



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Mauricio Pimentel Costa

**Análise da função diastólica em mulheres medicadas com
antraciclínicos no tratamento do câncer de mama**

Rio de Janeiro

2011

Mauricio Pimentel Costa

**Análise da função diastólica em mulheres medicadas com antraciclínicos no
tratamento do câncer de mama**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marcia Bueno Castier

Rio de Janeiro

2011

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

C837 Costa, Maurício Pimentel.
Análise da função diastólica em mulheres medicadas com antraciclínicos no tratamento do câncer de mama / Maurício Pimentel Costa. – 2011.
98 f.

Orientadora: Marcia Bueno Castier.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Mamas – Câncer - Teses. 2. Câncer – Quimioterapia – Teses. 3. Doxorrubicina – Teses. 4. Antraciclínicos. 5. Função ventricular esquerda. 6. Diástole. I. Castier, Marcia Bueno. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.124.2

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Mauricio Pimentel Costa

**Análise da função diastólica em mulheres medicadas com antraciclínicos no
tratamento do câncer de mama**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Rio de Janeiro.

Aprovado em 13 de dezembro de 2011.

Orientadora:

Prof.^a Dra. Marcia Bueno Castier
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Eduardo Correa Barbosa
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Alfredo de Souza Bomfim
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Vitor Manuel Pereira Azevedo
Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro

2011

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo a todas as mulheres que estão lutando contra o câncer de mama.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Francisco Manes Albanesi, por ter acreditado e valorizado o meu trabalho, que busca uma maneira de minimizar o sofrimento das mulheres durante o tratamento do câncer de mama.

A professora Márcia Castier por aceitar a ser minha orientadora, e pelo auxílio no desenvolvimento da tese e estímulo para a conclusão da mesma.

Ao amigo Antonio Celso Siqueira dos Santos, mestre em cardiologia, que desempenhou papel importante, sugerindo, e apoiando o desenvolvimento do projeto do início ao fim.

A amiga Maria Eduarda Ferro, mestre em cardiologia, ecocardiografista experiente, que sem a qual o desenvolvimento do trabalho seria impossível. Incansável, que mesmo assoberbada, nunca se negou em fazer mais um exame para a conclusão da tese.

A amiga Anke Bergmann, mestre e doutora em saúde pública, que desde o início sempre apoiou e colaborou de forma definitiva para que este trabalho acontecesse.

A minha esposa Guiomar, pela paciência e apoio dado durante o mestrado.

A inteligência sem amor te faz perverso.
A justiça sem amor te faz implacável.
A diplomacia sem amor te faz hipócrita.
O êxito sem amor te faz arrogante.
A riqueza sem amor te faz avarento.
A docilidade sem amor te faz servil.
A pobreza sem amor te faz orgulhoso.
A beleza sem amor te faz ridículo.
A autoridade sem amor te faz tirano.
O trabalho sem amor te faz escravo.
A simplicidade sem amor te deprecia.
A lei sem amor te escraviza.
A política sem amor te deixa egoísta.
A vida sem AMOR... não tem sentido.

De um conto chinês.

RESUMO

COSTA, Mauricio Pimentel. *Análise da função diastólica em mulheres medicadas com antraciclínicos no tratamento do câncer de mama*, 2011. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

O Câncer de mama é um dos problemas de saúde pública mais importantes em nosso país. São estimados, para 2010, 49.400 novos casos de câncer de mama no Brasil, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres. A estratégia de tratamento das pacientes com tumores de mama pode passar pelo uso de quimioterapia. A doxorrubicina é uma das drogas mais ativas para o câncer de mama, pertencendo ao grupo das antraciclínicos. A família das antraciclínicos apresenta como efeito colateral dano ao miocárdio que pode chegar a 36% dependendo da dose utilizada. O efeito sobre o miocárdio costuma ocorrer mais comumente durante ou logo após o último ciclo de quimioterapia podendo, entretanto ocorrer após vários anos do último ciclo de quimioterapia. O objetivo deste estudo foi analisar as alterações da função diastólica ventricular esquerda em mulheres usuárias de antraciclínicos no tratamento do câncer de mama. Realizamos um estudo prospectivo, em uma coorte de mulheres entre 18 e 69 anos, com câncer de mama e indicação de quimioterapia com doxorrubicina. Acompanhamos por período não inferior a 18 meses um grupo de 38 pacientes que cumpriram os critérios de elegibilidade. A dose de doxorrubicina utilizada variou de 50 a 60 mg/m²/SC. Todos os pacientes são do sexo feminino, e portadores do tipo histológico carcinoma ductal infiltrante. Duas pacientes faleceram durante o estudo, de causa não cardíaca. Em nossa avaliação, ao final do estudo observamos que os parâmetros: dimensões do átrio esquerdo, dimensões do ventrículo esquerdo na diástole, dimensões do ventrículo esquerdo na sístole, velocidade da onda E, relação da fase de enchimento rápido pela sístole atrial, velocidade diastólica tardia do anel mitral, velocidade diastólica precoce do anel mitral, tempo de desaceleração e a relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica precoce do anel mitral demonstraram serem parâmetros de grande utilidade para seguimento da lesão cardíaca por antraciclínicos. Já o que não ocorreu com: a fração de encurtamento, fração de ejeção, volume do AE, volume do AE corrigido pela superfície corporal, velocidade diastólica tardia, tempo de relaxamento isovolumétrico, velocidade sistólica do anel mitral, que não apresentaram alterações significativas neste estudo. A análise da função diastólica utilizando o ecocardiograma mostrou ser um método eficaz, que em conjunto com a da função sistólica possibilita detectar precocemente o possível dano miocárdico, oriundo ao uso da quimioterapia com antraciclínicos, favorecendo uma intervenção terapêutica precoce e adequada.

Palavras chave: Cardiotoxicidade. Câncer de mama. Antraciclínicos. Função diastólica.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most important public health of our country. It was estimated for 2010, 49,400 new cases of breast cancer in Brazil, with an estimated risk of 51 cases per 100 000 women. The treatment strategy of patients with breast tumors can pass through the use of chemotherapy. Doxorubicin is one of the most active drugs for breast cancer, belonging to the group of anthracyclines. The family of anthracyclines has as side effect myocardial damage that can reach 36% depending on the dose used. The effect on the myocardium is known to occur most commonly during or shortly after the last cycle of chemotherapy, but it could occur several years after the last cycle of chemotherapy. The objective of this study was to evaluate changes in left ventricular diastolic function in women users of anthracyclines in the treatment of breast cancer. A prospective study in a cohort of women aged 18 to 69 years, with breast cancer and indications for chemotherapy with doxorubicin. We follow a period of not less than 18 months a group of 38 patients who met the eligibility criteria. The doxorubicin dose used ranged from 50 to 60 mg / m² / SC. All patients were female, and carriers of infiltrating ductal carcinoma histology. Two patients died during the study of noncardiac causes. In our view, the end of the study showed that the parameters: size of left atrium (LA), left ventricular (LV) dimensions in diastole, left ventricular dimensions in systole, E wave velocity, ratio of phase rapid filling by atrial systole, late diastolic velocity of mitral annulus, early diastolic velocity of mitral annulus, deceleration time and speed ratio early rapid filling of the LV early diastolic velocity of mitral annulus proved to be useful parameters for monitoring of cardiac injury by anthracyclines. Although this did not occur with: fractional shortening, ejection fraction, LA volume, LA volume corrected for body surface area, late diastolic velocity, isovolumetric relaxation time, mitral annular systolic velocity, which showed no significant changes in this study. The analysis of diastolic function using echocardiography proved to be an effective method, which, together with the systolic function allows early detection of possible myocardial damage, arising the use of chemotherapy with anthracycline, favoring an early and appropriate therapeutic intervention.

Keywords: Cardiotoxicity. Breast cancer. Anthracyclines. Diastolic function.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Boxplot referentes ao tamanho médio do átrio esquerdo nos diferentes seguimentos analisados.....	31
Figura 2 -	Boxplot referentes ao tamanho médio do ventrículo esquerdo na diástole nos diferentes seguimentos analisados.....	32
Figura 3 -	Boxplot referentes ao tamanho médio do ventrículo esquerdo na sístole nos diferentes seguimentos analisados.....	33
Figura 4 -	Boxplot referentes a fração de encurtamento nos diferentes seguimentos analisados.....	34
Figura 5 -	Boxplot referentes a fração de ejeção nos diferentes seguimentos analisados.....	35
Figura 6 -	Boxplot referentes ao volume do átrio esquerdo nos diferentes seguimentos analisados.....	36
Figura 7 -	Boxplot referentes ao volume do átrio esquerdo corrigido pela superfície corporal nos diferentes seguimentos analisados....	37
Figura 8 -	Boxplot referentes a velocidade da onda E nos diferentes seguimentos analisados.....	39
Figura 9 -	Boxplot referentes a velocidade da onda A nos diferentes seguimentos analisados.....	40
Figura 10 -	Boxplot referentes a velocidade da relação E/A nos diferentes seguimentos analisados.....	40
Figura 11 -	Boxplot referentes a velocidade diastólica precoce do anel mitral nos diferentes seguimentos analisados.....	41
Figura 12 -	Boxplot referentes a velocidade diastólica tardia nos diferentes seguimentos analisados.....	41
Figura 13 -	Boxplot referentes a velocidade sistólica do anel mitral nos diferentes seguimentos analisados.	42
Figura 14-	Boxplot referentes a relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica precoce do anel mitral nos diferentes seguimentos analisados.....	42
Figura 15 -	Boxplot referentes ao tempo de desaceleração nos diferentes seguimentos analisados.	43

Figura 16 - Boxplot referentes ao tempo de relaxamento isovolumétrico nos diferentes seguimentos analisados.....	43
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Médias dos diâmetros cavitários do AE, VED e VES obtidos nos diferentes momentos do estudo.....	31
Tabela 2 -	Médias das diferenças observadas entre T0 e os diferentes momentos do estudo das dimensões do AE, VED e VES.....	33
Tabela 3 -	Médias das Frações nos diferentes momentos do estudo.....	34
Tabela 4 -	Médias das diferenças observadas entre T0 e os diferentes momentos do estudo da fração de encurtamento e da fração de ejeção.....	35
Tabela 5 -	Médias do volume do AE e do volume de AE corrigido pela superfície corporal nos diferentes momentos do estudo.....	36
Tabela 6 -	Médias das diferenças observadas entre T0 e os diferentes momentos do estudo do volume do AE e do volume do AE corrigido pela superfície corporal.....	37
Tabela 7 -	Médias das diversas velocidades e tempos obtidas nos diferentes momentos do estudo.....	38
Tabela 8 -	Médias das diferenças observadas entre T0 e os diferentes momentos do estudo da velocidades das ondas E e A do fluxo mitral, E/A, tempo de desaceleração da onda E (TD), e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). As velocidades das ondas E', A', S, Relação E/E'.....	44
Tabela 9 -	Avaliação dos parâmetros ecocardiográficos nos diferentes seguimentos, tendo como referência o valor pré quimioterapia.	46
Tabela 10 -	Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses de AE, VED e VES.....	47
Tabela 11 -	Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses de FS e FE.....	47
Tabela 12 -	Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses do Vol AE e Vol AE/SC.....	47
Tabela 13 -	Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses de E, A, E/A, E', A', S, E/E', TD e TRIV.....	48

Tabela 14 - Alteração média percentual do TD entre o pré e após 18 meses de QT, segundo a realização de 3 ou 6 ciclos de quimioterapia.....	48
Tabela 15 - Alteração média percentual entre o pré e após 18 meses de Quimioterapia, segundo os parâmetros ecocardiográficos estudados quanto a realização de 3 ou 6 ciclos.....	49
Tabela 16 - Análise estatística das dimensões do AE por períodos.....	77
Tabela 17 - Análise estatística das dimensões do ventrículo esquerdo na diástole por períodos.....	79
Tabela 18 - Análise estatística das dimensões do ventrículo esquerdo na sístole por períodos.....	79
Tabela 19 - Análise estatística da velocidade de enchimento rápido precoce do ventrículo esquerdo por períodos.....	80
Tabela 20 - Análise estatística da relação da fase de enchimento rápido pela sístole atrial por períodos.....	81
Tabela 21 - Análise estatística da velocidade diastólica tardia do anel mitral por períodos.....	82
Tabela 22 - Análise estatística da velocidade diastólica precoce do anel mitral por períodos.....	83
Tabela 23- Análise estatística do tempo de desaceleração por períodos.....	84
Tabela 24 - Análise estatística da relação da velocidade de enchimento rápido precoce do VE pela velocidade diastólica precoce do anel mitral por períodos.....	85
Tabela 25 - Análise estatística da fração de encurtamento por períodos.....	86
Tabela 26 - Análise estatística da fração de ejeção períodos.....	87
Tabela 27 - Análise estatística do volume do AE por períodos.....	88
Tabela 28 - Análise estatística do volume do AE corrigido pela superfície corporal por períodos.....	89
Tabela 29 - Análise estatística da velocidade diastólica tardia por períodos.	90
Tabela 30 – Análise estatística do tempo de relaxamento isovolumétrico por períodos.....	91

Tabela 31 - Análise estatística da velocidade sistólica do anel mitral por períodos.....	92
Tabela 32 - Percentual de diferença obtido entre os valores pré qt. e após 18 meses.....	93
Tabela 33 - Avaliação das alterações percentuais obtidos entre o pré e após 18 meses de QT, segundo a realização ou não do último ciclo de QT.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Doxorrubicina e ciclofosfamida
AE	Dimensão do átrio esquerdo
AE/SC	Dimensão do átrio esquerdo corrigida pela superfície corporal
A	Velocidade diastólica tardia (contração atrial esquerda)
A'	Velocidade diastólica tardia do anel mitral
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DP	Desvio padrão
et al	E colaboradores
E	Velocidade de enchimento rápido precoce de VE
E/E'	Relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica precoce do anel mitral
E/A	Relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica tardia (contração atrial esquerda)
E'	Velocidade diastólica precoce do anel mitral
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
FAC	5-fluoracil, doxorrubicina e ciclofosfamida
FS	Fração de encurtamento ventricular esquerda
FE	Fração de ejeção ventricular esquerda
IMC	Índice de massa corpórea
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IC	Insuficiência cardíaca
MS	Ministério da Saúde
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
p	Valor p
QT	Quimioterapia
RCQ	Relação cintura quadril
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SC	Superfície corporal

S	Velocidade sistólica do anel mitral
TD	Tempo de desaceleração da onda E
T0	Avaliação pré quimioterapia
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
var	variedade
VE	Ventrículo esquerdo
VED	Dimensão do ventrículo esquerdo na diástole
VES	Dimensão do ventrículo esquerdo na sístole
VOL	Volume

LISTA DE SÍMBOLOS

III	Três
IV	Quatro
%	Por cento
>	Maior
<	Menor
±	Mais ou menos
=	igual

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	19
1	JUSTIFICATIVA	22
2	OBJETIVOS	23
2.1	Geral	23
2.2	Específicos	23
3	MATERIAL E MÉTODO	24
3.1	Desenho do estudo	24
3.2	Critérios de elegibilidade	24
3.3	Protocolo de entrada no estudo	24
3.4	Coleta de dados	25
3.5	Variáveis dependentes	25
3.6	Variáveis independentes	26
3.7	Tamanho amostral	27
3.8	Análise estatística	28
4	RESULTADOS	29
4.1	Análise descritiva da população estudada	29
4.2	Parâmetros ecocardiográficos	30
4.3	Percentual de diferença obtido entre os valores pré qt. e após 18 meses	47
4.4	Avaliação das alterações percentuais obtidos entre o pré e após 18 meses de QT, segundo a realização ou não do último ciclo de QT	48
5	DISCUSSÃO	50
6	CONCLUSÃO	55
	REFERÊNCIAS	57
	APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados	62
	APÊNDICE B - Análise descritiva antropométrica	65
	APÊNDICE C - Tabela completa dos parâmetros antropométricos e doses de quimioterápico	66
	APÊNDICE D - Termo de consentimento livre e esclarecido	69

APÊNDICE E – Tabelas completas da análise estatística dos parâmetro	77
ANEXO A - Estágios da ICC crônica em adultos.....	97
ANEXO B - Tabela de classificação do IMC para adultos e idosos.....	98

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos mais importantes problemas de saúde pública do nosso país. São estimados para 2010, 49.240 novos casos de câncer de mama no Brasil, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres Instituto Nacional de Câncer (INCa/MS, 2008). É o tumor mais freqüente e também o de maior mortalidade nas mulheres em todo o Brasil, muito provavelmente pelo fato da doença ainda ser diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61% (Instituto Nacional de Câncer, 2010). Nos Estados Unidos, quando o tumor está limitado à mama, sem comprometimento linfonodal, a sobrevida é de 93% após cinco anos. Se houver comprometimento linfonodal esta cai para 74%. Em doenças avançadas com metástases à distância esta fica em 15% (American Cancer Society, National Cancer Data Base, 2011).

Nos casos iniciais (estádios 0, I, II) a sobrevida é alta, variando de 70% a 95% conforme o estadiamento inicial (Mendonça et al, 2004). Entretanto, essa não é a realidade atual do câncer de mama no Brasil, onde entre 2000 e 2001, metade das mulheres foi diagnosticada nos estádios III e IV, gerando um tratamento mais agressivo e aumentando, conseqüentemente, os efeitos adversos oriundos deste tratamento (Mendonça et al, 2004). Conforme dados do registro hospitalar de câncer do Instituto Nacional de Câncer, aproximadamente 25% a 35% das pacientes já chegam em estágio avançado (IIla e IIlb), que são em sua maioria tumores inoperáveis, sendo portanto necessária a instituição de quimioterapia neo-adjuvante como o primeiro tratamento elegível. Em outras situações, a quimioterapia precisa ser realizada após a cirurgia conservadora ou radical da mama (adjuvante), com o objetivo de minimizar ou prevenir o aparecimento de metástases ou recidivas (Ministério da Saúde, 2004).

A aplicação da quimioterapia no câncer de mama está sujeita a vários efeitos adversos como: náuseas, supressão da medula óssea, alopecia, cistite hemorrágica, mucosite, diarreia e disfunção miocárdica, dentre outros (Nagy et al, 2006).

No câncer de mama costuma-se utilizar de 4 a 6 ciclos de doxorrubicina isolada na dose de 75 mg/m² de superfície corpórea (SC), ou doxorrubicina com ciclofosfamida nas doses de 60mg e 600mg/m²/SC respectivamente, ou doxorrubicina com ciclofosfamida e 5-fluoracil na doses de 50 mg, 500 mg e 500

mg/m²/SC respectivamente. A periodicidade dos ciclos é de 21 em 21 dias (*Early Breast Trialists Collaborative Group*, 1998).

Os índices de disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca congestiva variam na literatura de 5% a 36% (Singal P et al, 1998), sendo dose cumulativa dependente. O efeito sobre o miocárdio costuma ocorrer mais comumente durante ou logo após o último ciclo de quimioterapia, podendo entretanto ocorrer após vários anos do término desta (Lipshultz et al, 1991).

A doxorubicina é um antibiótico glicosídico, pertencente ao grupo das antraciclinas, produzido pelo fungo *Streptomyces peucetius* var. *caesius* (Singal PK et al, 2000). Todos os agentes citotóxicos da classe das antraciclinas possuem moléculas quinona e hidroquinona, que lhes permitem funcionar como doadores de elétrons (Chabner BA, 1996).

São três as formas de cardiotoxicidade induzida pelos antraciclínicos: aguda, crônica e tardia. Na aguda, os efeitos ocorrem dentro de minutos a horas após a infusão, sendo a taquicardia sinusal o efeito mais comum, e observamos à microscopia uma distensão do retículo sarcoplasmático e dos túbulos T, edema da mitocôndria e dilatação perinuclear (Kapelko VI et al, 1999). Esta forma clínica é a mais rara (Wojtacki, 2000). Os efeitos crônicos geralmente se desenvolvem após semanas a meses de terapia e, algumas vezes, após o término do tratamento com antraciclínico, sendo o comprometimento da contratilidade resultante de uma variedade de defeitos intracelulares como perda de miofibrilas e vacuolização citoplasmática devido ao edema do sistema sarcotubular (Singal PK, 1987). Em sua fase tardia, a cardiotoxicidade ocorre em pacientes até então assintomáticos, nos quais após um período de latência há uma deterioração progressiva da função ventricular esquerda, com o surgimento de sintomas clínicos (insuficiência cardíaca e arritmias). Esta fase é associada a altos índices de morbidade e mortalidade, podendo ocorrer após anos a décadas do término do tratamento (Steinherz L, 1991).

A recuperação completa da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (VE) pode ocorrer se a terapia for interrompida em uma fase precoce, mas isto não exclui futuras reduções nas reservas funcionais (Shan K, 1996).

A cardiotoxicidade representa o maior fator limitante para o uso prolongado dos antraciclínicos (Shapiro, 2001).

O ecocardiograma é o método mais utilizado no diagnóstico da disfunção miocárdica (Nahar T, 2000). Uma vez que as reduções no pico da velocidade de

enchimento ventricular ocorrem antes da redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo induzidas pelas antraciclina, o que sugere disfunção diastólica precedendo a disfunção sistólica. Portanto, a análise da função diastólica utilizando a ecocardiografia pode ser utilizada com o objetivo de identificar precocemente a cardiomiopatia por antraciclínicos (Meinardi et al, 1999).

1 JUSTIFICATIVA

A estratégia de tratamento das pacientes com tumores de mama pode passar pelo uso de quimioterapia. A doxorrubicina é uma das drogas mais ativas para o câncer de mama, pertencendo ao grupo das antraciclina. A família das antraciclina apresenta como efeito colateral dano ao miocárdio que pode chegar a 36% da população tratada, dependendo da dose utilizada (Lefrak E et al, 1973).

No serviço de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer III do INCA a doxorrubicina é utilizada em diferentes protocolos para o tratamento do câncer de mama, com doses máximas acumulativas de 450 mg/m²/SC.

A disfunção miocárdica por quimioterápico, em especial a doxorrubicina, tem grande impacto na morbidade e mortalidade das pacientes, tendo uma repercussão ainda maior nas pacientes com bom prognóstico ou mesmo cura do câncer. Estas apresentam pior prognóstico que as cardiopatias peri parto, idiopática e isquêmica, tendo apenas melhor prognóstico que as com cardiopatia infiltrativa e da SIDA (Felker et al, 2000).

Existem vários indicadores prognósticos na disfunção miocárdica, dentre eles a classe funcional III e IV *New York Heart Association* (NYHA), dilatação progressiva do ventrículo esquerdo, arritmias complexas, fração de ejeção menor de 30% e débito cardíaco diminuído dentre outros (Barretto, 2000).

Considerando o caráter progressivo da lesão cardíaca com a sequencia da quimioterapia, e que com a interrupção seguida de acompanhamento estreito associado ou não de medidas farmacológicas modifica o curso da doença (Cohen et al, 1982; Saini et al, 1987), se faz de fundamental importância o desenvolvimento de métodos que possam detectar precocemente o possível dano miocárdico, possibilitando a intervenção terapêutica adequada.

Todos os pacientes em uso de medicamentos da família dos antraciclínicos atualmente são estratificados no estágio A de insuficiência cardíaca (I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia) (anexo A).

Sendo assim, a descoberta e a incorporação à rotina de métodos de detecção precoce de danos ao miocárdio, resultam em benefício real para as pacientes com repercussões tanto na qualidade de vida, como na redução futura de custos institucionais e pessoais com o tratamento da insuficiência cardíaca.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral:

Analisar as alterações da função diastólica ventricular esquerda em mulheres usuárias de antraciclínicos no tratamento do câncer de mama.

2.2 Específicos:

Observar em quais momentos ocorrem as alterações da função diastólica ventricular esquerda em mulheres usuárias de antraciclínicos no tratamento do câncer de mama.

Avaliar a incidência de insuficiência cardíaca nas mulheres com alterações da função diastólica.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo de incidência prospectivo, em uma coorte de mulheres com câncer de mama e indicação de quimioterapia com doxorrubicina submetidas aos seguintes esquemas terapêuticos: a) 5-fluoracil, doxorrubicina e ciclofosfamida na dosagem de 500 mg/m²/SC, 50 mg/m²/SC, 500 mg/m²/SC e b) doxorrubicina e ciclofosfamida na dosagem de 60 mg/m²/SC, 600 mg/m²/SC, respectivamente.

3.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídas mulheres com idade entre 18 e 69 anos completos, diagnóstico confirmado de câncer de mama e indicação de doxorrubicina como quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante. Foram critérios de exclusão: presença de doença coronariana (infarto agudo do miocárdio ou angina pectoris), cardiopatia prévia (insuficiência cardíaca congestiva, valvulopatias reumática ou degenerativa, história de cirurgia cardíaca, cardiopatia hipertensiva, etc), presença de fibrilação atrial e mulheres com história de quimioterapia prévia por outra neoplasia.

3.3 Protocolo de entrada no estudo

As mulheres elegíveis para o estudo foram identificadas durante a rotina institucional, onde todas as pacientes com indicação de quimioterapia realizam eletrocardiograma e ecocardiograma prévio ao tratamento oncológico. O estudo segue o seguinte protocolo:

- ✓ Verificação dos critérios de inclusão e exclusão (elegibilidade).
- ✓ Fornecimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido: as pacientes foram orientadas sobre os benefícios e os efeitos adversos da quimioterapia, segundo rotina institucional. Foram convidadas a participar do presente estudo, onde haverá a vigilância da cardiotoxicidade, sendo

- explicados todos os riscos, benefícios e não obrigatoriedade em participar do presente estudo, conforme resolução CNS 196/96 (apêndice D).
- ✓ O exame de ecocardiograma foi realizado antes ou imediatamente após o primeiro ciclo (até 7 dias), após o terceiro ciclo, e a cada 6 meses até completar o seguimento estimado de 18 meses, a contar do primeiro exame. Nas pacientes que tenham novos ciclos, será realizado novo ecocardiograma após o último ciclo com doxorubicina. Todos os exames serão feitos pelo mesmo ecocardiografista.
 - ✓ Foi solicitado concomitantemente à prescrição da quimioterapia o pedido do ecocardiograma. O último exame após a quimioterapia deverá ser marcado de 7 a 60 dias após o último ciclo.
 - ✓ Colocamos no pedido do ecocardiograma a sigla “cardiotox” a fim de identificar o paciente como participante do protocolo e já iniciar o acompanhamento.

3.4 Coleta de dados

Foi utilizado um questionário como instrumento de coleta de dados, devidamente confeccionado e validado para este fim (apêndice A). Os dados foram obtidos por meio de entrevista, exame físico e coleta de dados em prontuário em todos os seguimentos.

3.5 Variáveis dependentes (Desfechos)

Os desfechos principais foram obtidos por meio do ecocardiograma uni e bi dimensional colorido, realizado em decúbito lateral esquerdo, com o aparelho Siemens modelo Sonoline G60S®. O transdutor operou na frequência entre 2 a 4 MHz, os exames foram feitos sempre pelo mesmo ecocardiografista. Todos os exames foram documentados e registrados em papel fotográfico. Foram obtidas as medidas do átrio e ventrículo esquerdo, conforme recomendações da Associação Americana de Ecocardiografia (Nagueh et al, 2009). A partir dos dados do ventrículo esquerdo foi calculada a fração de ejeção e a percentagem de encurtamento do VE. A avaliação da função diastólica foi realizada utilizando-se o volume atrial esquerdo,

o fluxo transvalvar mitral e o movimento obtido pelo Doppler tecidual no anel mitral. O volume atrial esquerdo foi calculado a partir do registro apical de 4 e 2 câmaras, obtendo-se os diâmetros longitudinais e transversos. O fluxo transvalvar mitral foi realizado no corte apical, sendo a amostra colocada entre 1 e 3 mm do ponto de abertura dos folhetos mitrais na diástole. Deste fluxo foram obtidos as velocidades das ondas E e A, relação E/A, tempo de desaceleração e tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV). O Doppler tecidual do anel mitral foi obtido nos anéis lateral e medial da valva mitral, evitando-se angulações acima de 20 graus. Com este registro, é possível avaliar as velocidades diastólica E' e A' além da velocidade sistólica S. Para o diagnóstico de disfunção diastólica foram utilizados os seguintes parâmetros: o volume do átrio esquerdo ($>15\text{ml/m}^2/\text{SC}$), a relação E/A ($\leq 1,0$) e a velocidade da onda E' ($< 8,0$), caracterizando disfunção diastólica (Nagueh et al, 2009).

Foi realizado o ECO com ECG acoplado para detectar dissincronias ao longo do tratamento, um ECG prévio a primeira quimioterapia e outro ECG tradicional pré cirurgia. Foram mensuradas as dimensões do átrio esquerdo (AE), do ventrículo esquerdo na diástole (VED), e na sístole (VES), fração de encurtamento (FS), fração de ejeção (FE), análise subjetiva da função sistólica do VE, volume de AE, volume AE/SC. Nas análises dos dados obtidos pelo Doppler, foi verificado: velocidades das ondas E e A do fluxo mitral, E/A, tempo de desaceleração da onda E (TD), e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). As velocidades das ondas E', A', S, e a relação E/E'.

3.6 Variáveis Independentes (descritivas e explicativas)

Para descrever o perfil da população estudada ou avaliar as medidas associadas aos desfechos, foram coletadas as seguintes variáveis:

- ✓ Idade ao início do tratamento quimioterápico: verificamos a data de nascimento e a data de entrada no estudo. A diferença entre as datas será considerada a idade em anos completos no início do tratamento.
- ✓ Comorbidades: verificamos a presença de alterações prévias através do relato da paciente e conforme anotação no prontuário (hipertensão arterial, diabetes, cardiopatias, etc).

- ✓ Relação circunferência abdominal-quadril (RCQ).
- ✓ Índice de massa corporal (IMC). Este é uma medida internacional usada para calcular se uma pessoa está no peso ideal. O IMC é determinado pela divisão da massa do indivíduo em quilos pelo quadrado de sua altura em metros, onde a massa está em quilogramas e a altura está em metros. $IMC = \text{peso} / \text{altura ao quadrado}$.
- ✓ Esquema quimioterápico: drogas utilizadas em cada ciclo, assim como a dosagem total infundida, conforme relato no prontuário.
- ✓ Edema de membros inferiores: verificada no exame físico pela inspeção e palpação dos membros inferiores.
- ✓ Diminuição da capacidade física em realizar atividades diárias (classe funcional): estratificada segundo a classificação da *New York Heart Association*: Classe I – Tolerância normal ao exercício, Classe II – Sintomas aos esforços habituais, Classe III – Sintomas aos mínimos esforços e Classe IV – Sintomas em repouso.
- ✓ Alteração da ausculta cardíaca: presença de sopros, bulhas acessórias, bulhas desdobradas ao exame físico.
- ✓ Alterações na ausculta pulmonar: presença de roncos e estertores ao exame físico.
- ✓ Sinais vitais: é aferida a pressão arterial, a frequência respiratória e a frequência cardíaca.

3.7 Tamanho Amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado utilizando um intervalo de confiança de 95%, um poder de 80%, com uma incidência estimada de alteração diastólica na população de 22%, sendo necessários, portanto, a inclusão de 38 pacientes.

3.8 Análise Estatística

Foi efetuada uma análise descritiva das características da população estudada por meio das medidas de tendência central para as variáveis contínuas e frequências para as variáveis categóricas.

Para a avaliação dos parâmetros da análise ecocardiográfica entre os períodos de seguimento (6, 12, e 18 meses) foi realizado o teste t pareado, tendo como valor referência a medida aferida antes ou imediatamente após o primeiro ciclo (até 7 dias) da quimioterapia.

Para a obtenção da alteração percentual nos parâmetros ecocardiográficos decorrente do tratamento, foi considerado a diferença entre o valor referência (pré quimioterapia) e o valor final obtido na última avaliação realizada (18 meses), por meio da fórmula: *Alteração percentual = ((valor referência – valor final) / valor referência) * 100*.

A análise dos fatores associados às alterações percentuais foi realizada por meio da diferença de médias obtidas em cada parâmetro estudado. Em todas as análises bivariadas realizadas, a significância estatística foi obtida considerando p valor < 0,05.

Foi utilizado o software SPSS versão 17 para a realização das análises.

4 RESULTADOS

4.1 Análise descritiva da população estudada

No período de abril de 2008 a julho de 2009 avaliamos 288 pacientes que foram pré selecionadas em entrevista realizada pelo serviço social, após terem passado na triagem do serviço de mastologia do Hospital do Câncer III. O serviço social aplicava os critérios de inclusão, e se estes fossem cumpridos nos direcionava as pacientes. Neste grupo realizamos entrevista médica, exame físico, eletrocardiograma, ecocardiograma, evidenciamos o desejo de participar do estudo, análise do status oncológico e físico e concordância em assinar o consentimento livre e esclarecido. Do grupo Inicial foram selecionadas 38 pacientes (13,19%). As demais foram excluídas por não cumprirem os critérios de elegibilidade para este estudo. Duas pacientes faleceram durante o seguimento do estudo de causas não cardíacas, representando uma perda de seguimento de 5,3%.

As pacientes incluídas tinham média de idade de 44,42 anos (dp=10,25). A altura média foi de 1,57 m (dp=0,05), e peso de 68,27 Kg (dp=14,23). Em relação ao índice de massa corporal, apresentaram valor médio de 27,34 Kg/m² (dp=5,39), sendo que 36,8% foram classificadas como peso adequado, 34,2% como sobrepeso e 28,9% como obesas. Ao avaliar a relação circunferência abdominal-quadril, a média foi de 0,80 (dp=0,14), o quadril de 101,87 (dp=10,33) e a média da circunferência abdominal foi de 84,93 (dp=12,72). Considerando o aspecto relacionado ao tumor, todas eram portadoras de carcinoma ductal infiltrante, estadiamento IIa, IIb e III.

A média da dose de doxorubicina, considerando todos os ciclos realizados, foi de 85,75 mg (\pm 9,72) por ciclo. O esquema FAC (5-fluoracil, doxorubicina e ciclofosfamida) foi utilizado por 34,21% das pacientes com uma dose acumulativa de doxorubicina de 50 mg/m²/SC. O esquema AC (doxorubicina e ciclofosfamida), correspondeu a 65,78% com dose média de 60 mg/m²/SC.

Nenhuma das pacientes estudadas era portadora de hipertensão arterial sistêmica, diabetes, cardiopatias, arritmias, sendo um dos critérios de inclusão no estudo de ser totalmente hígida.

A população estudada não apresentou edema de membros inferiores, nem diminuição da sua capacidade física seguindo os critérios da NYHA durante o estudo.

Durante o seguimento de 18 meses as pacientes foram acompanhadas, sendo feito exame físico regular prévio a cada ciclo de QT, ou quando referida qualquer sintoma por parte das pacientes, não tendo sido detectada alterações na ausculta cardíaca assim como na pulmonar. Os sinais vitais foram aferidos regularmente a cada visita ao hospital, sendo registrado na folha de evolução de enfermagem seguindo o protocolo institucional.

4.2 Parâmetros ecocardiográficos

Dos 16 parâmetros ecocardiográficos estudados 09 apresentaram alterações estatísticas significativas, que foram: dimensões do átrio esquerdo (AE), do ventrículo esquerdo na diástole (VED), e na sístole (VES). Na análise dos dados obtidos pelo Doppler: velocidade da onda E do fluxo mitral e da relação E/A. As velocidades das ondas E' e A', o tempo de desaceleração (TD) e a relação E/E'.

Na tabela 1 estão descritas as médias dos diâmetros cavitários e o desvio padrão do AE, VED e VES obtidos nos diferentes momentos do estudo.

Na tabela 2 estão descritas as médias das diferenças observadas entre o T0 e os diferentes momentos do estudo, e na tabela 3 temos a avaliação dos parâmetros ecocardiográficos nos diferentes seguimentos, tendo como referência o valor pré quimioterapia.

Na primeira avaliação (pré-tratamento), o átrio esquerdo apresentou tamanho médio de 3,25 (dp=0,33). Foi observado aumento estatisticamente significativo do átrio esquerdo, quando comparado com o seu tamanho antes da quimioterapia, no seguimento do 3 ciclo ($p < 0,001$), 6 meses ($p = 0,035$) e 18 meses ($p = 0,005$) (tabela 1). Considerando o percentual de alteração do tamanho do átrio esquerdo entre o início e o fim do seguimento, houve um aumento médio de 4,33% (dp=8,47) (tabela 9). As medidas de tendência central, a dispersão e os valores extremos (*outlier*) nos seguimentos avaliados estão apresentados na figura 1.

Tabela 1- Médias dos diâmetros cavitários do AE, VED e VES obtidos nos diferentes momentos do estudo.

Variável	T0	3° ciclo	6 meses	12 meses	18 meses
AE (cm)	3,25 ± 0,33	3,40 ± 0,29	3,35 ± 0,33	3,28 ± 0,40	3,39 ± 0,37
VED (cm)	4,75 ± 0,37	4,80 ± 0,40	4,93 ± 0,45	4,87 ± 0,41	4,95 ± 0,43
VES (cm)	2,84 ± 0,36	2,89 ± 0,38	3,02 ± 0,44	2,95 ± 0,39	2,97 ± 0,37

AE = dimensões do átrio esquerdo; VED = dimensões do ventrículo esquerdo na diástole; VES = dimensões do ventrículo esquerdo na sístole.

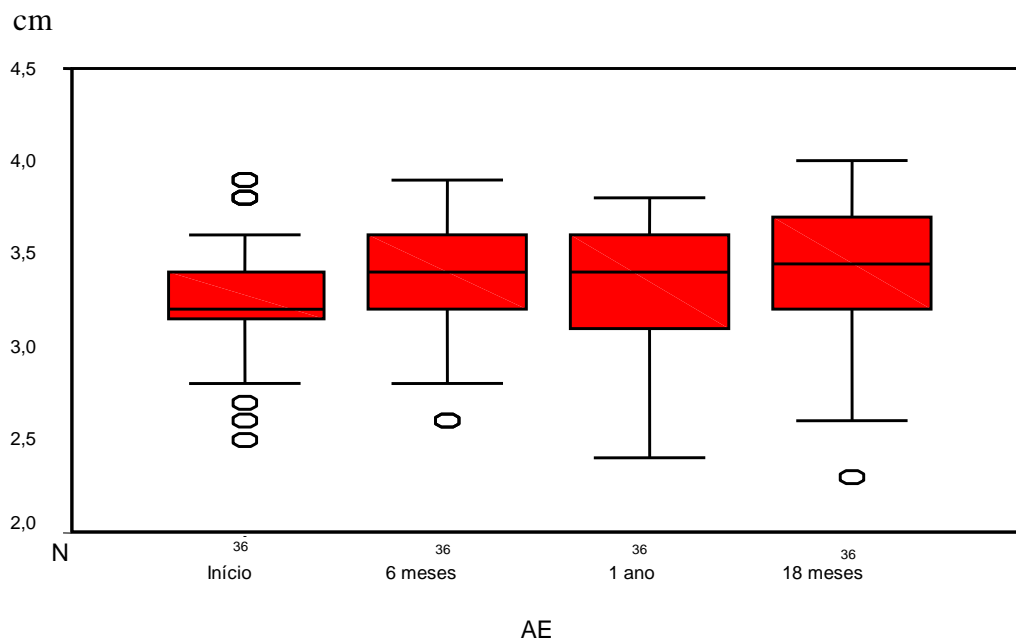


Figura 1- Boxplot referentes ao tamanho médio do átrio esquerdo nos diferentes seguimentos analisados (n=36)

A dimensão do ventrículo esquerdo na diástole (VED) em sua avaliação inicial era de 4,75 (dp=0,37). Houve diferença estatisticamente significativa nas comparações de T0 para 6 meses ($p<0,001$), de T0 para 12 meses ($p=0,011$) e de T0 para 18 meses ($p=0,002$) (tabela 1), com aumento dos diâmetros nestes períodos. Considerando o percentual de alteração do tamanho do ventrículo esquerdo na diástole entre o início e o fim do seguimento, houve um aumento médio de 4,32% (dp=7,30) (tabela 9). As medidas de tendência central, a dispersão e os valores extremos (*outlier*) nos seguimentos avaliados estão apresentados na figura 2.

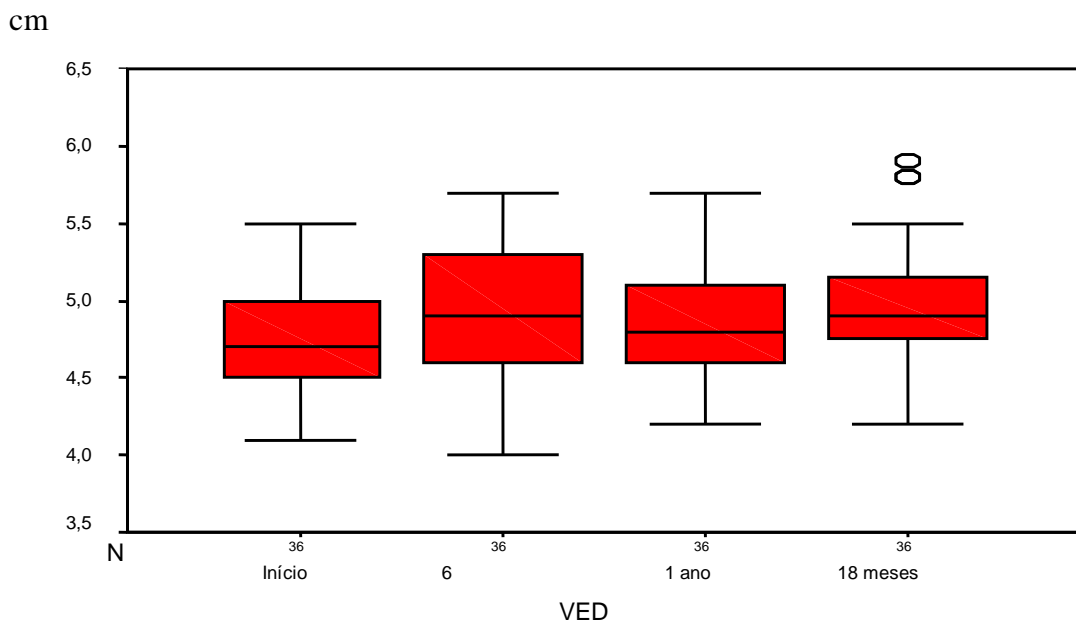


Figura 2- Boxplot referentes ao tamanho médio do ventrículo esquerdo na diástole nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

Quanto a dimensão do ventrículo esquerdo na sístole (VES) em sua avaliação inicial era de 2,84 (dp=0,36). Houve diferença estatisticamente significativa nas comparações de T0 para 6 meses ($p<0,001$), de T0 para 12 meses ($p=0,026$) e de T0 para 18 meses ($p=0,005$) (tabela 1), com aumento dos diâmetros nestes períodos. Considerando o percentual de alteração do tamanho do ventrículo esquerdo na sístole entre o início e o fim do seguimento, houve um aumento médio de 4,92% (dp=9,14) (tabela 9). As medidas de tendência central, a dispersão e os valores extremos (*outlier*) nos seguimentos avaliados estão apresentados na figura 3.

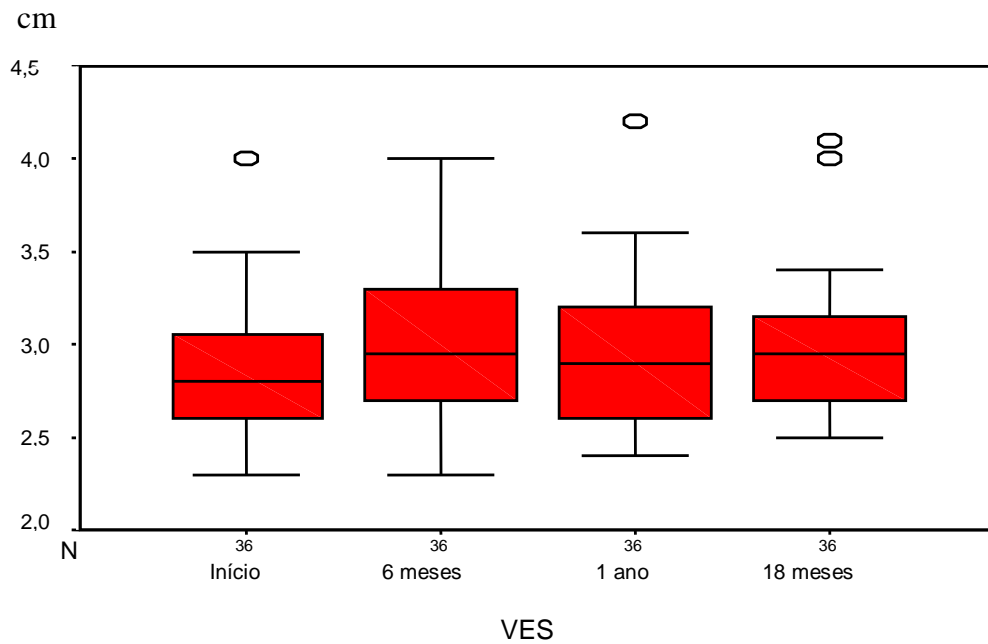


Figura 3- Boxplot referentes ao tamanho médio do ventrículo esquerdo na sístole nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

Tabela 2- Médias das diferenças observadas entre T0 e os diferentes momentos do estudo das dimensões do AE, VED e VES..

AE			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	0,1526 ± 0,2322	4,052	< 0,001
T0 x 6 meses	0,0972 ± 0,2656	2,196	0,035
T0 x 12 meses	0,0278 ± 0,3411	0,489	0,628
T0 x 18 meses	0,1333 ± 0,2640	3,030	0,005
VED			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	0,0545 ± 0,1774	1,893	0,066
T0 x 6 meses	0,1806 ± 0,2424	4,469	< 0,001
T0 x 12 meses	0,1194 ± 0,2681	2,673	0,011
T0 x 18 meses	0,1972 ± 0,3443	3,437	0,002
VES			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	0,0500 ± 0,1983	1,554	0,129
T0 x 6 meses	0,1750 ± 0,2322	4,521	< 0,001
T0 x 12 meses	0,1028 ± 0,2656	2,321	0,026
T0 x 18 meses	0,1278 ± 0,2581	2,970	0,005

Na tabela 3 estão descritas as médias das frações e o desvio padrão da FS e FE obtidos nos diferentes momentos do estudo.

Tabela 3- Médias das Frações nos diferentes momentos do estudo.

Variável	T0	3° ciclo	6 meses	12 meses	18 meses
FS (%)	40,39 ± 3,78	40,25 ± 4,03	39,63 ± 3,70	39,99 ± 3,19	40,38 ± 3,46
FE (%)	70,93 ± 4,55	70,45 ± 5,10	69,72 ± 4,70	69,97 ± 4,01	71,02 ± 3,76

FS = fração de encurtamento; FE = fração de ejeção.

Na tabela 4 descrevemos as médias das diferenças observadas entre o T0 e os diferentes momentos do estudo. Pode-se observar que não houve alterações estatísticas significativas nos diferentes momentos quando foi avaliada a fração de ejeção e a fração de encurtamento. As medidas de tendência central, a dispersão e os valores extremos (*outlier*) nos seguimentos avaliados estão apresentados nas figuras 4 e 5.

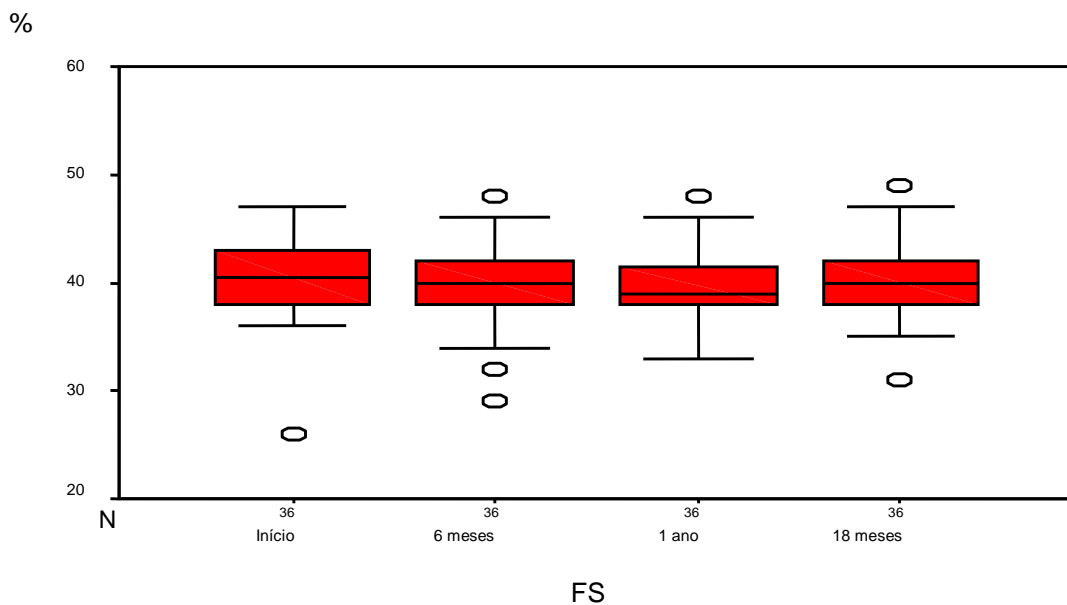


Figura 4- Boxplot referentes a fração de encurtamento nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

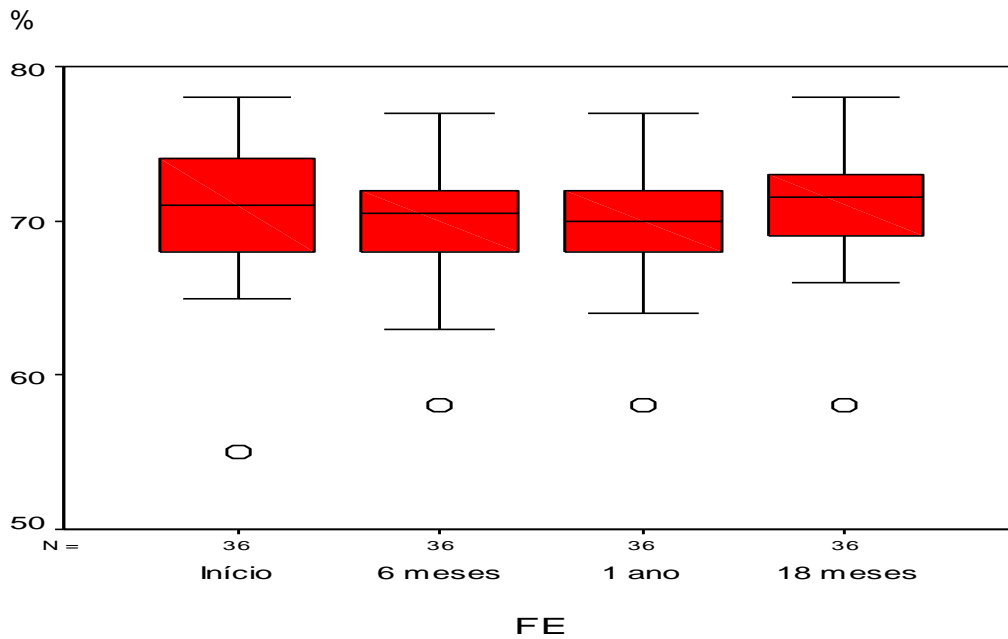


Figura 5- Boxplot referentes a fração de ejeção nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

Tabela 4- Médias das diferenças observadas entre T0 e os diferentes momentos do estudo da fração de encurtamento e da fração de ejeção.

FS			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	-0,1474 ± 2,3256	0,391	0,698
T0 x 6 meses	-0,6417 ± 4,0177	0,958	0,345
T0 x 12 meses	-0,2833 ± 4,0586	0,419	0,678
T0 x 18 meses	0,1083 ± 3,4681	0,187	0,852
FE			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	-0,4816 ± 3,0941	0,959	0,344
T0 x 6 meses	-1,0444 ± 4,8570	1,290	0,205
T0 x 12 meses	-0,7917 ± 4,8767	0,974	0,337
T0 x 18 meses	0,2611 ± 4,3408	0,361	0,720

Tabela 5- Médias do volume do AE e do volume de AE corrigido pela superfície corporal nos diferentes momentos do estudo.

Variável	T0	3° ciclo	6 meses	12 meses	18 meses
Vol AE (ml/m ²)	32,63 ± 8,32	32,04 ± 8,77	34,43 ± 8,90	34,64 ± 8,59	33,82 ± 7,75
Vol AE/SC (ml/m ²)	19,13 ± 4,27	18,80 ± 4,70	20,26 ± 4,54	20,44 ± 4,35	19,91 ± 4,31

Vol AE = volume do átrio esquerdo; Vol AE/SC = volume do átrio esquerdo corrigido pela superfície corporal.

Na tabela 6 evidenciamos que não há alterações estatísticas significativas quando avaliamos o volume do átrio esquerdo e o volume do átrio esquerdo corrigido pela superfície corporal nos diferentes momentos. As medidas de tendência central, a dispersão e os valores extremos (*outlier*) nos seguimentos avaliados estão apresentados nas figuras 6 e 7.

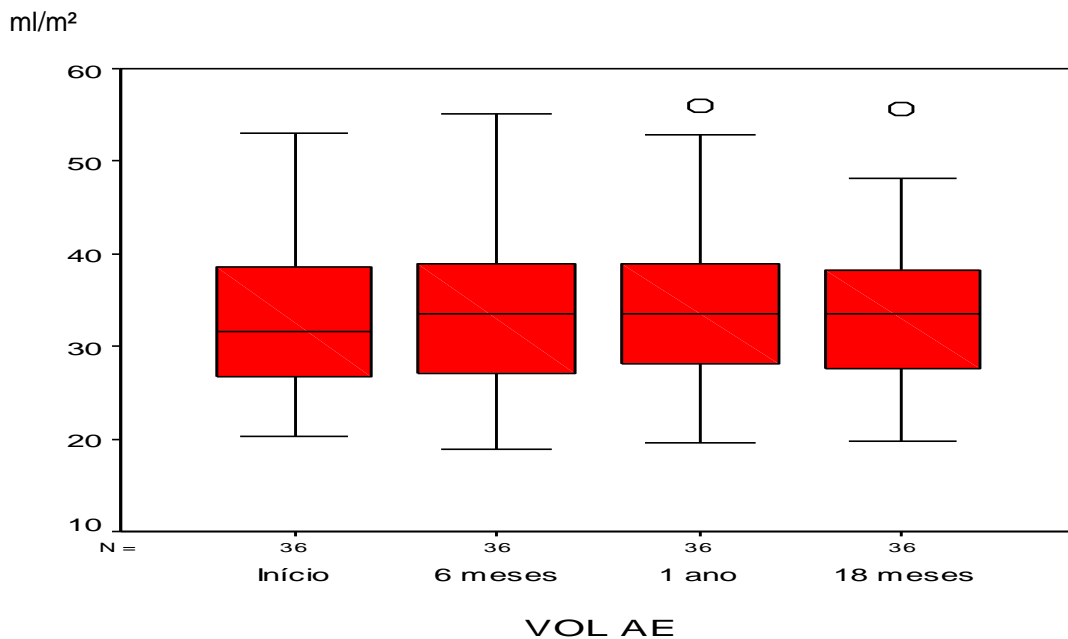


Figura 6- Boxplot referentes ao volume do átrio esquerdo nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

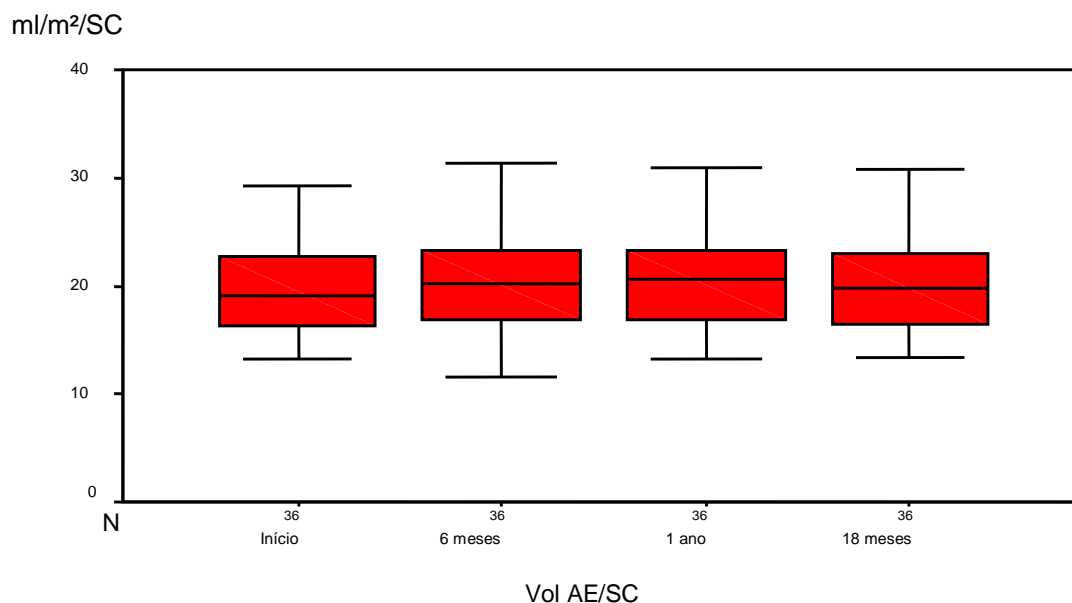


Figura 7- Boxplot referentes ao volume do átrio esquerdo corrigido pela superfície corporal nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

Tabela 6- Médias das diferenças observadas entre T0 e os diferentes momentos do estudo do volume do AE e do volume do AE corrigido pela superfície corporal.

Vol AE			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	-0,5921 ±6,7836	0,538	0,594
T0 x 6 meses	1,4417 ±5,9649	1,450	0,156
T0 x 12 meses	1,6528 ±6,2301	1,592	0,120
T0 x 18 meses	0,8278 ±6,6005	0,752	0,457
Vol AE/SC			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	-0,3226 ±3,9281	0,506	0,616
T0 x 6 meses	0,8402 ±3,4731	1,451	0,156
T0 x 12 meses	1,0252 ±3,5661	1,725	0,093
T0 x 18 meses	0,4983 ±3,8931	0,768	0,448

Tabela 7- Médias das diversas velocidades e tempos obtidas nos diferentes momentos do estudo.

Variável	T0	3º ciclo	6 meses	12 meses	18 meses
E (cm/s)	78,65 ± 15,84	72,18 ± 17,12	75,94 ± 16,30	72,91 ± 15,79	73,88 ± 13,51
A (cm/s)	48,89 ± 13,10	50,23 ± 12,29	52,02 ± 12,53	51,16 ± 10,94	51,58 ± 10,60
E/A	1,69 ± 0,50	1,52 ± 0,46	1,54 ± 0,43	1,47 ± 0,40	1,50 ± 0,41
E' (cm/s)	16,13 ± 2,56	15,44 ± 3,37	14,58 ± 3,50	13,61 ± 3,38	14,30 ± 3,88
A' (cm/s)	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,13	0,12 ± 0,13	0,10 ± 0,03	0,10 ± 0,02
S (cm/s)	0,10 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,10 ± 0,02
E/E'	4,95 ± 1,04	4,84 ± 1,22	5,38 ± 1,23	5,49 ± 1,41	5,53 ± 1,59
TD (m/s)	223,76 ± 42,23	224,42 ± 46,28	231,41 ± 45,82	243,66 ± 49,30	230,58 ± 51,02
TRIV (m/s)	79,97 ± 9,12	81,76 ± 11,81	80,47 ± 17,34	83,58 ± 14,32	82,16 ± 12,05

E = Velocidade de enchimento rápido precoce de VE; A = Velocidade diastólica tardia (contração atrial esquerda); E/A = Relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica tardia (contração atrial esquerda); E' = Velocidade diastólica precoce do anel mitral; A' = Velocidade diastólica tardia do anel mitral; S= Velocidade sistólica do anel mitral; E/E' = Relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica precoce do anel mitral; TD = Tempo de desaceleração da onda E; TRIV = Tempo de relaxamento isovolumétrico.

Na tabela 8 estão descritas as médias das diferenças observadas entre o T0 e os diferentes momentos do estudo. Pode-se observar que a velocidade de enchimento rápido precoce de VE (E) apresentou na avaliação pré-tratamento um valor médio de 78,65 (dp=15,84). Este diminuiu de forma estatística significativa de T0 para o 3º ciclo (p=0,001), de T0 para 12 meses (p=0,007) e de T0 para 18 meses (p=0,033). Considerando o percentual de alteração da velocidade de enchimento rápido precoce do VE, entre o início e o fim do seguimento, houve uma diminuição média de 4,19 (dp=20,71) (tabela 9).

A relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica tardia (contração atrial esquerda) (E/A) diminuiu de forma estatisticamente significativa de T0 para o 3º ciclo (p=0,002), de T0 para 12 meses (p=0,001) e de T0 para 18 meses (p=0,012). Considerando o percentual de alteração da relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica tardia ,entre o início e o fim do seguimento, houve uma diminuição média de 8,61 (dp=23,02) (tabela 9).

Quanto a velocidade diastólica precoce do anel mitral (E') esta diminuiu de forma significativa de T0 para 6 meses (p=0,013), T0 para 12 meses (p=0,001) e T0

para 18 meses (0,003). Considerando o percentual de alteração da velocidade diastólica precoce do anel mitral, entre o início e o fim do seguimento, houve uma diminuição média de 0,001 (dp=0,002) (tabela 9).

A velocidade diastólica tardia do anel mitral (A') aumentou somente de T0 para 12 meses (p=0,017) e 18 meses (p=0,004).

A relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica precoce do anel mitral (E/E') apresentou alterações estatísticas significativas de T0 para 6 meses (p=0,025), 12 meses (p=0,025) e 18 meses (p=0,019).

O Tempo de desaceleração da onda E (TD) só apresentou alterações significativas de T0 para 12 meses (p=0,040). Considerando o percentual de alteração do tempo de desaceleração, entre o início e o fim do seguimento, houve um aumento médio de 4,32 (dp=25,32) (tabela 9).

Não apresentaram alterações significativas a velocidade diastólica tardia (contração atrial esquerda) (A), a velocidade sistólica do anel mitral (S) e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

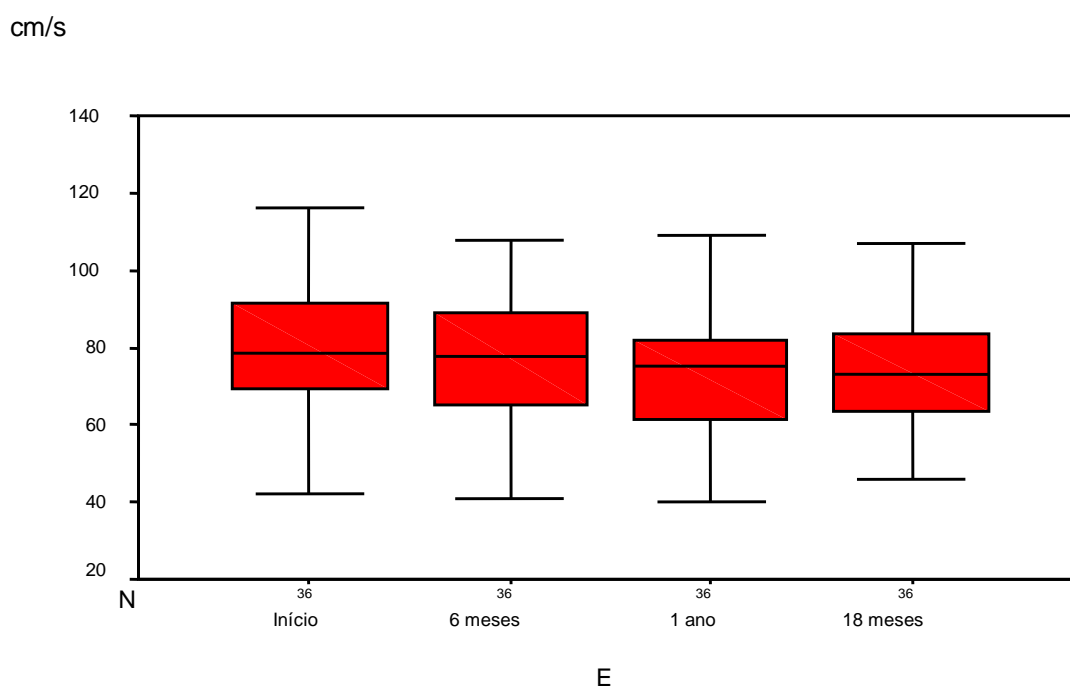
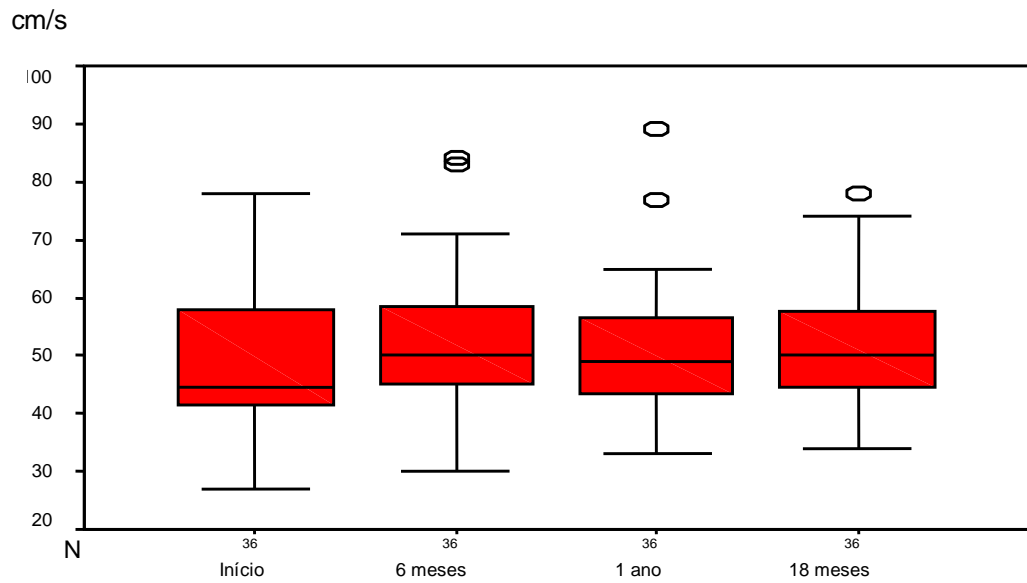
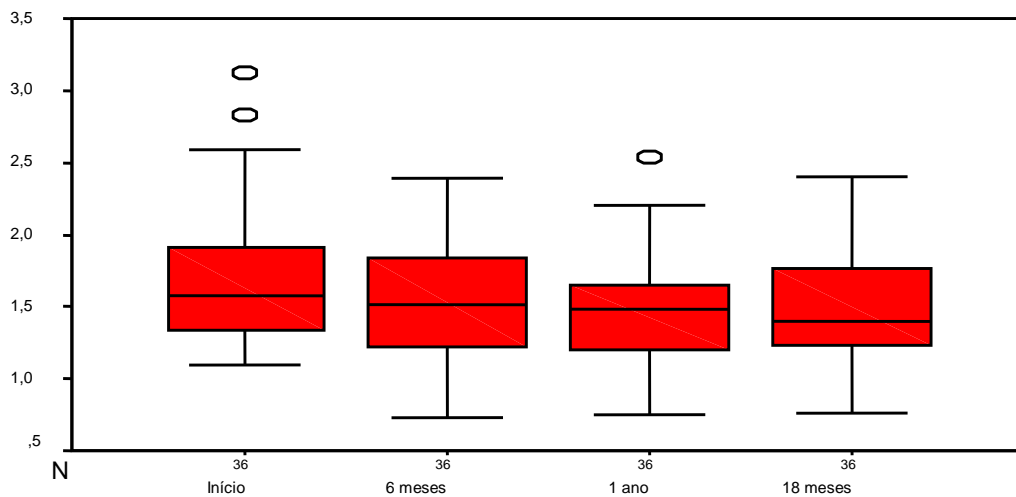


Figura 8- Boxplot referentes a velocidade da onda E nos diferentes seguimentos analisados (n=36).



A

Figura 9- Boxplot referentes a velocidade da onda A nos diferentes seguimentos analisados (n=36).



E/A

Figura 10- Boxplot referentes a velocidade da relação E/A nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

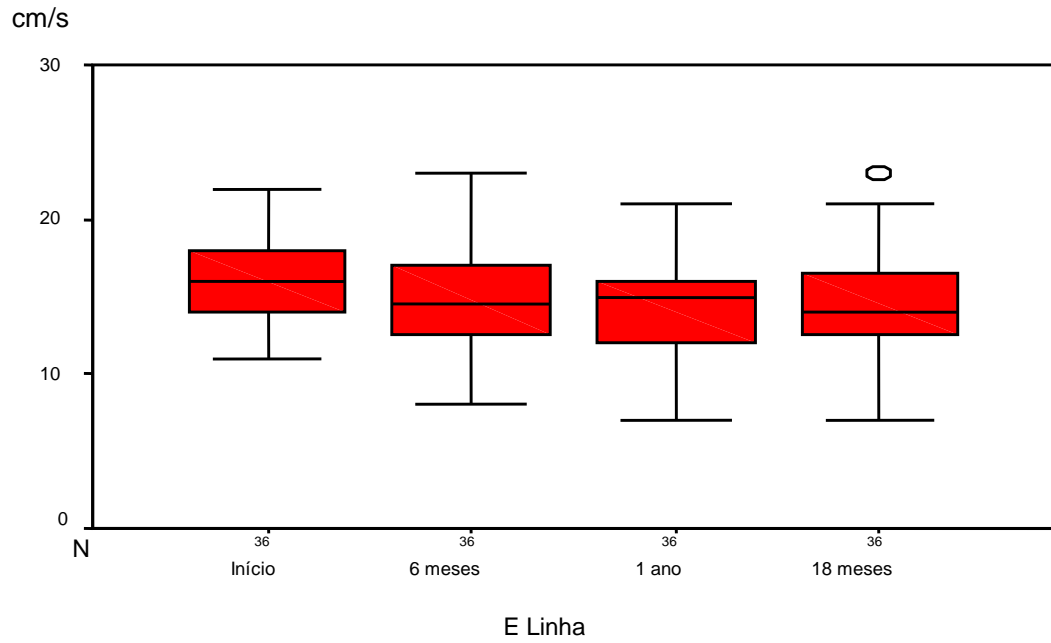


Figura 11- Boxplot referentes a velocidade diastólica precoce do anel mitral nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

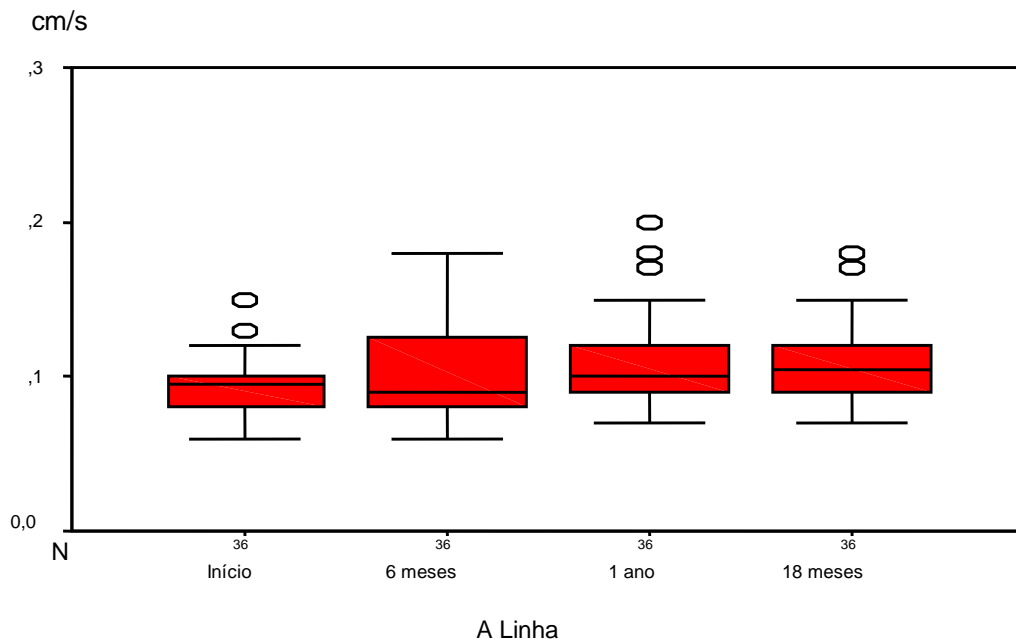


Figura 12- Boxplot referentes a velocidade diastólica tardia nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

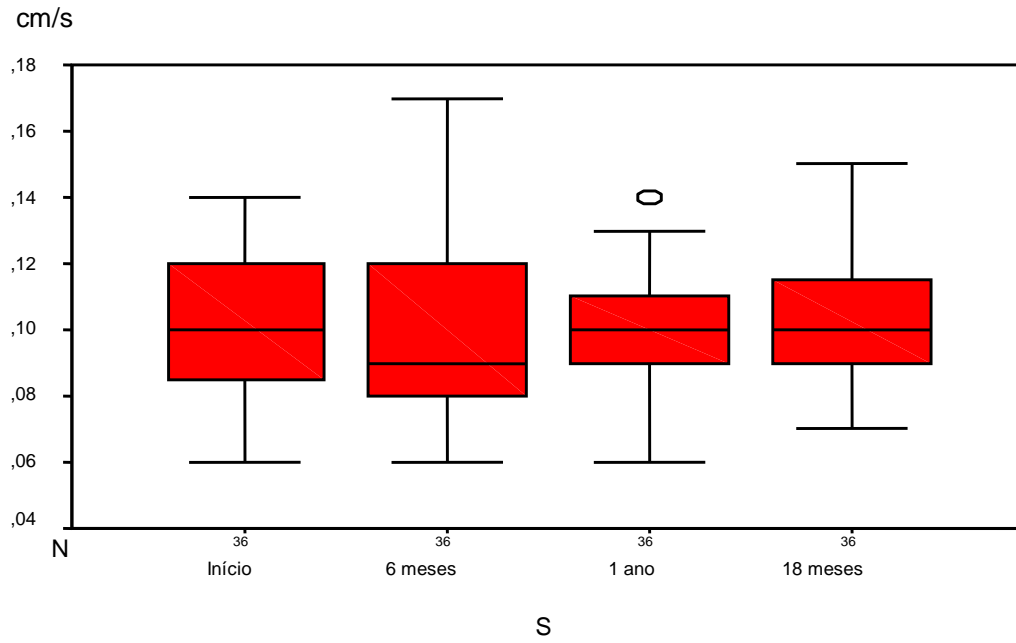


Figura 13- Boxplot referentes a velocidade sistólica do anel mitral nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

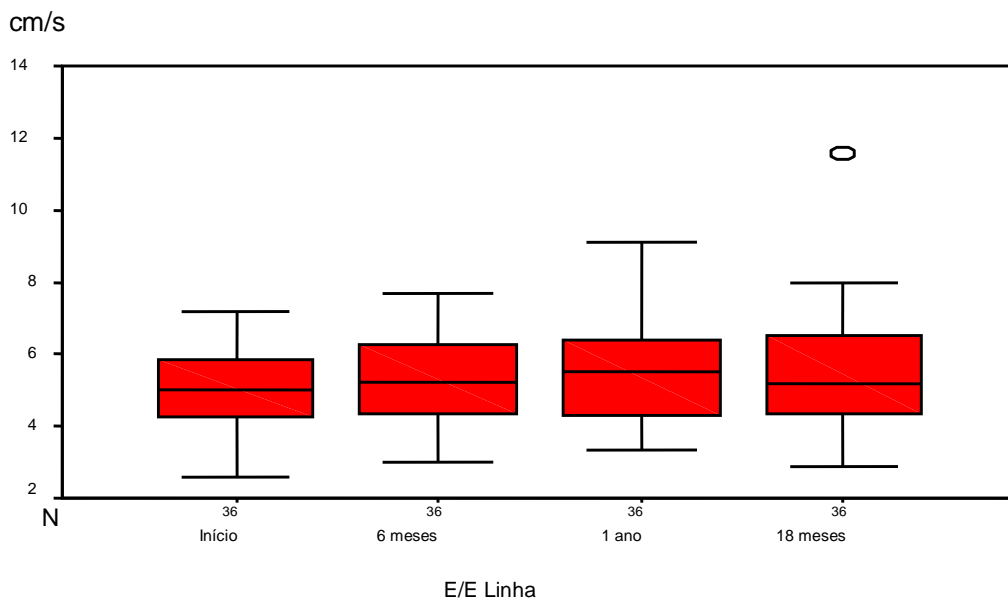


Figura 14- Boxplot referentes a relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica precoce do anel mitral nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

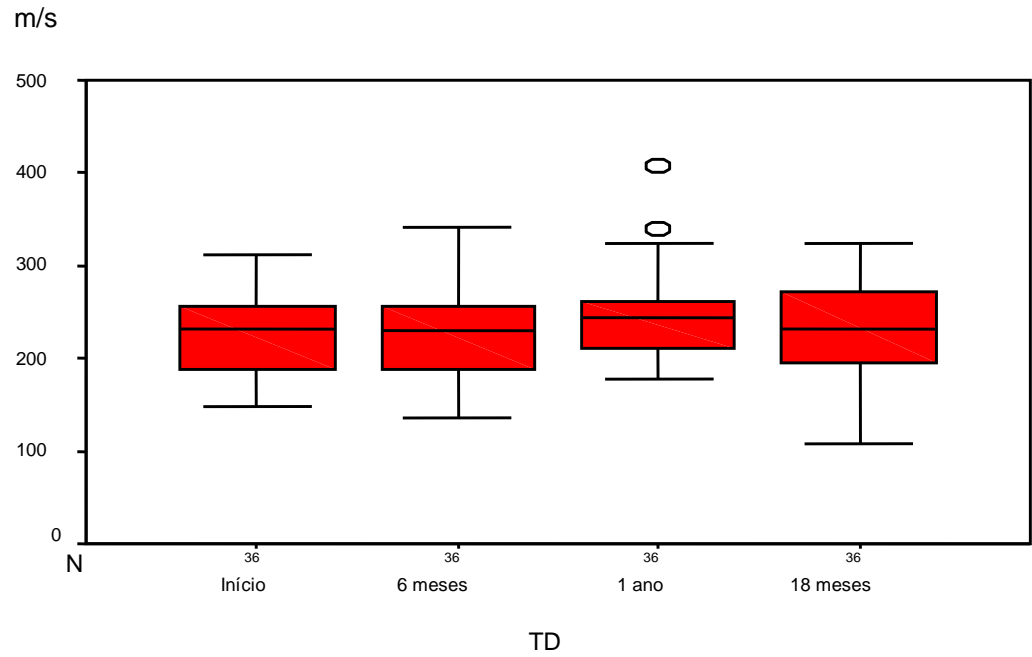


Figura 15- Boxplot referentes ao tempo de desaceleração nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

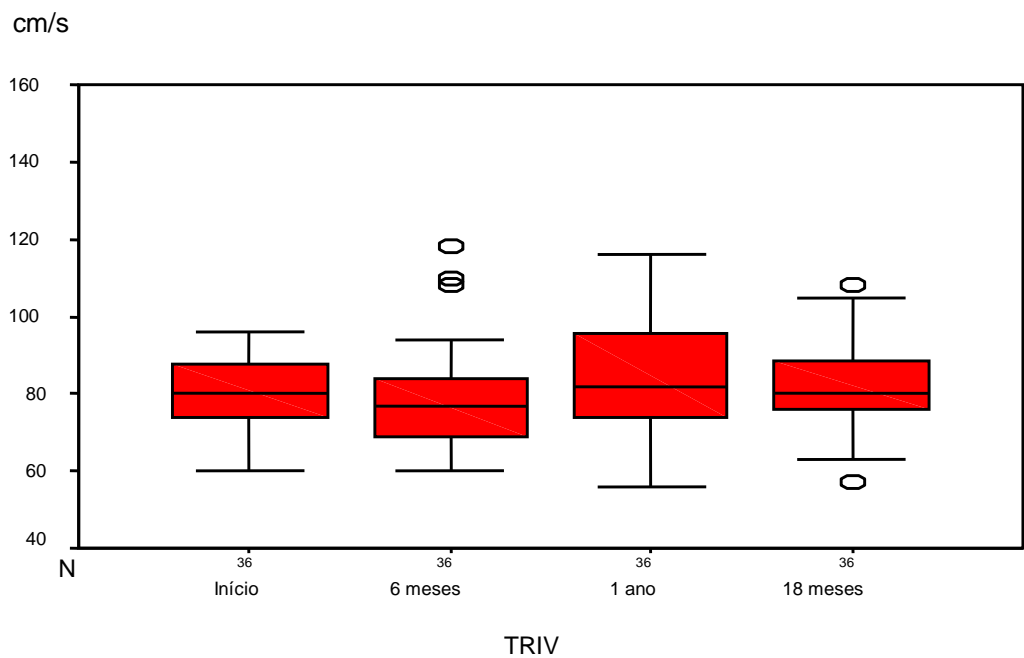


Figura 16- Boxplot referentes ao tempo de relaxamento isovolumétrico nos diferentes seguimentos analisados (n=36).

Tabela 8- Médias das diferenças observadas entre T0 e os diferentes momentos do estudo da velocidades das ondas E e A do fluxo mitral, E/A, tempo de desaceleração da onda E (TD), e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). As velocidades das ondas E', A', S, Relação E/E'.

E			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	-6,4737 ±11,2483	3,548	0,001
T0 x 6 meses	-3,1667 ±11,5696	1,642	0,109
T0 x 12 meses	-6,1944 ±12,9235	2,876	0,007
T0 x 18 meses	-5,2222 ±14,1322	2,217	0,033
A			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	1,3421 ±9,9818	0,829	0,413
T0 x 6 meses	3,1390 ±13,3055	1,415	0,166
T0 x 12 meses	2,2778 ±10,2305	1,336	0,190
T0 x 18 meses	2,6944 ±9,9047	1,632	0,112
E/A			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	-0,1632 ±0,3058	3,288	0,002
T0 x 6 meses	-0,1547 ±0,4736	1,960	0,058
T0 x 12 meses	-0,2267 ±0,3705	3,671	0,001
T0 x 18 meses	-0,1950 ±0,4433	2,639	0,012
E'			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	-0,6842 ±2,9048	1,452	0,155
T0 x 6 meses	-1,3890 ±3,1647	2,633	0,013
T0 x 12 meses	-2,3611 ±3,3987	4,168	< 0,001
T0 x 18 meses	-1,6667 ±3,1622	3,162	0,003
A'			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	0,0240 ±0,1314	1,123	0,269
T0 x 6 meses	0,0290 ±0,1383	1,252	0,219
T0 x 12 meses	0,0128 ±0,0305	2,507	0,017
T0 x 18 meses	0,0136 ±0,0264	3,091	0,004
S			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	-0,0030 ±0,0176	1,009	0,320
T0 x 6 meses	-0,0025 ±0,0223	0,671	0,506
T0 x 12 meses	-0,0017 ±0,0211	0,472	0,640
T0 x 18 meses	0,0022 ±0,0219	0,608	0,547
E/E'			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	-0,1163 ±0,9957	0,720	0,476
T0 x 6 meses	0,3585 ±0,9151	2,350	0,025
T0 x 12 meses	0,4694 ±1,2020	2,343	0,025
T0 x 18 meses	0,5040 ±1,2294	2,460	0,019

(continua)

(continuação)

TD			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	0,6580 ±30,3647	0,134	0,894
T0 x 6 meses	6,1111 ±48,2563	0,760	0,452
T0 x 12 meses	18,3611 ±51,7439	2,129	0,040
T0 x 18 meses	5,2778 ±50,9243	0,622	0,538
TRIV			
Comparação	≠ média ± sd	Valor t	p
T0 x 3 ciclo	1,7895 ±10,0919	1,093	0,281
T0 x 6 meses	0,3890 ±13,9596	0,167	0,868
T0 x 12 meses	3,5000 ±13,7933	1,522	0,137
T0 x 18 meses	2,0833 ±11,5074	1,086	0,285

Tabela 9 – Avaliação dos parâmetros ecocardiográficos nos diferentes seguimentos, tendo como referência o valor pré quimioterapia.

Parâmetro	Pré QT	3 ciclo		6 meses		12 meses		18 meses		% Alteração dos (Pré e 18 meses)
	Media (dp)	Media (dp)	p-valor	Media (dp)	p-valor	Media (dp)	p-valor	Media (dp)	p-valor	Media (dp)
AE	3,25 (0,33)	3,40 (0,29)	0,000	3,35 (0,33)	0,035	3,28 (0,40)	0,628	3,39 (0,37)	0,005	4,33% (8,47)
VED	4,75 (0,37)	4,80 (0,40)	0,066	4,93 (0,45)	0,000	4,87 (0,41)	0,011	4,95 (0,43)	0,002	4,32% (7,30)
VES	2,84 (0,36)	2,89 (0,38)	0,129	3,02 (0,44)	0,000	2,95 (0,39)	0,026	2,97 (0,37)	0,005	4,92% (9,14)
FS	40,39 (3,78)	40,25 (4,03)	0,698	39,63 (3,70)	0,345	39,99 (3,19)	0,678	40,38 (3,46)	0,852	0,86 % (10,37)
FE	70,93 (4,55)	70,45 (5,10)	0,344	69,72 (4,70)	0,205	69,97 (4,01)	0,337	71,02(3,76)	0,720	0,66% (6,93)
Vol AE	32,63 (8,32)	32,04 (8,77)	0,594	34,43 (8,90)	0,156	34,64 (8,59)	0,120	33,82 (7,75)	0,457	5,07% (21,80)
Vol AE/SC	19,13 (4,27)	18,80 (4,70)	0,616	20,26 (4,54)	0,156	20,44 (4,35)	0,093	19,91(4,31)	0,448	4,73% (22,40)
E	78,65 (15,84)	72,18 (17,12)	0,001	75,94 (16,30)	0,109	72,91 (15,79)	0,007	73,88 (13,51)	0,033	-4,19% (20,71)
A	48,89 (13,10)	50,23 (12,29)	0,413	52,02 (12,53)	0,166	51,16 (10,94)	0,190	51,58(10,60)	0,112	8,97 (21,52)
E/A	1,69 (0,50)	1,52 (0,46)	0,002	1,54 (0,43)	0,058	1,47 (0,40)	0,001	1,50 (0,41)	0,012	-8,61% (23,02)
E'	16,13 (2,56)	15,44 (3,37)	0,155	14,58 (3,50)	0,013	13,61 (3,38)	0,000	14,30 (3,88)	0,003	0,001% (0,002)
A'	0,09 (0,02)	0,12 (0,13)	0,269	0,12 (0,13)	0,219	0,10 (0,03)	0,017	0,10 (0,02)	0,004	0,002% (0,003)
S	0,10(0,02)	0,09(0,02)	0,320	0,09(0,02)	0,506	0,09(0,01)	0,640	0,10(0,02)	0,547	0,000 % (0,002)
E/E'	4,95 (1,04)	4,84 (1,22)	0,476	5,38 (1,23)	0,025	5,49 (1,41)	0,025	5,53 (1,59)	0,019	0,001% (0,003)
TD	223,76 (42,23)	224,42 (46,28)	0,894	231,41 (45,82)	0,452	243,66 (49,30)	0,040	230,58 (51,02)	0,538	4,32% (25,32)
TRIV	79,97 (9,12)	81,76 (11,81)	0,281	80,47 (17,34)	0,868	83,58 (14,32)	0,137	82,16(12,05)	0,285	3,28% (14,83)

QT=Quimioterapia; DP=Desvio Padrão; AE = dimensões do átrio esquerdo; VED = dimensões do ventrículo esquerdo na diástole; VES = dimensões do ventrículo esquerdo na sístole; FS = fração de encurtamento; FE = fração de ejeção; Vol AE = volume do átrio esquerdo; Vol AE/SC = volume do átrio esquerdo corrigido pela superfície corporal; E = Velocidade de enchimento rápido precoce de VE; A = Velocidade diastólica tardia (contração atrial esquerda); E/A = Relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica tardia (contração atrial esquerda); E' = Velocidade diastólica precoce do anel mitral; A' = Velocidade diastólica tardia do anel mitral; S= Velocidade sistólica do anel mitral; E/E' = Relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica precoce do anel mitral; TD = Tempo de desaceleração da onda E; TRIV = Tempo de relaxamento isovolumétrico.

4.3 Percentual de diferença obtido entre os valores pré qt e após 18 meses.

Considerando o parâmetros analisados no pré e após 18 meses de quimioterapia observamos que: o AE apresentou um aumento médio de 4,33% (dp 8,47) entre os seguimentos, o VED um aumento médio de 4,32% (dp 7,30) entre os seguimentos, no VES o aumento médio foi de 4,92% (dp 9,14), no FS o aumento foi de 0,86% (dp 10,37), no FE o aumento foi de 0,65% (dp 6,93), no TRIV o aumento foi de 3,28% (dp 14,83), no A' não houve alteração 0,00% (dp 0,00), assim como no S 0,00% (dp 0,00), e no E/E' 0,00% (dp 0,00). No Vol AE o aumento foi de 5,07% (dp 21,80), no AE/SC o aumento foi de 4,73% (dp 22,39), no TD o aumento foi de 4,32% (dp 25,32). Já o E apresentou uma diminuição de 4,19% (dp 20,71), o E/A também apresentou uma diminuição de 8,60% (dp 23,02). O E' não apresentou alteração 0,001% (dp 0,00).

Tabela 10 - Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses de AE, VED e VES.

Parâmetros ecocardiográficos	Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses		
	Média	dp	Mediana
AE	4,33	8,47	4,58
VED	4,32	7,30	3,07
VES	4,92	9,14	4,08

Tabela 11 - Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses de FS e FE.

Parâmetros ecocardiográficos	Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses		
	Média	dp	Mediana
FS	0,865	10,377	-0,000
FE	0,657	6,930	-0,000

Tabela 12 - Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses do Vol AE e Vol AE/SC.

Parâmetros ecocardiográficos	Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses		
	Média	dp	Mediana
Vol AE	5,070	21,803	-0,076
Vol AE/SC	4,736	22,397	-0,625

Tabela 13 - Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses de E, A, E/A, E', A', S, E/E', TD e TRIV.

Parâmetros ecocardiográficos	Percentual de diferença obtidos entre os valores pré QT e após 18 meses		
	Média	dp	Mediana
E	-4,195	20,717	-4,122
A	8,973	21,52	6,977
E/A	-8,607	23,028	-9,145
E'	-0,001	-0,002	-0,001
A'	0,001	0,003	0,001
S	0,000	0,002	-0,000
E/E'	0,001	0,002	0,000
TD	4,321	25,321	0,324
TRIV	3,280	14,838	4,185

4.4 Avaliação das alterações percentuais obtidos entre o pré e após 18 meses de QT, segundo a realização ou não de 3 ou 6 ciclos de QT

Quando comparamos os pacientes os separando em dois grupos, e aplicando o critério da realização de mais quimioterápico ou não, observamos que somente houve diferença estatística significativa nos valores do TD, segundo realização ou não de seis ciclos de quimioterapia. As mulheres submetidas a seis ciclo apresentaram aumento médio de 19,14% (dp=27,94) e aquelas que não o fizeram obtiveram diminuição de 3,09% (dp=20,75) da TD (p=0,011). Os demais parâmetros ecocardiográficos estudados não apresentaram diferenças significativas de acordo com a realização ou não de 6 ciclos (tabela 17).

Tabela 14 - Avaliação das alterações percentuais do TD, obtidos entre o pré e após 18 meses , segundo a realização ou não de 3 ou 6 ciclos de QT

TD			
Comparação	≠ média ± sd	mediana	p
T0 x 3 ciclos	-3,0887±20,7456	4,4210	0,011
T0 x 6 ciclos	19,1419±27,9422	9,8561	0,011

Tabela 15 - Alteração média percentual entre o pre e após 18 meses de Quimioterapia, segundo os parâmetros ecocardiográficos estudados quanto a realização de 3 ou 6 ciclos.

Parâmetros ecocardiográficos	Alteração média percentual entre o pre e após 18 meses			
	Fez 6 ciclos de QT Média (dp)	Não fez 6 ciclos de QT Média (dp)	Total Média (dp)	P valor
AE	4,92% (9,12)	4,04% (8,32)	4,33% (8,47)	0,773
VED	3,18% (6,69)	4,90% (7,68)	4,32 (7,31)	0,513
VES	3,51% (7,29)	5,65% (10,01)	4,93 (9,15)	0,517
FS	1,91% (15,07)	0,35% (7,38)	0,87 (10,38)	0,677
FE	2,00% (10,00)	0,17% (4,89)	0,66 (6,93)	0,417
VOL AE	7,74% (19,78)	3,74% (23,04)	5,07 (21,80)	0,611
AE/SC	7,81% (19,80)	3,2% (23,85)	4,74 (22,40)	0,568
E	11,41% (17,05)	0,59% (21,76)	4,20 (20,72)	0,142
E/A	16,43% (18,75)	4,70% (24,31)	8,61 (23,03)	0,152
TD	19,14% (27,94)	-3,09% (20,75)	4,32 (25,32)	0,011
TRIV	4,29% (14,13)	2,78% (15,45)	3,28 (14,84)	0,777
A'	0,00% (0,00)	0,00% (0,00)	0,00 (0,00)	0,432
S	0,00% (0,00)	0,00% (0,00)	0,00 (0,00)	0,334
E/E	0,00% (0,02)	0,00% (0,00)	0,00 (0,00)	0,532
E'	0,00% (0,00)	0,00% (0,00)	0,00 (0,00)	0,262

Nenhuma das pacientes apresentou alterações eletrocardiográficas significativas como taquiarritmias, bloqueios ou redução da amplitude do QRS.

5 DISCUSSÃO

O surgimento do câncer de mama é uma catástrofe na vida de uma mulher. Começa com o estigma da doença, passa pelo sofrimento secundário aos efeitos colaterais do tratamento e termina com a perda da auto estima em consequência à retirada da mama. Quando ocorre a associação do câncer com a lesão cardíaca, esta mais grave e letal até do que o câncer vem a certeza da perda da batalha contra o câncer acompanhada de alteração do psiquismo. Com isto, por causa ainda desconhecida, piora de forma significativa o curso da doença oncológica.

A incidência de cardiotoxicidade com o uso de antraciclínicos, na população portadora de câncer de mama, varia na proporção de 5% conforme os estudos publicados por Singal et al em 1998, a 36% baseado na publicação de Lefrak et al em 1973.

Apesar da possibilidade do dano miocárdico com o uso de antraciclínicos, baseado nos resultados positivos associado ao baixo custo comparativo desta família de quimioterápicos com os de última geração, estes vem sendo usados desde a década de sessenta com muito bons resultados.

Observando o sofrimento das pacientes com a associação da doença neoplásica e a lesão cardíaca oriunda do tratamento oncológico, decidimos avaliar um método de diagnóstico precoce da lesão cardíaca, buscando a possibilidade de que com a identificação precoce do futuro dano miocárdico impedir ou minimizar o quanto possível o risco deste acontecimento.

Considerando que baseado nos resultados, facilidade de realização, baixo custo e a disponibilidade do método faz com que o ecocardiograma seja o método mais utilizado no diagnóstico e acompanhamento da lesão cardíaca por quimioterápicos no Brasil e no mundo (Nahar T., 2000), decidimos observar a evolução da função sistólica e diastólica neste método.

A idéia inicial era a de que poderíamos incluir um número muito maior de pacientes ao estudo, mais devido à prevalência global de hipertensão arterial sistêmica, estimada em 26 % na população adulta (Kearney PM., 2005), que foi fator de exclusão no nosso estudo, da presença de disfunção diastólica ecocardiográfica em pacientes assintomáticos que é equivalente a 27% na população global (Redfield MM., 2003), assim como com a aplicação dos demais critérios de inclusão e exclusão e da opção de participar ou não do estudo após 15 meses de triagem

incorporamos ao estudo 38 pacientes, sendo que nenhuma das pacientes foi submetida à radioterapia torácica.

Dos 16 parâmetros ecocardiográficos estudados 9 apresentaram alterações estatísticas significativas, que foram: dimensões do átrio esquerdo (AE), do ventrículo esquerdo na diástole (VED) e na sístole (VES). Na análise dos dados obtidos pelo Doppler: velocidade da onda E do fluxo mitral e da relação E/A. As velocidades das ondas E' e A'. O tempo de desaceleração (TD) e a relação E/E'se alteraram.

Considerando ser o resultado ecocardiográfico operador dependente, optamos em utilizar somente um ecocardiografista em todo o estudo, sendo este experiente, portador de mestrado e com experiência em acompanhamento ecocardiográfico de pacientes durante a quimioterapia. Fatores de suma importância como febre, hiper-hidratação, desidratação e anemia que são comuns durante a quimioterapia foram minimizados, com um acompanhamento clínico estreito de cada paciente, já que os mesmos influenciariam de maneira significativa na análise da função diastólica.

Ao comparar os resultados encontrados com os existentes na literatura mundial observamos que Singal PK em 1987 enfatizou o fato de ser a cardiomiopatia por antraciclínico dose dependente e temporalmente crônica, levando ao comprometimento da contratilidade. Isto se devendo a uma variedade de defeitos intracelulares como a perda de miofibrilas e a vacuolização citoplasmática devido ao edema do sistema sarcotubular. Neste estudo observamos a tentativa de readaptação para manter a função ventricular adequada, com a alteração e retorno a normalidade de diversos parâmetros durante o estudo. Quanto a forma tardia, Shan K. em 1996 foi mais além, afirmando que a probabilidade do dano miocárdico aumenta de acordo com doses cumulativas maiores e sinaliza para o agravamento com o aumento da velocidade de infusão durante os procedimentos de quimioterapia. Este fato não foi por nós observado já que a equipe do serviço de quimioterapia do Hospital do Câncer III é altamente qualificada e executa protocolos de segurança que impedem infusões inadequadas.

Neilan et al. (2006) demonstraram, por meio do Doppler tecidual, em modelos experimentais, déficit sistólico do ventrículo esquerdo cinco dias após a administração de doxorubicina. Em humanos, a cardiotoxicidade aguda com prejuízo maior da função sistólica do que da diastólica foi observada por meio do

Doppler tecidual. No nosso estudo não detectamos alterações agudas durante o seguimento. Já Meinardi MT et al. (1999) consideram que somente pacientes que não possuam cardiopatia preexistente poderiam se beneficiar do acompanhamento pelo ecocardiograma, sendo feita uma avaliação periódica da função sistólica e também da diastólica. Esta opinião também é corroborada por Von Hoff DD (1979). Estes dois estudos nos fizeram optar em somente incluir pacientes isentos de cardiopatia prévia.

Jassal D S et al. (2009) em seu trabalho que avalia a utilidade do Doppler tecidual na detecção precoce da cardiomiopatia produzida por trantuzumab e doxorubicina enfatiza a utilização do Doppler tecidual versus o Doppler tradicional na detecção precoce da disfunção ventricular esquerda, mostrando que em seu estudo com 60 ratas que receberam 20 mg de doxorubicina por quilograma de peso, não apresentaram alterações ecocardiográficas da fração de encurtamento, nem da fração de ejeção pelo ecocardiograma convencional, porém os índices do Doppler tecidual se alteraram de forma extremamente precoce, iniciando com 24 horas após a administração do quimioterápico, fato este que perdurou até o fim do estudo. Assim com Jassal observamos alterações da função diastólica sem ainda promover alterações da função sistólica.

Sabemos que a cardiotoxicidade por antraciclínicos é dose e tempo dependentes. Em nossa avaliação, ao final do estudo observamos que os parâmetros: dimensão do átrio esquerdo (AE), dimensão do ventrículo esquerdo na diástole (VED), dimensão do ventrículo esquerdo na sístole (VES), velocidade da onda E, relação da fase de enchimento rápido pela sístole atrial (E/A), velocidade diastólica tardia do anel mitral (E'), velocidade diastólica precoce do anel mitral (A'), tempo de desaceleração (TD) e a relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica precoce do anel mitral (E/E') alteraram a partir do terceiro ciclo. Em alguns parâmetros as alterações aconteceram um pouco mais tardiamente, mas seguiram a história natural da doença, demonstrando que a análise da função diastólica é de grande utilidade para a detecção e seguimento da lesão cardíaca por antraciclínicos. Somente o tempo de desaceleração (TD) apresentou alterações estatísticas significativas quando comparamos as pacientes que fizeram mais ou menos dose de antraciclínicos. Quanto aos parâmetros: fração de encurtamento (FS), fração de ejeção (FE), volume do AE (Vol AE), volume do AE corrigido pela superfície corporal (Vol AE/SC), velocidade diastólica tardia (A), tempo

de relaxamento isovolumétrico (TRIV), velocidade sistólica do anel mitral (S), estes não apresentaram alterações significativas neste estudo.

Di Lisi D et al., compararam a associação do ecocardiograma convencional ao Doppler tecidual. No estudo foram incluídas 72 mulheres em vigência de quimioterapia adjuvante. Foi realizado um acompanhamento ecocardiográfico prévio ao primeiro ciclo, aos três meses, seis meses, e um ano. Foram adquiridos parâmetros do ECO convencional e do Doppler tecidual. Ao final do estudo, concluíram que o Doppler tecidual deve ser utilizado na complementação do eco convencional na avaliação da cardiotoxicidade durante a quimioterapia pois é capaz de demonstrar mais precocemente os “sinais” de cardiotoxicidade. Estes autores fizeram um estudo semelhante ao nosso porém com pacientes com idade mais avançada, e seu seguimento parou aos 12 meses. Como em nosso estudo concluíram ser a análise da função diastólica eficaz na detecção da lesão cardíaca por quimioterápico.

Em recente estudo publicado Maiello M et al. comparam a aplicabilidade do ecocardiograma convencional ao tecidual, na detecção da cardiotoxicidade por antineoplásicos. Assim como em nosso estudo evidenciou que após 12 meses de seguimento não ocorreu alterações da função sistólica, porém a função diastólica se alterou com modificação da relação da fase de enchimento rápido ventricular pela sístole atrial (E/A) e do tempo de desaceleração (TD). Ao comparar este estudo com o nosso, observamos que conseguimos demonstrar de forma mais consistente as variações ocorridas em vários parâmetros, além dos citados neste artigo, porém concordamos com a posição destes autores de que o doppler tissular é o método adequado para detectar a cardiotoxicidade subclínica emergente durante e após a QT.

Quanto a avaliação do TRIV, os resultados obtidos por Tassan-Mangina S et al. se mostraram idênticos aos nossos, não tendo sido encontradas alterações com valor preditivo significativo neste parâmetro.

Quanto aos fatores de risco baseados em dados antropométricos, evidenciamos que a média da circunferência abdominal foi de 85 cm ($\pm 12,7$), considerada normal para mulheres segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005). Somente o IMC ficou em 27,34 Kg/m² ($\pm 5,4$), caracterizando sobrepeso segundo a Organização Mundial de Saúde.

Quanto à incidência de insuficiência cardíaca nas mulheres com alteração da função diastólica, esta não ocorreu até o final do estudo.

Considerando que a interrupção da proposta terapêutica oncológica, única e exclusivamente, possibilita a progressão da doença levando a paciente ao sofrimento e ao óbito, principalmente nos pacientes de pior prognóstico e de menor grau de diferenciação nuclear, e que vários estudos sinalizam a possibilidade de reverter ou minimizar o quadro de disfunção ventricular, com a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina de forma precoce (Cardinale, 2006; Hiona, 2011; McKelvie, 1999) e a utilização de bloqueadores beta-adrenérgicos cardiosseletivos também já está sendo avaliada com o mesmo objetivo (Kalay, 2006). Com o exposto, observamos que a realização de um acompanhamento ecocardiográfico regular durante e após a quimioterapia, assegura a paciente ficar mais protegida da possibilidade de ser acometida de uma cardiomiopatia, e fornece a segurança necessária ao oncologista assistente de manter o esquema quimioterápico instituído.

6 CONCLUSÃO

Em nosso estudo observamos que dos 16 parâmetros estudados 9 apresentaram alterações, sendo que 6 representam os parâmetros diastólicos sinalizando de forma precoce a agressão miocárdica secundária ao uso do antraciclínico. A dimensão do átrio esquerdo, a velocidade de enchimento rápido precoce do ventrículo esquerdo e a relação da velocidade de enchimento rápido precoce do ventrículo esquerdo pela velocidade diastólica tardia alteraram de forma precoce a partir do terceiro ciclo. A dimensão do ventrículo esquerdo na sístole e na diástole, o tempo de desaceleração, a velocidade diastólica precoce e tardia do anel mitral e a relação da velocidade de enchimento rápido precoce do ventrículo esquerdo pela velocidade diastólica precoce do anel mitral alteraram mais tardiamente.

Conforme descrito na literatura quanto a fisiopatologia da insuficiência cardíaca, há uma tentativa por parte do miocárdio em se readaptar compensando a perda contrátil, como observamos no período de 1 ano na dimensão do átrio esquerdo e 6 meses na velocidade de enchimento rápido precoce do ventrículo esquerdo. As alterações na dimensão do ventrículo esquerdo na sístole e na diástole, na velocidade diastólica precoce do anel mitral, relação da velocidade de enchimento rápido precoce do ventrículo esquerdo pela velocidade diastólica tardia e na relação da velocidade de enchimento rápido precoce do ventrículo esquerdo pela velocidade diastólica precoce do anel mitral foram mais definitivas e perduraram até o final do estudo (18 meses). Porém quando comparamos as pacientes que fizeram mais ciclos, isto é, utilizaram mais quimioterápico que as outras, somente o tempo de desaceleração se alterou. As pacientes submetidas a seis ciclo apresentaram aumento médio de $19,14 \pm 27,94\%$ ($p=0,011$).

Como nenhuma paciente apresentou alteração significativa da FE ficamos sem a possibilidade de comparar as alterações encontradas da função diastólica com a sistólica, ou avaliar a incidência de insuficiência cardíaca nas mulheres com alterações da função diastólica.

Consideramos que a atenção prioritária na busca da lesão cardíaca deve acontecer a partir do décimo segundo mês, quando se faz necessário um acompanhamento mais estreito com a realização de um ecocardiograma.

Com base nos resultados encontrados consideramos ser a análise da função diastólica, utilizando o ecocardiograma, um método eficaz que em conjunto com a da função sistólica e a história clínica do paciente, possibilita detectar precocemente o dano miocárdico oriundo ao uso da quimioterapia com antraciclínicos, favorecendo uma intervenção terapêutica precoce e adequada.

REFERÊNCIAS

Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG, Characteristic of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006;92:1259-1264.

American Cancer Society. Survival Rates for Breast Cancer. Disponível em: <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/OverviewGuide/breast-cancer-overview-survival-rates>. Acesso em 11 de novembro de 2011.

Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recording. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:271-91.

Baretto, ACP. Insuficiência cardíaca no terceiro milênio. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. 199p cap 1: Epidemiologia, história natural, diagnóstico, prognóstico e aspectos econômicos, p.15.

Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006; 355:260-69.

Chabner BA. Agentes antineoplásicos. In: Gilman AG, Goodman LS. *As bases farmacológicas da terapêutica*. New York: McGraw Hill; 1996. p. 932-3.

Cohen M, Kronzon I, Lebowitz A. Reversible doxorubicin-induced congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1982;142:1570-1571.

Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114:2474-2481.

Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Cuttitta F, Peritore A, Meschisi M, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the conventional echocardiography and the Tissue Doppler. *Minerva Cardioangiol*. 2011;59(4):301-8.

European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur heart J* 1998;19:990-1003.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;352(9132):930-942.

Felker G, Thompson R, Hare J, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-1084.

Frommelt PC. Echocardiographic measures of diastolic function in pediatric heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2006 May;21(3):194-9.

Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler Echocardiographic Applications for the Study of Diastolic Function. *JACC*. 1998;32:865-75.

Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail*. 2002 Jun;4(3):235-42.

Hiona A, Lee AS, Nagendran J, Xie X, Connolly AJ, Robbins RC, Wu JC. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:396-403.

Iarussi D, Galderisi M, Ratti G, Tedesco MA, Indolfi P, Casale F, et al. Left ventricular systolic and diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood. *Clin Cardiol*. 2001 Oct;24(10):663-9.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. [acesso em: 13 de fevereiro de 2008]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>.

_____. Situação do câncer no Brasil. [acesso em 24 de abril de 2010]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/situacao>.

Jassal et al. Utility of Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J. Am Soc of Echocardiogr*. 2009;22: 418-424.

Kapelko VI, Tsyplenkova VG, Khatkevich NA, Beskrovnova NN, Morphological and functional estimation of acute and protracted cardiomyocyte alterations caused by doxorubicin in varied doses. *Exp Clin Cardiol*.1999;4(1):35-42.

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217.

Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction. Acomparaative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007;116:637-47.

Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2258-62.

Lipshultz S, Colan S, Gelber R, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Eng J Med*.1991;324(12):808-815.

Lotrionte M, Palazzoni G, Natali R, Comerci G, Abbate A, Loperfido F, Biondi-Zoccai G. Assessment of left ventricular systolic dysfunction by tissue Doppler imaging to detect subclinical cardiomyopathy early after anthracyclines therapy. *Minerva Cardioangiol*. 2007; Dec;55(6):711-20.

Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32(2):302-14.

MacIver DH, Townsend M. A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction. *Heart*. 2008;94:446-49.

Meinardi M, Graaf W, Veldhuisent D J V, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Ver*.1999;25(4):237-247.

Mendonça GAS, Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2004;20(5):1232-9.

Ministério da Saúde. Normas e Recomendações do Ministério da Saúde: Controle do Câncer de mama – Documento de Consenso. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2004;50(2):77-90.

Moutinho MAE, Colucci FA, Alcoforado V, et al. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com disfunção sistólica na comunidade. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):145-50.

McKelvie RS, Benedict CR, Yusuf S. Prevention of congestive heart failure and management of asymptomatic left ventricular dysfunction. *BMJ*. 1999; 318: 1400-2.

Maiello M, Sharma RK, Ciccone MM, Reddy HK, Palmiero P. Early Diagnosis of Cardiac Toxicity Related to Antineoplastic Treatment. *Journal of Cancer Therapy*. 2011;2:161-166.

Nahar T, Croft L, Shapiro R, et al. Comparison of four echocardiographic techniques for measuring left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2000;86(12):1358-1362.

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc of Echocardiogr*. 2009;22:107-33.

Nagy AC, Tolnay E, Nagykálnai T, Forster T. Cardiotoxicity of anthracycline in young breast cancer female patients: the possibility of detection of early cardiotoxicity by TDI. *Neoplasma*. 2006;53(6):511-7.

Nathalie NF Souza, et al. Avaliação ecocardiográfica da cardiotoxicidade aguda induzida pela doxorubicina em ratos. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2009;22(3):20-25.

Neilan TG, Jassal DS, Perez-Sanz TM, Raheer MJ, Pradhan AD, Buys ES et al. Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. *Eur Heart J*. 2006;27(15):1868-75.

National Cancer Data Base. [acesso em: 02 de outubro de 2011]. Disponível em: <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/DetailedGuide/breast-cancer-survival-by-stage>.

Ocal B, Oguz D, Karademir S, Birgen D, Yüksek N, Ertem U, Cabuk F. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices. *Pediatr Cardiol.* 2002 Sep-Oct;23(5):522-7.

Paulus WJ, Carsten T, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539-550.

Redfield MM, Jacobsen SJ, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289:194.

Saini J, Rich MW, Lyss AP. Reversibility of severe left ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity. Report of three cases. *Ann Intern Med.* 1987;106:814-6.

Sciller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echo.* 1989;2:358-67.

Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):47-58.

Shapiro CL, Recht A. Side effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1997-2008.

Singal PK, Deally CM, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review. *J Mol Cell Cardiol.* 1987;19(8):817-28.

Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation. *Mol Cell Biochem.* 2000;207(1-2):77-86.

Singal P and Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998; 339(13):900-905.

Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac Toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 1991;266(12):1672-7.

Sparano JA, Brown DL, Wolff AC. Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity: The role of troponins and other markers. *Drug Saf.* 2002;25:301-311.

Sahn DE, DeMaria J, Kisslo J, Wayman A. The Committee on M-mode standardizations of the American Society of echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography--results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978;58:1071-83.

Sociedade Brasileira Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Cardio – Oncologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 supl.1):1-52.

Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J cardiol.* 2002;90:1284-9.

Tjeerdsma G, Meinardi MT, van Der Graaf WT, van Den Berg MP, Mulder NH, Crijns HJ, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart.* 1999 Apr;81(4):419-23.

Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Hemberlin C, Jouannaud C, Blaise AM, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2006 Mar;7(2):141-6.

Villani F, Meazza R, Materazzo C. Non-invasive monitoring of cardiac hemodynamic parameters in doxorubicin-treated patients: comparison with echocardiography. *Anticancer Res.* 2006 Jan-Feb;26(1B):797-801.

Von Hoff DD, Layard M, Basa P. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91:710-717.

Wojtacki J, Lewicka-Nowak E, Lesniewski-Kmak K. Anthracycline induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention—review of the literature. *Med Sci Monit.* 2000;6(2):411–20.

APÊNDICE A - Análise de dados: disfunção miocárdica por quimioterápicos

ANÁLISE DE DADOS: DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA POR QUIMIOTERÁPICOS

Paciente nº: _____ Iniciais: _____ Matrícula: _____ Idade: _____

Quimioterapia (drogas): _____ Radioterapia: S () N ()

Peso(Kg): _____ Altura (m): _____ S.C. (m²): _____

Doenças associadas: _____

Exame físico:

Geral: _____

AP: _____ ACV: _____ Abdome: _____ M. Inf.: _____

PA: _____ mmHg Pulso: _____ bpm Fr: _____ irpm

Ciclos	1º		2º		3º		4º	
Data								
Drogas								
Dose total								
Dose m ²								

Ciclos	5º		6º		7º		8º	
Data								
Drogas								
Dose total								
Dose m ²								

Efeitos

Colaterais: _____

-

Dispnéia: S () N () Edema mmii. : S () N () Cansaço: S () N ()

Classe funcional: _____ (NYHA)

Obs.: _____

ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA

	1º	2º	3º
Data			
AE			
VED			
VES			
FS			
FE			
Análise subjetiva			
VOL AE			
VOL AE/SC			
E			
A			

E/A			
TD			
TRIV			
A'			
S			
E/E'			
E'			

ANALISE ELETROCARDIOGRAFICA

ECG

Acoplado _____

ECG Tradicional

APÊNDICE B – Análise descritiva antropométrica

Análise Descritiva Antropométrica
A média da SC foi de 1,7 com desvio-padrão de 0,18
A média do peso foi de 68,27 com desvio-padrão de 14,23
A média do altura foi de 1,57 com desvio-padrão de 0,06
A média do IMC foi de 27,34 com desvio-padrão de 5,39
A média do IDADE foi de 44,42 com desvio-padrão de 10,25
A média da Circ Abd foi de 84,93 com desvio-padrão de 12,72
A média do quadril foi de 101,87 com desvio-padrão de 10,33
A média da CIR.ABD.QUAD foi de 0,80 com desvio-padrão de 0,14

5048903	Pré-QT	1,62	58,5	1,58	23	47	79,5	95	0,83	80
5048903	3º Ciclo									
5049468	Pré-QT	1,92	92,1	1,55	38	61	98,5	111	0,82	81
5049468	3º Ciclo		óbito							
5049849	Pré-QT	1,78	75,2	1,61	29	41	91	105,5	0,89	90
5049849	3º Ciclo									
5049849	Ultimo Ciclo									
			OBS PACIENT E TRATAD A							
5049677	Pré-QT	1,54	56,8	1,54	24	51	75,5	94	0,8	77
5049677	3º Ciclo									
5049677	Seis Meses									
5050414	Pré-QT	1,73	80,3	1,43	39	45	104,5	118	0,88	86
5050414	3º Ciclo									
5050414	Seis Meses									
5050732	Pré-QT	1,61	61,9	1,54	26	42	78	101	0,77	80
5050732	3º Ciclo									
5050732	Ultimo Ciclo									
5051060	Pré-QT	1,68	65,2	1,57	27	52	87	105	0,82	84
5051060	3º Ciclo									
5051060	Seis Meses									
5043168	Pré-QT	1,52	55,2	1,51	24	52	76	100	0,76	76
5043168	3º Ciclo									
5043168	Seis Meses									
5051393	Pré-QT	1,52	53,7	1,56	22	37	76,5	92	0,83	76
5051393	3º Ciclo									
5051393	Ultimo Ciclo									
5050784	Pré-QT	1,63	62,5	1,54	26	31	76	101	0,75	82
5050784	3º Ciclo									
5050784	Ultimo Ciclo									
5048967	Pré-QT	1,68	65,3	1,54	28	31	77	105	0,73	84
5048967	3º Ciclo									
5048967	Seis Meses									
5051791	Pré-QT	1,85	75,2	1,64	28	27	86,5	106	0,81	91
5051791	3º Ciclo									
5051412	Pré-QT	1,87	78,7	1,62	30	44	91,5	103,5	0,88	94
5051412	3º Ciclo									
5051412	Ultimo Ciclo									
5051773	Pré-QT	1,66	57,2	1,71	20	24	70	95,5	0,73	83
5051773	3º Ciclo									
5051773	Ultimo Ciclo									
5051904	Pré-QT	1,44	53	1,46	25	44	80	90	0,88	72
5051904	3º Ciclo									
5051904	Ultimo Ciclo									
5052552	Pré-QT	1,72	66,4	1,61	26	59	86	101,5	0,84	86
5052552	3º Ciclo									
5052553	Pré-QT	1,86	78,2	1,61	30	41	98	106,5	0,92	90

APÊNDICE D – Termo de consentimento livre e esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****PARA PARTICIPAR NO ESTUDO CLÍNICO****PESQUISADOR: Dr Maurício Pimentel Costa****TÍTULO DO ESTUDO: “*Análise da Função Diastólica em Mulheres Usuárias de Antraciclínicos no Tratamento do Câncer de Mama*”.****INTRODUÇÃO**

O câncer de mama é um tumor maligno causado por um crescimento excessivo e desordenado das células da mama e o tratamento com quimioterapia é indispensável e fundamental para um grande número de tumores da mama.

A aplicação da quimioterapia venosa no câncer de mama consiste no uso de medicamentos que são colocados na veia que podem causar efeitos colaterais em alguns pacientes. Um dos efeitos indesejáveis pode ser a alteração da função do coração (disfunção miocárdica). A Doxorrubicina é um quimioterápico comumente usado na instituição e possui grande relação com esta disfunção.

Você em breve será submetida à quimioterapia venosa com um esquema de medicação contendo Doxorrubicina. Por isso está sendo convidada a participar de um estudo clínico, com um médico cardiologista para detecção precoce de efeitos colaterais da quimioterapia sobre o coração, que envolve a realização de Ecocardiograma (ECO) e Eletrocardiograma (ECG) antes, durante e após a quimioterapia.

OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo deste estudo é de detectar precocemente a alteração da função cardíaca com o uso da Doxorubicina. O efeito precoce da quimioterapia sobre o coração pode ser difícil de ser avaliado, sendo o ECO e ECG exames de fácil e rápida realização, e de grande auxílio na detecção desta disfunção.

PLANO DE ESTUDO

O ECO e o ECG são exames de rotina da instituição para as pacientes em tratamento com quimioterapia, entretanto as que entrarem neste estudo farão ECO e ECG adicionais.

O ECO é um método de avaliação do coração através de ultra-som, no qual o paciente fica deitado, em geral virado para o lado esquerdo e é aplicado um gel no peito (região torácica) para a realização do exame. O paciente pode ter que mudar de posição ou pode ter que respirar lentamente ou mesmo suspender a respiração por alguns segundos, estas manobras destinam-se a obter imagens de melhor qualidade.

O ECG é outro método de avaliação do coração que consiste na colocação de fios nos braços, pernas e tórax do paciente deitado para obtenção de dados dos impulsos elétricos do coração.

Você será submetida a um exame clínico pelo cardiologista e será preenchida uma ficha de análise dos dados. Os exames de Ecocardiograma e Eletrocardiograma serão realizados antes do primeiro ciclo da quimioterapia, no terceiro ciclo, no último ciclo do tratamento e a cada 6 meses durante 18 meses após o término da quimioterapia.

As consultas com o cardiologista durante o estudo estão programadas a cada X semanas até o final do tratamento com a quimioterapia (ou) no 1º, no 3º, após o último ciclo de quimioterapia e a cada 6 meses durante 18 meses.

RISCOS E EFEITOS COLATERAIS

Não existem riscos e efeitos colaterais na participação deste estudo, pois o Ecocardiograma (ECO) e o Eletrocardiograma (ECG) são métodos não invasivos, que não causam dor e de rápida realização.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios incluem a detecção precoce da alteração da função do coração, permitindo um tratamento específico, reduzindo este efeito indesejado da quimioterapia.

CONFIDENCIALIDADE

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética da instituição e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado ainda que informações do seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTARIA/ MÉTODOS ALTERNATIVOS

A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem o direito de recusar a participar ou de sair do estudo em qualquer momento, sem que isso lhe prejudique. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo. Caso a senhora não participe do estudo, os exames de Ecocardiograma e Eletrocardiograma serão indicados durante o seu tratamento, de acordo com a avaliação do médico que a acompanha, conforme rotina da instituição.

CUSTOS E TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação neste estudo.

Todo e qualquer dano decorrente de desenvolvimento deste estudo, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Você ou seus familiares podem fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para Dr^a Maurício Costa no telefone (21) 3879-6139.

Este estudo e todos os procedimentos relacionados a ele foram devidamente submetidos à aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa, composto por pessoas capacitadas, que não tem qualquer interesse comercial com os resultados desta pesquisa.

Diante de qualquer dúvida a respeito de seus direitos e deveres como voluntário em uma pesquisa clínica, você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética desta instituição, cujas informações encontram-se abaixo:

Comitê de Ética em Pesquisa do INCA

Coordenadora: Dr^a Adriana Scheliga

Endereço: Rua André Cavalcanti, 37- 2º andar.

Tel: (21) 3233-1410

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Declaro que li as informações acima e entendi o objetivo do estudo, assim os benefícios esperados e que não há riscos pela participação no mesmo. Eu tive oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Assinando este termo eu forneço meu consentimento livre e esclarecido em participar. Eu recebi uma via original deste documento.

NOME DA PACIENTE (Letra de forma)

ASSINATURA _____

DATA ____/____/____

MÉDICO QUE OBTEVE O CONSENTIMENTO.

ASSINATURA _____

DATA ____/____/____

TESTEMUNHA (se necessário)

ASSINATURA _____

DATA ____/____/____



Memo 093/08-CEP-INCA

Rio de Janeiro, 11 de março de 2008

A(o): Dr(a). Mauricio Pimentel Costa
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP nº 03/08 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)
Título do Projeto: "Detecção precoce da cardiomiopatia por antraciclina no câncer de mama: Análise da função diastólica"

Prezado Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer após re-análise **aprovou** o Protocolo intitulado: **Detecção precoce da cardiomiopatia por antraciclina no câncer de mama: Análise da função diastólica**, bem como o seu **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão de Fevereiro/2008)**, em 10 de março de 2008.

Ressaltamos que conforme descrito na folha de rosto (item 49), o pesquisador responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu protocolo que estão previstos para as seguintes datas: setembro/2008 e março/2009.

Estamos encaminhando a documentação pertinente para a CONEP com vistas a registro e arquivamento.

Atenciosamente

Dra. Adriana Scheliga
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

C/c – Dr. Sérgio de Oliveira Mello – Chefe da Divisão Médica – HC III



Sra. Gyséle Saddi Tannous
Coordenadora da CONEP/CNS/MS
Ministério da Saúde - Conselho Nacional de Saúde
Bloco G - Anexo - Ala B - 1º andar - Sala 145
70058-901 - Brasília - DF

Rio de Janeiro, 11 de março de 2008

Registro CEP nº 03/08 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)
Título do Projeto: "Detecção precoce da cardiomiopatia por antraciclina no câncer de mama: Análise da função diastólica"

Prezada Coordenadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer, encaminha a V.Sª os documentos que fazem parte do protocolo de pesquisa intitulado: Detecção precoce da cardiomiopatia por antraciclina no câncer de mama: Análise da função diastólica, tendo como Pesquisador Principal nessa Instituição o Dr. Mauricio Pimentel Costa, por ter sido este estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição em 10 de março de 2008.

Relacionamos os documentos anexos:

- Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos
- Parecer consubstanciado do CEP-INCA

Atenciosamente

Dra. Adriana Scheliga
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

Rio de Janeiro, 22 de julho de 2008.

Ao:
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP – INCA

Ref: 03/08 - Tese Mestrado

“Detecção precoce da cardiomiopatia por antraciclina no câncer de mama: Análise de função diastólica”.

Visando manter a mais correta informação referente ao projeto supramencionado, informo mudança do título do estudo conforme descrito abaixo.

Anterior: Detecção precoce da cardiomiopatia por antraciclina no câncer de mama Análise de função diastólica”.

Atual: Análise da função diastólica em mulheres usuárias de antraciclínicos no tratamento do câncer de mama

Justificativa: *Esta alteração visa o melhor entendimento do objetivo da pesquisa.*

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Pimentel Costa

Investigador Principal

APÊNDICE E – Tabelas completas da análise estatística dos parâmetros

TABELAS COMPLETAS DA ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS PARÂMETROS

Tabela 16 – Análise estatística das dimensões do AE por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	AE	3,2553	38	,33345	,05409
	AE3CICLO	3,4079	38	,29899	,04850
Pair 2	AE	3,0750	12	,41588	,12005
	AEULTIMO	3,2083	12	,47950	,13842
Pair 3	AE	3,2583	36	,34174	,05696
	AE6MESES	3,3556	36	,33075	,05513
Pair 4	AE	3,2583	36	,34174	,05696
	AE1ANO	3,2861	36	,40998	,06833
Pair 5	AE	3,2583	36	,34174	,05696
	AE18M	3,3917	36	,37292	,06215

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	AE & AE3CICLO	38	,736	,000
Pair 2	AE & AEULTIMO	12	,817	,001
Pair 3	AE & AE6MESES	36	,688	,000
Pair 4	AE & AE1ANO	36	,601	,000
Pair 5	AE & AE18M	36	,730	,000

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)	
	Mean	Std. Devia	Std. Err	95% Confiden					
				Lower	Upper				
Pair 1	E - AEA3CICLO	-,1526	,23219	,03767	-,2290	-,0763	-4,052	37	,000
Pair 2	AE - AEULTIMO	-,1333	,27743	,08009	-,3096	,0429	-1,665	11	,124
Pair 3	AE - AE6MESES	-,0972	,26564	,04427	-,1871	-,0073	-2,196	35	,035
Pair 4	AE - AE1ANO	-,0278	,34110	,05685	-,1432	,0876	-,489	35	,628
Pair 5	AE - AE18M	-,1333	,26403	,04401	-,2227	-,0440	-3,030	35	,005

Tabela 17 – Análise estatística das dimensões do ventrículo esquerdo na diástole por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	VED	4,7500	38	,37181	,06032
	VED3CICL	4,8045	38	,40577	,06583
Pair 2	VED	4,7528	36	,37909	,06318
	VED6MESE	4,9333	36	,45040	,07507
Pair 3	VED	4,7528	36	,37909	,06318
	VED1ANO	4,8722	36	,41994	,06999
Pair 4	VED	4,7528	36	,37909	,06318
	VED18M	4,9500	36	,43392	,07232

	N	Correlatio	Sig.
Pair 1 VED & VED3CICL	38	,900	,000
Pair 2 VED & VED6MESE	36	,843	,000
Pair 3 VED & VED1ANO	36	,779	,000
Pair 4 VED & VED18M	36	,649	,000

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 VED - VED3CICL	-,0545	,17738	,02877	-,1128	,0038	-1,893	37	,066
Pair 2 VED - VED6MESE	-,1806	,24239	,04040	-,2626	-,0985	-4,469	35	,000
Pair 3 VED - VED1ANO	-,1194	,26814	,04469	-,211	-,0287	-2,673	35	,011
Pair 4 VED - VED18M	-,1972	,34433	,05739	-,3137	-,0807	-3,437	35	,002

Tabela 18 – Análise estatística das dimensões do ventrículo esquerdo na sistole por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	VES	2,8421	38	,36512	,05923
	VES3CICL	2,8921	38	,38722	,06281
Pair 2	VES	2,8500	36	,37071	,06179
	VES6MESE	3,0250	36	,44296	,07383
Pair 3	VES	2,8500	36	,37071	,06179
	VES1ANO	2,9528	36	,39242	,06540
Pair 4	VES	2,8500	36	,37071	,06179
	VES18M	2,9778	36	,37425	,06238

		N	Correlatio	Sig.
Pair 1	VES & VES3CICL	38	,863	,000
Pair 2	VES & VES6MESE	36	,852	,000
Pair 3	VES & VES1ANO	36	,759	,000
Pair 4	VES & VES18M	36	,760	,000

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviatio	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 VES - VES3CICL	-,0500	,19830	,03217	-,1152	,0152	-1,554	37	,129
Pair 2 VES - VES6MESE	-,1750	,23223	,03870	-,2536	-,0964	-4,521	35	,000
Pair 3 VES - VES1ANO	-,1028	,26564	,04427	-,1927	-,0129	-2,321	35	,026
Pair 4 VES - VES18M	-,1278	,25814	,04302	-,2151	-,0404	-2,970	35	,005

Tabela 19 – Análise estatística da velocidade de enchimento rápido precoce do ventrículo esquerdo na sístole por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	E E3CICLO	78,6579	38	15,84772	2,57084
	E3CICLO	72,1842	38	17,12254	2,77764
Pair 2	E E6MESES	79,1111	36	15,93519	2,65586
	E6MESES	75,9444	36	16,30941	2,71823
Pair 3	E E1ANO	79,1111	36	15,93519	2,65586
	E1ANO	72,9167	36	15,79580	2,63263
Pair 4	E E18M	79,1111	36	15,93519	2,65586
	E18M	73,8889	63	13,51989	2,25331

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 E & E3CICLO	38	,770	,000
Pair 2 E & E6MESES	36	,743	,000
Pair 3 E & E1ANO	36	,668	,000
Pair 4 E & E18M	36	,550	,001

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 E - E3CICLO	6,4737	11,24839	1,82473	2,7764	10,1709	3,548	37	,001
Pair 2 E E6MESES	3,1667	11,56966	1,92828	-,7479	7,0813	1,642	35	,109
Pair 3 E - E1ANO	6,1944	12,92355	2,15393	1,8217	10,5671	2,876	35	,007
Pair 4 E - E18M	5,2222	14,13226	2,35538	,4406	10,0039	2,217	35	,033

Tabela 20 – Análise estatística da relação da fase de enchimento rápido pela sístole atrial por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	E_A	1,6926	38	,50259	,08153
	E_A3CICL	1,5295	38	,46402	,07527
Pair 2	E_A	1,6989	36	,50918	,08486
	E_A6MESE	1,5442	36	,43417	,07236
Pair 3	E_A	1,6989	36	,50918	,08486
	E_A1ANO	1,4722	36	,40875	,06813
Pair 4	E_A	1,6989	36	,50918	,08486
	E_A18M	1,5039	36	,41781	,06964

		N	Correlati	Sig.
Pair 1	E_A & E_A3CICL	38	,803	,000
Pair 2	E_A & E_A6MESE	36	,505	,002
Pair 3	E_A & E_A1ANO	36	,694	,000
Pair 4	E_A & E_A18M	36	,558	,000

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviatio	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 E_A - E_A3CICL	,1632	,30587	,04962	,0626	,2637	3,288	37	,002
Pair 2 E_A - E_A6MESE	,1547	,47360	,07893	-,0055	,3150	1,960	35	,058
Pair 3 E_A - E_A1ANO	,2267	,37051	,06175	,1013	,3520	3,671	35	,001
Pair 4 E_A - E_A18M	,1950	,44339	,07390	,0450	,3450	2,639	35	,012

Tabela 21 – Análise estatística da velocidade diastólica tardia do anel mitral por períodos.

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 ALINHA	,0968	38	,02055	,00333
ALIN3CIC	,1208	38	,13255	,02150
Pair 2 ALINHA	,0956	36	,01904	,00317
ALIN6MES	,1244	36	,13650	,02275
Pair 3 ALINHA	,0956	36	,01904	,00317
ALIN1ANO	,1083	36	,03028	,00505
Pair 4 ALINHA	,0956	36	,01904	,00317
ALIN18M	,1092	36	,02545	,00424

	N	Correlatio	Sig.
Pair 1 ALINHA & ALIN3CIC	38	,132	,430
Pair 2 ALINHA & ALIN6MES	36	-,031	,859
Pair 3 ALINHA & ALIN1ANO	36	,299	,077
Pair 4 ALINHA & ALIN18M	36	,322	,055

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviatio	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 ALINHA - ALIN3CIC	-,0239	,13143	,02132	-,0671	,0193	-1,123	37	,269
Pair 2 ALINHA - ALIN6MES	-,0289	,13839	,02307	-,0757	,0179	-1,252	35	,219
Pair 3 ALINHA - ALIN1ANO	-,0128	,03058	,00510	-,0231	-,0024	-2,507	35	,017
Pair 4 ALINHA - ALIN18M	-,0136	,02642	,00440	-,0226	-,0047	-3,091	35	,004

Tabela 22 – Análise estatística da velocidade diastólica precoce do anel mitral por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ELINHA - ELI3CICL	16,1316	38	2,56979	,41688
Pair 2	ELINHA - ELIN6MES	15,9722	36	2,53531	,42255
Pair 3	ELINHA - ELIN1ANO	15,9722	36	2,53531	,42255
Pair 4	ELINHA - ELIN18M	14,3056	36	3,88270	,64712

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 ELINHA & ELI3CICL	38	,551	,000
Pair 2 ELINHA & ELIN6MES	36	,488	,003
Pair 3 ELINHA & ELIN1ANO	36	,368	,027
Pair 4 ELINHA & ELIN18M	36	,584	,000

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 ELINHA - ELI3CICL	,6842	2,90484	,47123	-,2706	1,6390	1,452	37	,155
Pair 2 ELINHA - ELIN6MES	1,3889	3,16479	,52746	,3181	2,4597	2,633	35	,013
Pair 3 ELINHA - ELIN1ANO	2,3611	3,39876	,56646	1,2111	3,5111	4,168	35	,000
Pair 4 ELINHA - ELIN18M	1,6667	3,16228	,52705	,5967	2,7366	3,162	35	,003

Tabela 23 – Análise estatística do tempo de desaceleração por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	TD	223,7632	38	42,23578	6,85155
	TD3CICLO	224,4211	38	46,28912	7,50909
Pair 2	TD	225,3056	36	42,01484	7,00247
	TD6MESES	231,4167	36	45,82412	7,63735
Pair 3	TD	225,3056	36	42,01484	7,00247
	TD1ANO	243,6667	36	49,30546	8,21758
Pair 4	TD	225,3056	36	42,01484	7,00247
	TD18M	230,5833	36	51,02233	8,50372

	N	Correlatio	Sig.
Pair 1 TD & TD3CICLO	38	,768	,000
Pair 2 TD & TD6MESES	36	,399	,016
Pair 3 TD & TD1ANO	36	,367	,028
Pair 4 TD & TD18M	36	,414	,012

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 TD - TD3CICLO	-,6579	30,36470	4,92580	-10,6384	9,3227	-,134	37	,894
Pair 2 TD - TD6MESES	-6,1111	48,25633	8,04272	-22,438	10,2163	-,760	35	,452
Pair 3 TD - TD1ANO	-18,3611	51,74396	8,62399	-35,868	-,8535	-2,129	35	,040
Pair 4 TD - TD18M	-5,2778	50,92438	8,48740	-22,508	11,9524	-,622	35	,538

Tabela 24 – Análise estatística da relação da velocidade de enchimento rápido precoce do VE pela velocidade diastólica precoce do anel mitral por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	E_ELINHA	4,9597	38	1,04889	,17015
	E_ELI3CI	4,8434	38	1,22738	,19911
Pair 2	E_ELINHA	5,0297	36	1,02868	,17145
	E_ELIN6M	5,3882	36	1,23246	,20541
Pair 3	E_ELINHA	5,0297	36	1,02868	,17145
	E_ELIN1A	5,4991	36	1,41031	,23505
Pair 4	E_ELINHA	5,0297	36	1,02868	,17145
	E_ELIN18	5,5337	36	1,59941	,26657

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 E_ELINHA & E_ELI3CI	38	,627	,000
Pair 2 E_ELINHA & E_ELIN6M	36	,686	,000
Pair 3 E_ELINHA & E_ELIN1A	36	,552	,000
Pair 4 E_ELINHA & E_ELIN18	36	,640	,000

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 E_ELINHA - E_ELI3CI	,1163	,99572	,16153	-,2110	,4436	,720	37	,476
Pair 2 E_ELINHA - E_ELIN6M	-,3585	,91519	,15253	-,6681	-,0488	-2,350	35	,025
Pair 3 E_ELINHA - E_ELIN1A	-,4694	1,20202	,20034	-,8761	-,0626	-2,343	35	,025
Pair 4 E_ELINHA - E_ELIN18	-,5040	1,22944	,20491	-,9200	-,0880	-2,460	35	,019

Tabela 25 – Análise estatística da fração de encurtamento por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	FS	40,3974	38	3,78693	,61432
	FS3CICLO	40,2500	38	4,03048	,65383
Pair 2	FS	40,2806	36	3,84253	,64042
	FS6MESES	39,6389	36	3,70446	,61741
Pair 3	FS	40,2806	36	3,84253	,64042
	FS1ANO	39,9972	36	3,19915	,53319
Pair 4	FS	40,2806	36	3,84253	,64042
	FS18M	40,3889	36	3,46639	,57773

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 FS & FS3CICLO	38	,825	,000
Pair 2 FS & FS6MESES	36	,434	,008
Pair 3 FS & FS1ANO	36	,347	,038
Pair 4 FS & FS18M	36	,554	,000

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviat	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 FS - FS3CICLO	,1474	2,32562	,37727	-,6170	,9118	,391	37	,698
Pair 2 FS - FS6MESES	,6417	4,01777	,66963	-,7178	2,0011	,958	35	,345
Pair 3 FS - FS1ANO	,2833	4,05861	,67643	-1,0899	1,6566	,419	35	,678
Pair 4 FS - FS18M	-,1083	3,46817	,57803	-1,2818	1,0651	-,187	35	,852

Tabela 26 – Análise estatística da fração de ejeção períodos.

		Mean	N	Std. Deviat	Std. Errc Mean
Pair 1	FE	70,936	38	4,55598	,73908
	FE3CICLO	70,455	38	5,10224	,82769
Pair 2	FE	70,766	36	4,59876	,76646
	FE6MESES	69,722	36	4,70022	,78337
Pair 3	FE	70,766	36	4,59876	,76646
	FE1ANO	69,975	36	4,01777	,66963
Pair 4	FE	70,766	36	4,59876	,76646
	FE18M	71,027	36	3,76818	,62803

	N	Correlatio	Sig.
Pair 1 FE & FE3CICLO	38	,800	,000
Pair 2 FE & FE6MESES	36	,455	,005
Pair 3 FE & FE1ANO	36	,366	,028
Pair 4 FE & FE18M	36	,476	,003

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Devi	Std. Er Mean	95% Confide Interval of th Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 FE - FE3CICLO	,4816	3,09418	,50194	-,5355	1,4986	,959	37	,344
Pair 2 FE - FE6MESES	1,0444	4,85707	,80951	-,5990	2,6878	1,290	35	,205
Pair 3 FE - FE1ANO	,7917	4,87679	,81280	-,8584	2,4417	,974	35	,337
Pair 4 FE - FE18M	-,2611	4,34085	,72348	-1,7298	1,2076	-,361	35	,720

Tabela 27 – Análise estatística do volume do AE por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	VOLAE	32,6395	38	8,32601	1,35066
	VOLAE3CI	32,0474	38	8,77696	1,42381
Pair 2	VOLAE	32,9944	36	8,41247	1,40208
	VOLAE6ME	34,4361	36	8,90362	1,48394
Pair 3	VOLAE	32,9944	36	8,41247	1,40208
	VOLAE1AN	34,6472	36	8,59570	1,43262
Pair 4	VOLAE	32,9944	36	8,41247	1,40208
	VAE18M	33,8222	36	7,75375	1,29229

		N	Correlatio	Sig.
Pair 1	VOLAE & VOLAE3CI	38	,687	,000
Pair 2	VOLAE & VOLAE6ME	36	,764	,000
Pair 3	VOLAE & VOLAE1AN	36	,732	,000
Pair 4	VOLAE & VAE18M	36	,669	,000

Tabela 28 – Análise estatística do volume do AE corrigido pela superfície corporal por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	VOLAE_SC	19,1313	38	4,27731	,69387
	VAE_SC3	18,8087	38	4,70464	,76319
Pair 2	VOLAE_SC	19,4211	36	4,20669	,70111
	VAE_SC6M	20,2613	36	4,54700	,75783
Pair 3	VOLAE_SC	19,4211	36	4,20669	,70111
	VAE_SC1A	20,4464	36	4,35638	,72606
Pair 4	VOLAE_SC	19,4211	36	4,20669	,70111
	VAE_SC18	19,9194	36	4,31578	,71930

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 VOLAE_SC & VAE_SC3	38	,621	,000
Pair 2 VOLAE_SC & VAE_SC6M	36	,688	,000
Pair 3 VOLAE_SC & VAE_SC1A	36	,654	,000
Pair 4 VOLAE_SC & VAE_SC18	36	,583	,000

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 VOLAE_SC - VAE_SC3	,3226	3,92812	,63723	-,9685	1,6138	,506	37	,616
Pair 2 VOLAE_SC - VAE_SC6M	-,8402	3,47317	,57886	-2,0153	,3350	-1,451	35	,156
Pair 3 VOLAE_SC - VAE_SC1A	1,0252	3,56615	,59436	-2,2319	,1814	-1,725	35	,093
Pair 4 VOLAE_SC - VAE_SC18	-,4983	3,89312	,64885	-1,8155	,8189	-,768	35	,448

Tabela 29 – Análise estatística da velocidade diastólica tardia por períodos.

		Mean	N	Std. Deviatio	Std. Error Mean
Pair 1	AA	48,8947	38	13,10001	2,12510
	A3CICLO	50,2368	38	12,29466	1,99446
Pair 2	AA	48,8889	36	12,76329	2,12722
	A6MESES	52,0278	36	12,53221	2,08870
Pair 3	AA	48,8889	36	12,76329	2,12722
	A1ANO	51,1667	36	10,94793	1,82465
Pair 4	AA	48,8889	36	12,76329	2,12722
	A18M	51,5833	36	10,60829	1,76805

		N	Correlati	Sig.
Pair 1	AA & A3CICLO	38	,693	,000
Pair 2	AA & A6MESES	36	,447	,006
Pair 3	AA & A1ANO	36	,637	,000
Pair 4	AA & A18M	36	,655	,000

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	AA - A3CICLO	-1,3421	9,98181	1,61926	-4,6230	1,9388	-,829	37	,413
Pair 2	AA - A6MESES	-3,1389	13,30554	2,21759	-7,6408	1,3631	-1,415	35	,166
Pair 3	AA - A1ANO	-2,2778	10,23052	1,70509	-5,7393	1,1837	-1,336	35	,190
Pair 4	AA - A18M	-2,6944	9,90474	1,65079	-6,0457	,6568	-1,632	35	,112

Tabela 30 – Análise estatística do tempo de relaxamento isovolumétrico por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	TRIV	79,9737	38	9,12818	1,48079
	TRIV3CIC	81,7632	38	11,81029	1,91588
Pair 2	TRIV	80,0833	36	9,36063	1,56011
	TRIV6MES	80,4722	36	17,34274	2,89046
Pair 3	TRIV	80,0833	36	9,36063	1,56011
	TRIV1ANO	83,5833	36	14,32555	2,38759
Pair 4	TRIV	80,0833	36	9,36063	1,56011
	TRIV18M	82,1667	36	12,05819	2,00970

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 TRIV & TRIV3CIC	38	,561	,000
Pair 2 TRIV & TRIV6MES	36	,596	,000
Pair 3 TRIV & TRIV1ANO	36	,383	,021
Pair 4 TRIV & TRIV18M	36	,446	,006

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 TRIV - TRIV3CIC	-1,7895	10,09190	1,63712	-5,1066	1,5277	-1,093	37	,281
Pair 2 TRIV - TRIV6MES	-,3889	13,95969	2,32662	-5,1122	4,3344	-,167	35	,868
Pair 3 TRIV - TRIV1ANO	-3,5000	13,79337	2,29890	-8,1670	1,1670	-1,522	35	,137
Pair 4 TRIV - TRIV18M	-2,0833	11,50745	1,91791	-5,9769	1,8102	-1,086	35	,285

Tabela 31 – Análise estatística da velocidade sistólica do anel mitral por períodos.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	S S3CICLO	,1024 ,0995	38 38	,02162 ,02229	,00351 ,00362
Pair 2	S S6MESES	,1000 ,0975	36 36	,01957 ,02442	,00326 ,00407
Pair 3	S S1ANO	,1000 ,0983	36 36	,01957 ,01781	,00326 ,00297
Pair 4	S S18M	,1000 ,1022	36 36	,01957 ,02126	,00326 ,00354

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 S & S3CICLO	38	,676	,000
Pair 2 S & S6MESES	36	,502	,002
Pair 3 S & S1ANO	36	,361	,031
Pair 4 S & S18M	36	,426	,010

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	% 95 Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 S - S3CICLO	,0029	,01769	,00287	-,0029	,0087	1,009	37	,320
Pair 2 S - S6MESES	,0025	,02234	,00372	-,0051	,0101	,671	35	,506
Pair 3 S - S1ANO	,0017	,02118	,00353	-,0055	,0088	,472	35	,640
Pair 4 S - S18M	-,0022	,02192	,00365	-,0096	,0052	-,608	35	,547

Tabela 32 - Percentual de diferença obtido entre os valores pré qt e após 18 meses.

		% VOL AE primeiro e ultimo	% AE/SC primeiro e ultimo	% E primeiro e ultimo	% E/A primeiro e ultimo	% TD primeiro e ultimo
N	Valid	36	36	36	36	36
	Missing	2	2	2	2	2
Mean		-5,0707	-4,7364	4,1954	8,6079	-4,3215
Median		,0760	,0625	4,1220	9,1455	-,3247
Std. Deviation		21,80326	22,39720	20,71743	23,02852	25,32127
Minimum		-64,23	-64,33	-69,05	-62,16	-70,00
Maximum		30,03	34,90	38,78	50,88	43,66

		% AE primeiro e ultimo	% VED primeiro e ultimo	% VES primeiro e ultimo	% FS primeiro e ultimo	% FE primeiro e ultimo
N	Valid	36	36	36	36	36
	Missing	2	2	2	2	2
Mean		-4,3313	-4,3252	-4,9295	-,8654	-,6578
Median		-4,5813	-3,0773	-4,0833	,0000	,0000
Std. Deviation		8,47344	7,30700	9,14561	10,37796	6,93051
Minimum		-22,22	-26,09	-26,92	-46,15	-30,91
Maximum		15,15	8,16	10,00	16,22	10,77

		% TRIV primeiro e ultimo	% A Linha primeiro e ultimo	% S primeiro e ultimo	% E/E primeiro e ultimo	% E linha primeiro e ultimo
N	Valid	36	36	36	36	36
	Missing	2	2	2	2	2
Mean		-3,2802	-,0017	-,0004	-,0011	,0010
Median		-4,1854	-,0015	,0000	-,0004	,0011
Std. Deviation		14,83808	,00317	,00236	,00262	,00204
Minimum		-38,16	-,01	-,01	-,01	,00
Maximum		28,75	,00	,00	,00	,01

Tabela 33 - Avaliação das alterações percentuais obtidos entre o pré e após 18 meses de QT, segundo a realização ou não do último ciclo de QT.

Fez o ultimo ciclo		% AE primeiro e ultimo	% VED primeiro e ultimo	% VES primeiro e ultimo	% FS primeiro e ultimo	% FE primeiro e ultimo
sim	Mean	-4,9198	-3,1768	-3,5067	-1,9052	-2,0055
	Std. Deviation	9,11740	6,68419	7,28388	15,06950	9,99173
	Median	-5,0575	-2,2543	-2,9741	2,3823	,0000
	N	12	12	12	12	12
nao	Mean	-4,0371	-4,8995	-5,6408	-,3455	,0161
	Std. Deviation	8,32059	7,67130	10,01615	7,37835	4,89118
	Median	-4,4196	-3,9276	-6,5733	,0000	,0000
	N	24	24	24	24	24
Total	Mean	-4,3313	-4,3252	-4,9295	-,8654	-,6578
	Std. Deviation	8,47344	7,30700	9,14561	10,37796	6,93051
	Median	-4,5813	-3,0773	-4,0833	,0000	,0000
	N	36	36	36	36	36

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
% AE primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	6,233	1	6,233	,085	,773
	Within Groups		2506,739	34	73,728		
	Total		2512,972	35			
% VED primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	23,741	1	23,741	,438	,513
	Within Groups		1844,986	34	54,264		
	Total		1868,727	35			
% VES primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	36,435	1	36,435	,428	,517
	Within Groups		2891,038	34	85,031		
	Total		2927,473	35			
% FS primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	19,463	1	19,463	,176	,677
	Within Groups		3750,109	34	110,297		
	Total		3769,572	35			
% FE primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	32,695	1	32,695	,674	,417
	Within Groups		1648,425	34	48,483		
	Total		1681,121	35			

Fez o ultimo ciclo		% VOL AE primeiro e ultimo	% AE/SC primeiro e ultimo	% E primeiro e ultimo	% E/A primeiro e ultimo	% TD primeiro e ultimo
sim	Mean	-7,7369	-7,8074	11,4140	16,4260	-19,1419
	Std. Deviation	19,77768	19,79344	17,04690	18,75492	27,94228
	Median	-2,5748	-2,7900	19,4828	11,6416	-9,8561
	N	12	12	12	12	12
nao	Mean	-3,7376	-3,2009	,5862	4,6989	3,0887
	Std. Deviation	23,03844	23,84540	21,75748	24,30919	20,74562
	Median	1,2799	1,2421	,5435	6,0170	4,4210
	N	24	24	24	24	24
Total	Mean	-5,0707	-4,7364	4,1954	8,6079	-4,3215
	Std. Deviation	21,80326	22,39720	20,71743	23,02852	25,32127
	Median	,0760	,0625	4,1220	9,1455	-,3247
	N	36	36	36	36	36

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
% VOL AE primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	127,952	1	127,952	,263	,611
	Within Groups		16510,429	34	485,601		
	Total		16638,380	35			
% AE/SC primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	169,756	1	169,756	,332	,568
	Within Groups		17387,453	34	511,396		
	Total		17557,209	35			
% E primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	937,930	1	937,930	2,264	,142
	Within Groups		14084,488	34	414,250		
	Total		15022,418	35			
% E/A primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	1100,186	1	1100,186	2,142	,152
	Within Groups		17460,760	34	513,552		
	Total		18560,946	35			
% TD primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	3953,591	1	3953,591	7,271	,011
	Within Groups		18487,245	34	543,742		
	Total		22440,836	35			

Fez o ultimo ciclo		% TRIV primeiro e ultimo	% A Linha primeiro e ultimo	% S primeiro e ultimo	% E/E primeiro e ultimo	% E linha primeiro e ultimo
sim	Mean	-4,2902	-,0011	,0001	-,0007	,0016
	Std. Deviation	14,13003	,00231	,00136	,00189	,00198
	Median	-7,3611	-,0013	,0000	-,0002	,0016
	N	12	12	12	12	12
nao	Mean	-2,7752	-,0020	-,0007	-,0013	,0008
	Std. Deviation	15,45162	,00353	,00272	,00293	,00205
	Median	-2,2806	-,0015	,0000	-,0004	,0006
	N	24	24	24	24	24
Total	Mean	-3,2802	-,0017	-,0004	-,0011	,0010
	Std. Deviation	14,83808	,00317	,00236	,00262	,00204
	Median	-4,1854	-,0015	,0000	-,0004	,0011
	N	36	36	36	36	36

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
% TRIV primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	18,361	1	18,361	,081	,777
	Within Groups		7687,542	34	226,104		
	Total		7705,903	35			
% A Linha primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	,000	1	,000	,631	,432
	Within Groups		,000	34	,000		
	Total		,000	35			
% S primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	,000	1	,000	,961	,334
	Within Groups		,000	34	,000		
	Total		,000	35			
% E/E primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	,000	1	,000	,398	,532
	Within Groups		,000	34	,000		
	Total		,000	35			
% E linha primeiro e ultimo * Fez o ultimo ciclo	Between Groups	(Combined)	,000	1	,000	1,298	,262
	Within Groups		,000	34	,000		
	Total		,000	35			

ANEXO A - Estágios da ICC crônica em adultos

Estágios da IC	Descrição	Fatores etiológicos (exemplos)
A (Paciente de alto risco)	Pacientes com alto risco de desenvolver IC pela presença de condições clínicas associadas ao desenvolvimento dessa enfermidade. Tais pacientes não apresentam nenhuma alteração funcional ou estrutural do pericárdio, miocárdio ou de valvas cardíacas e nunca apresentaram sinais ou sintomas de IC	Hipertensão sistêmica, coronariopatia, diabete melito, histórico de cardiotoxicidade, tratamento por droga ou abuso de álcool; histórico pessoal de febre reumática; histórico familiar de cardiomiopatia.
B (Disfunção ventricular assintomática)	Pacientes que já desenvolveram cardiopatia estrutural sabidamente associada à IC, mas que nunca exibiram sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.	Hipertrofia ventricular esquerda ou fibrose; dilatação ventricular esquerda ou hipocontratilidade; ou infarto agudo do miocárdio.
C (IC sintomática)	Pacientes com sintomas prévios ou presentes de IC associados com cardiopatia estrutural subjacente.	Dispnéia ou fadiga por disfunção ventricular esquerda sistólica; pacientes assintomáticos sob tratamento para prevenção de IC.
D (IC refratária)	Pacientes com cardiopatia estrutural e sintomas acentuados de IC em repouso, apesar da terapia clínica máxima, e que requerem intervenções especializadas.	Pacientes hospitalizados por IC ou que não podem receber alta; pacientes hospitalizados esperando transplante; pacientes em casa sob tratamento de suporte IV ou sob circulação assistida; pacientes em unidade especial para manejo da IC.

ANEXO B - Tabela de classificação do IMC

Tabela de classificação do IMC para Adultos (19 a 65 anos)	
Referências	Diagnósticos
Abaixo de 18,5	Baixo Peso
Entre 18,5 e 24,9	Peso normal
Entre 25,0 e 29,9	Sobrepeso
Entre 30,0 e 34,9	Obesidade grau I
Entre 35,0 e 39,9	Obesidade grau II
Entre 40,0 e acima	Obesidade grau III
Fonte: OMS, 1997	

Tabela de classificação do IMC para Idosos (maior de 65 anos)	
Referências	Diagnósticos
Menor que 22,0	Baixo Peso
Entre 22,0 até 27,0	Peso normal
Maior que 27,0	Excesso de Peso
Fonte: Lipschits, D.A., 1994.	