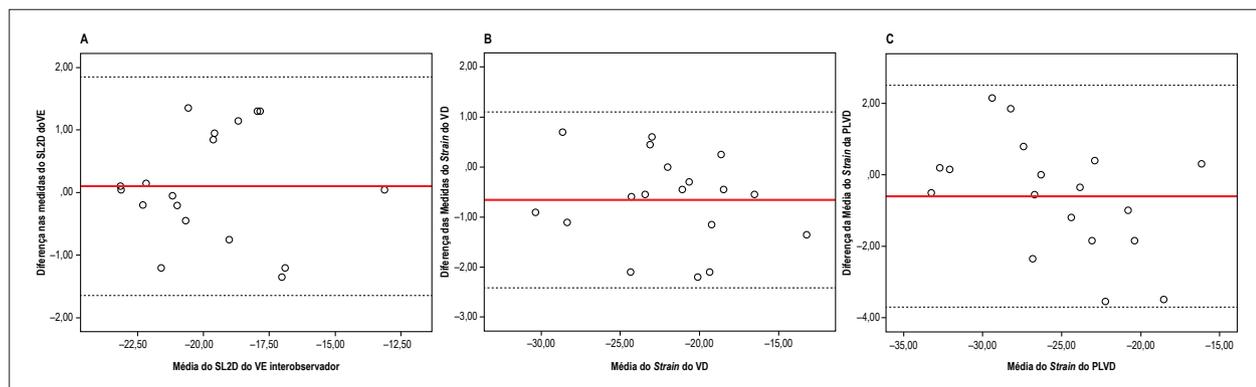


Figura 1 – Gráficos de Bland-Altman demonstrando análise interobservador do *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo, *strain* do ventrículo direito e da parede livre do ventrículo direito (PLVD) em A, B e C, respectivamente.

clínica. Todas as pacientes fizeram uso de antracíclicos. Em duas pacientes (40%) que evoluíram com cardiotoxicidade, o trastuzumab foi associado ao esquema antineoplásico. As características basais das pacientes que evoluíram com cardiotoxicidade estão reportadas na Tabela 2.

Descrição dos parâmetros ecocardiográficos

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

A Tabela 4 descreve os cinco casos de cardiotoxicidade.

Quando avaliada a redução percentual do SLG do VE, do basal em relação ao 3º mês entre pacientes com e sem cardiotoxicidade, percebemos uma nítida diferença entre os dois grupos, conforme demonstrado na Figura 2A. O mesmo comportamento não ocorreu quando avaliamos a redução percentual da FE no mesmo período, confirmando que essa última variável não é tão sensível quanto o SLG no diagnóstico de cardiotoxicidade conforme Figura 2B.

Os *strains* da parede livre do VD e do VD foram adquiridos utilizando-se o mesmo *software* desenvolvido para análise do VE, e demonstraram discretas alterações no 3º e 6º meses, não significativas e com subsequente normalização. No entanto, TAPSE e *Doppler* tecidual do anel tricúspideo, medidas relacionadas ao VD, não se alteraram durante o seguimento.

Preditores de cardiotoxicidade

Com o objetivo de avaliar a associação de cada variável ecocardiográfica com o desfecho de cardiotoxicidade, foi realizada análise de regressão de Cox (Tabela 5).

As variáveis que tiveram $p \leq 0,05$ na análise de regressão de Cox univariada foram para a análise multivariada de preditores independentes de cardiotoxicidade: FE pelo Simpson, o SLG do VE do 3º mês, volume de átrio esquerdo e análise da função diastólica. Dois modelos foram idealizados, separando as informações de volume atrial esquerdo

e função diastólica, pois as duas variáveis expressam informação similar, podendo ser interpretadas no conceito de colinearidade. Somente SLG do VE no 3º mês permaneceu como preditor independente de cardiotoxicidade, mantendo uma associação estatisticamente significativa nos modelos multivariados, mesmo quando as variáveis selecionadas na regressão univariada foram testadas duas a duas.

Curvas ROC para predição de cardiotoxicidade pelo SLG do VE

Para definição do ponto de corte do valor absoluto do SLG do VE no 3º mês com a melhor acurácia para prever cardiotoxicidade no 6º mês, foi construída uma curva ROC (Figura 3A). O valor do SLG do VE de -16,6 apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 95% para prever a cardiotoxicidade no 6º mês. De forma similar, uma segunda curva ROC foi construída para definir o ponto de corte de maior acurácia para redução percentual do SLG do VE capaz de prever cardiotoxicidade (Figura 3B). O valor de -14% apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 99% para esse diagnóstico. A acurácia da queda percentual de 14% do SLG (*strain* do 3º mês em relação ao basal) foi avaliada através de sua sensibilidade e sua especificidade, com valores de 100% e 93%, respectivamente.

Discussão

Os resultados do presente estudo demonstram que o SLG do VE é um excelente preditor de cardiotoxicidade em nossa população, com elevada eficácia para seu diagnóstico precoce.

Perfil de morbidade da população estudada

O perfil de morbidade de nossa população foi considerado baixo. A incidência dos fatores de risco que poderiam estar relacionados com o desfecho cardiotoxicidade foi muito pequena, não sendo possível demonstrar associação estatisticamente significativa. Esse perfil difere de outros estudos, onde há casos de tabagismo, uso prévio de quimioterápicos, relato de radioterapia, além de maior frequência de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus.^{14,15} O perfil de baixa morbidade pode ser associado com menor incidência de cardiotoxicidade avaliada em nossa população. Os maiores

Tabela 2 – Características basais dos pacientes tratados com antracíclicos e trastuzumab - Associação com cardiotoxicidade

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

* Média (desvio-padrão) † Mediana (Percentil 25-75) ‡ N (%); ASC: área da superfície corporal; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; AAS: ácido acetilsalicílico; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; FEC: 5-Fluoracil + Epirubicina + Ciclofosfamida; AC: Doxorubicina + Ciclofosfamida.

As variáveis categóricas foram comparadas por teste do qui-quadrado[‡], com valor de $p \leq 0,05$. As variáveis contínuas foram comparadas por teste U de Mann Whitney[§] ou Teste t de Student^{||}, com valor de $p \leq 0,05$.

IMC foram excluídos do nosso estudo, que poderiam ser considerados pacientes com maior risco de cardiotoxicidade, limitando a taxa de incidência.

Definição de cardiotoxicidade

A definição de cardiotoxicidade é uma questão fundamental a ser mencionada, pois não há uma uniformidade nos estudos, dificultando a avaliação da real incidência do evento. A incidência de cardiotoxicidade em uma revisão sistemática publicada em 2014 variou entre 13% e 32%.¹⁵ Estudos publicados por Sawaya et al.,¹⁶ e Baratta et al.,¹⁷ encontraram uma incidência em torno de 20%, utilizando o mesmo critério do comitê do trastuzumab. Em nosso estudo, a incidência encontrada foi de 10%, inferior à descrita nos trabalhos acima. Isso poderia ser explicado pelo baixo perfil de morbidade de nossa população e composta apenas por pacientes com câncer de mama, com protocolos semelhantes de tratamento. No trabalho do Baratta et al.,¹⁷ se calculamos

a incidência de cardiotoxicidade apenas entre pacientes com câncer de mama, encontramos uma taxa de 12%, semelhante à observada em nossa população.

Características da população que evoluiu com cardiotoxicidade

Em nosso estudo, não encontramos associação de risco estatisticamente significativa entre variáveis clínicas e antropométricas, tipo histológico do tumor e tratamento instituído com presença de cardiotoxicidade. Entretanto, algumas variáveis apresentavam informações com relevância clínica. A primeira a ser mencionada foi a idade, que era maior no grupo que desenvolveu cardiotoxicidade (média de 56 anos versus 49 anos, no grupo sem cardiotoxicidade), o que poderia levar a um risco maior de evento segundo os dados da literatura. Outra variável interessante, as doses totais de antracíclico e trastuzumab, que foram menores no grupo com cardiotoxicidade, justificadas provavelmente pela suspensão ou redução da dose da medicação pelo serviço de oncologia mediante a informação de queda da FE.

Tabela 3 – Características ecocardiográficas dos pacientes tratados com antracíclicos e traztuzumab - Associação com cardiotoxicidade

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

* médias ± DP; FE: fração de ejeção pelo Simpson; Dif. FE: diferença da fração de ejeção; Dif. SLG: Diferença do Strain Longitudinal Global; E/E': Relação entre valores das ondas E e E' do ecodopplercardiograma; S VE: Onda S do ventrículo esquerdo; S VD: Onda S do Ventrículo Direito.
As variáveis ecocardiográficas foram comparadas por teste t de Student pareado, com valor de p ≤ 0,05.

Tabela 4 – Descrição dos casos de cardiotoxicidade

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

FE: fração de ejeção pelo Simpson; SLG: Strain Longitudinal Global; % ΔSLG: variação do percentual do Strain Longitudinal Global.

Escolha do melhor período para realização do ecodopplercardiograma

Não há consenso entre as Sociedades Europeia e Americana de Cardiologia sobre os períodos ao longo do tratamento em que se deveriam realizar os acompanhamentos ecocardiográficos. Em nossa população, dois casos de cardiotoxicidade ocorreram no 3º mês. Analisando retrospectivamente, se tivéssemos realizado o ecodopplercardiograma após cada ciclo de antracíclico, provavelmente a queda do SLG do VE seria anterior

à redução da FE no 3º mês. Mediante essas informações, talvez o ideal fosse realizar o ecodopplercardiograma após o término de cada ciclo do antracíclico.

Marcador de cardiotoxicidade: strain 2D

A FE não é considerada um bom preditor de cardiotoxicidade, dado que não detecta alterações precoces da função contrátil do miocárdio. Estudos recentes demonstraram que as alterações do *strain* precedem as mudanças na FE neste grupo de

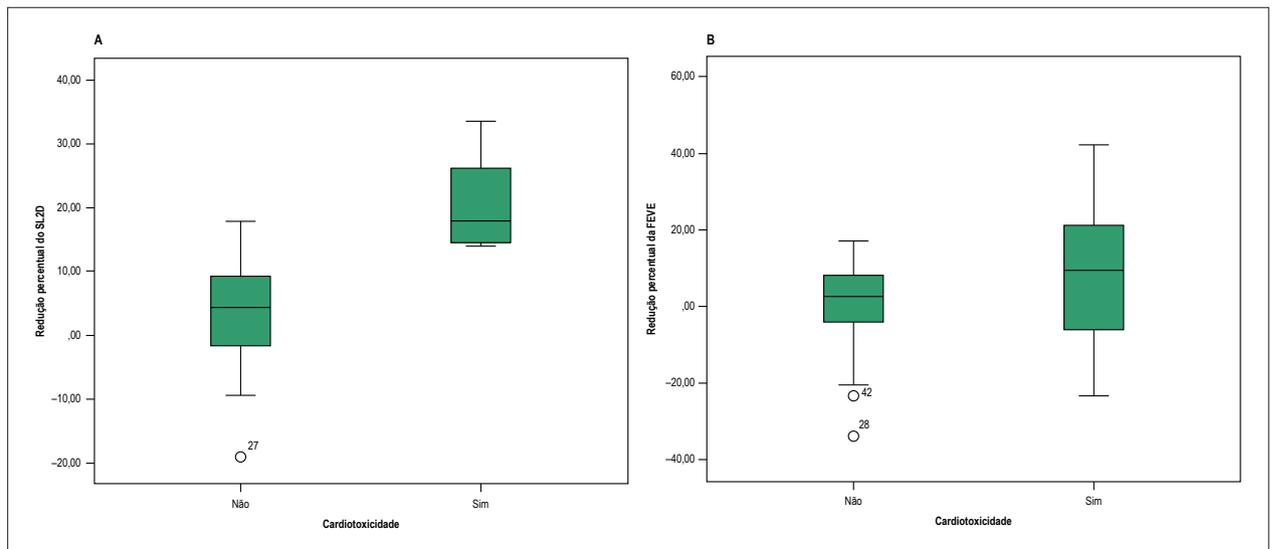


Figura 2 – Boxplot ilustrando a diferença entre os grupos com e sem cardiotoxicidade. Em A) redução percentual da variação do strain longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo; e, em B) redução percentual da variação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Tabela 5 – Modelos de Regressão de Cox

	B	SE	p	HR	IC95%
Modelo de regressão de Cox (Univariada)					
Função diastólica	0,551	0,221	0,013	1,735	1,126-2,675
Volume de Átrio Esquerdo (ml/m ²)	- 0,354	0,154	0,022	0,702	0,519-0,950
FEVE (%)	- 0,117	0,046	0,011	0,889	0,813-0,973
SLG (%)	1,020	0,353	0,004	2,773	1,389-5,536
Modelo de regressão de Cox (Multivariada - A)					
Volume de Átrio Esquerdo (ml/m ²)	- 0,218	0,249	0,382	0,804	0,494-1,311
FEVE (%)	0,108	0,084	0,198	1,115	0,945-1,314
SLG (%)	1,41	0,686	0,040	4,097	1,068-15,716
Modelo de regressão de Cox (Multivariada - B)					
FEVE (%)	0,143	0,103	0,163	1,154	0,944-1,412
SLG (%)	1,975	0,952	0,038	7,207	1,115-46,573
Função Diastólica	- 0,153	0,345	0,658	0,858	0,436-1,688

B: coeficiente; SE: erro padrão; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confiança; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: Strain Longitudinal Global.

pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico.^{14,16,18-21} Contudo, não há consenso até o momento em relação ao ponto de corte específico dessa variável que deve ser utilizada como preditor de cardiotoxicidade.

Os resultados do nosso estudo confirmam o SLG do VE como um excelente preditor independente de cardiotoxicidade, o que pode ser avaliado pelos dados da regressão de Cox ($p = 0,004$, HR = 2,77; IC95%: 1,39-5,54). Em nenhum caso avaliado, a queda do SLG do VE ocorreu após a queda da FE. A alteração do SLG do VE ocorreu a partir do 3º mês, enquanto a FE pelo Simpson se alterou apenas no 6º mês.

Na literatura não há um consenso em relação ao valor do SLG do VE capaz de prever cardiotoxicidade. Os artigos mencionam que a redução entre 10% e 15% utilizando a técnica do *Speckle Tracking* poderia prever esse desfecho. A última recomendação

européia de 2016 cita que uma redução maior que 15% poderia prever cardiotoxicidade, enquanto que uma redução menor que 8% poderia excluir o diagnóstico. Entretanto, ainda assim, há uma zona cinzenta entre esses valores.^{12,22}

Devido à inconsistência dos dados, nosso estudo se propôs a encontrar o melhor ponto de corte do valor absoluto e redução percentual do SLG do VE para predição de cardiotoxicidade. Com os cinco eventos descritos, foi possível construir curvas ROC para avaliar o diagnóstico de cardiotoxicidade no 6º mês. A necessidade de se definir o ponto de corte ideal do percentual de queda do SLG capaz de prever a cardiotoxicidade foi também abordada por alguns autores nos últimos anos. Segundo a descrição de Sawaya et al.,¹⁶ uma queda de 10% nessa variável no 3º mês de avaliação era capaz de prever a disfunção ventricular ocorrida

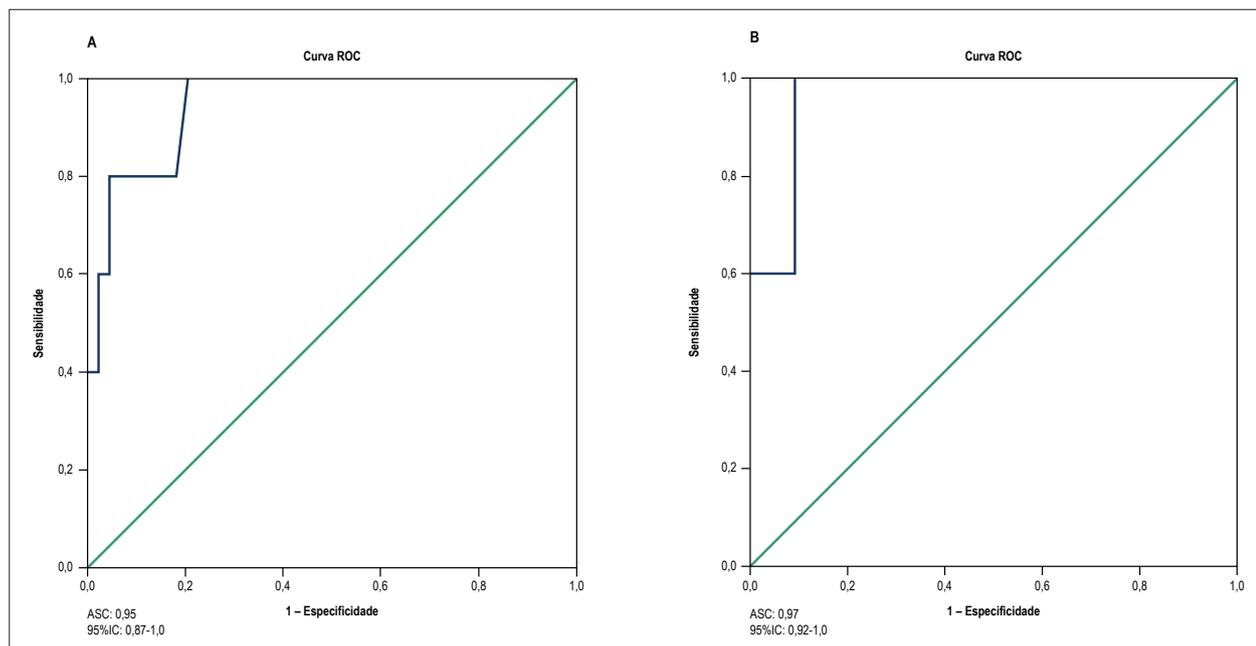


Figura 3 – Curvas ROC da avaliação do ponto de corte do valor absoluto do *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo (em A) e do ponto de corte da redução percentual do SLG do ventrículo esquerdo (em B) como preditores de cardiotoxicidade.

no 6º mês, com sensibilidade de 78%, especificidade de 79% e valor preditivo negativo de 93%. O cálculo amostral desse estudo era baseado na hipótese de que uma queda de 14% do SLG seria capaz de prever a cardiotoxicidade, exatamente o mesmo valor encontrado em nossa análise.

Em todo modelo prognóstico é fundamental, além da acurácia preditiva, que as variáveis sejam facilmente obtidas. O ecodopplercardiograma é um método amplamente disponível, de fácil acesso, sem radiação e realizado à beira do leito. Sua utilização para acompanhamento dos pacientes com câncer de mama é um critério de qualidade de atendimento nos serviços, principalmente ao se utilizar o SLG, capaz de prever cardiotoxicidade nesses pacientes. Entretanto, essa técnica deve ser realizada por ecocardiografistas com *expertise* no método, com a aquisição de imagem de excelente qualidade, para minimizar a variabilidade intra e interobservador, utilizando o mesmo aparelho e *software*, criando um *presset* individualizado para aquisição de imagens e subsequente aferição. Em nosso caso, esses valores foram encontrados utilizando o *software* da GE. As diferentes marcas de aparelhos apresentam diferentes valores de normalidade. Ainda não há uma conformidade nesse valor entre as empresas. A maioria dos estudos mencionados na literatura e as diretrizes utilizam a variação percentual do *strain* para definir a presença de cardiotoxicidade. Ao se utilizar a medida de base do paciente como sendo seu próprio controle, assegurando-se o pressuposto de medidas em um mesmo equipamento e técnica, as variações parecem ser mais fidedignas.

Limitações do estudo

Os exames sequenciais ecocardiográficos foram realizados pelo mesmo examinador. Apesar de estar cega para o

tratamento instituído, poderia haver uma influência da avaliação prévia em exames subsequentes. No entanto, a análise interobservador demonstrou uma excelente correlação entre os dados, estando o segundo observador cego não só para o tratamento, mas também para o momento de realização do exame e o resultado de avaliações prévias. Dessa forma, ainda que seja possível um viés de aferição, esse não teria força aparente para alterar os resultados encontrados.

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

O nosso estudo mostrou uma baixa incidência de cardiotoxicidade e isso poderia ser um limitador da análise multivariada. Atualmente, na literatura está sendo revista a assertiva que a análise multivariada considerada robusta envolve pelo menos dez desfechos por cada variável analisada. Existem três estudos de simulação bem conhecidos que examinam esse critério para modelos de regressão e são altamente discordantes. Atualmente observa-se que o modelo de regressão depende de vários fatores, além do número de eventos por variável, como a associação das variáveis, desfechos, e alguns estudos em estatística comentam sobre o uso de um menor número de desfechos para cada variável analisada.^{23,24}

Conclusões

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

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

Foi observada queda significativa do SLG do VE a partir do 3º mês, caracterizando essa variável como preditora independente de cardiotoxicidade, tendo como ponto de corte de detecção o valor absoluto de -16,6% ou variação percentual de -14%.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a todo o Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho por tornar esse trabalho possível.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI,

Xavier SS, Sousa AS; Obtenção de dados: Gripp EA, Oliveira GE; Análise e interpretação dos dados: Gripp EA, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS; Análise estatística: Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Eliza de Almeida Gripp pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ sob o número de protocolo 926775. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Cancer survivors—United States, 2007. *MMWR*. 2011;60(9):269-72. PMID: 21389929.
2. Schimmel KJ, Richel DJ, Van Den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(2):181-91. doi: 10.1016/j.ctrv.2003.07.003.
3. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPC). 2016. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
5. Seidman A, Hudis C, Pierri MC, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-1221. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215.
6. Florescu M, Magda LS, Enescu OA, Jinga D, Vinereanu D. Early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(1):83-92. doi: 10.1016/j.echo.2013.10.008.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):e240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
8. Martin M, Esteve FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: Review and expert recommendations. *Oncologist*. 2009;14(1):1-11. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0137.
9. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep*. 1978;62(6):865-72. PMID: 667860.
10. Force T. Introduction to cardiotoxicity review series. *Circ Res*. 2010;106(1):19-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.210724.
11. Tan T, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, et al. Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(5):509-14. doi: 10.1016/j.echo.2015.02.001.
12. 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. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
14. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493-8. doi: 10.1016/j.echo.2013.02.008.

15. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Amarwick 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. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.
16. Sawaya H, Sebag I, 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. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006.
17. Baratta S, Damiano MA, Marchese ML, Trucco JJ, Rizzo M, Bernok F, et al. Serum markers, conventional Doppler echocardiography and two-dimensional systolic strain in the diagnosis of chemotherapy-Induced myocardial toxicity. *Rev Argent Cardiol*. 2013;81:139-46. doi: [http://dx.doi.org/10.7775.rac.v81.i2.2497](http://dx.doi.org/10.7775/rac.v81.i2.2497).
18. Matos E, Jug B, Blagus R, Zakotnik B. A prospective cohort study on cardiotoxicity of adjuvant trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):40-7. doi: 10.5935/abc.20160084.
19. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, et al. Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(5):509-14. doi: 10.1016/j.echo.2015.02.001.
20. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, et al. Assessment of global longitudinal strain at low- dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):392-401. doi: 10.1093/ehjci/jew223.
21. Almeida AL, Silva VA, de Souza Filho AT, Rios VC, Lopes JR, de Afonseca SO, et al. Subclinical ventricular dysfunction detected by speckle tracking two years after use of anthracycline. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(4):274-83. doi: 10.5935/abc.20140209.
22. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77-84. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.035.
23. Van Smeden M, De Groot JA, Moons KG, Collins GS, Altman DG, Eijkemans MJ, et al. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16(1):163. doi: 10.1186/s12874-016-0267-3.
24. Courvoisier DS, Combescure C, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Performance of logistic regression modeling: beyond the number of events per variable, the role of data structure. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(9):993-1000. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.11.012.

