

Cardioncologia: anormalidades eletrocardiográficas em pacientes com cardiomiopatia pós-uso de doxorubicina

Cardio-Oncology: electrocardiographic anomalies in patients with cardiomyopathy after taking doxorubicin

Antônio Celso Siqueira dos Santos,^{1,2} Evandro Tinoco Mesquita,¹ Maria Eduarda Ferro Costa Menezes,² Maurício Pimentel Costa,² Mírian Cruz de Souza Santos³

Resumo

Fundamentos: O câncer de mama tem alta prevalência e para o seu tratamento usam-se, com frequência, quimioterápicos, inclusive a doxorubicina (doxo), que podem ocasionar cardiotoxicidade.

Objetivos: Analisar os achados eletrocardiográficos em mulheres com câncer de mama que desenvolveram cardiomiopatia após o uso de doxorubicina.

Métodos: Estudo caso-controle retrospectivo onde foram analisados os eletrocardiogramas (ECG) e ecocardiogramas (ECO) de mulheres com câncer de mama que fizeram uso da doxorubicina, objetivando diagnosticar a disfunção sistólica e avaliar alterações no ECG. No ECG foi avaliado o QT, o QTC e a frequência cardíaca. Foram analisados 254 prontuários e selecionados 38, sendo 22 de pacientes que não apresentaram disfunção miocárdica (Grupo A) e 16 pacientes que apresentaram disfunção miocárdica (Grupo B).

Resultados: No grupo B houve uma redução importante da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) (FE antes=67%; FE depois=39%; $p=0,0001$). No ECG, a análise da dispersão do QT e do intervalo QT não demonstrou utilidade na identificação de disfunção do VE, entretanto a modificação do padrão do eletrocardiograma foi um achado importante na detecção de disfunção ventricular, ocorrendo em 100% dos pacientes que apresentaram redução da fração de ejeção do VE. A alteração da repolarização ventricular (81%) foi a mais frequente. O ECG mostrou 95% de acurácia e 100% de valor preditivo negativo.

Conclusões: O ECG é um método não invasivo, de baixo custo, de fácil realização, que pode ser realizado em

Abstract

Background: Highly prevalent breast cancer is frequently treated with chemotherapy, including doxorubicin (DOXO) that may cause cardiotoxicity.

Objectives: To evaluate electrocardiographic findings in women with breast cancer who develop cardiomyopathy after taking doxorubicin.

Methods: Retrospective case-control study analyzing the electrocardiograms (ECGs) and echocardiograms (Echoes) of women with breast cancer who have taken doxorubicin in order to diagnose systolic dysfunction and evaluate alterations in the ECG, assing the QT, the QTC and the heart rate. Having studied 254 records, 38 were selected, with 22 for patients presenting no myocardial dysfunction (Group A) and 16 patients with myocardial dysfunction (Group B).

Results: In Group B there was a significant reduction in the ejection fraction (EF) of left ventricular (LV) (EF=67% before, EF=39% after, $p=0.0001$). In the ECG, the analysis of the QT dispersion and QT interval was not useful for identifying the LV dysfunction. However the change in the electrocardiogram pattern was an important finding for the detection of ventricular dysfunction, occurring in 100% of patients with LVEF reduction. The most frequent alteration was the change in ventricular repolarization (81%). The ECG showed 95% accuracy and 100% negative predictive value.

Conclusions: The ECG is an easy, low-cost, non-invasive method that may be used on breast cancer

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

² Instituto Nacional de Câncer (INCA) - HC III - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³ Fundação Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Instituto Fernandes Figueira - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: acsiqueira@cardiol.br

Antônio Celso Siqueira dos Santos | Instituto Nacional de Câncer - HC III - Serviço de Clínica Médica
Rua Visconde de Santa Isabel, 274 - 4º andar - Vila Isabel - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 20560-120

Recebido em: 28/09/2009 | Aceito em: 19/10/2009

pacientes com câncer de mama antes, durante e após os ciclos de quimioterapia com doxorubicina, identificando aqueles que necessitam de avaliação por métodos de cardioimagem.

Palavras-chave: Disfunção miocárdica, Doxorubicina, Eletrocardiografia

Introdução

No Brasil, as neoplasias são a segunda causa de mortalidade (16,3% dos óbitos), situando-se após as doenças cardiovasculares. Dentre as neoplasias malignas – excetuando o câncer de pele - o câncer de mama na mulher é o de maior incidência e a principal causa de mortalidade por câncer. A estimativa de câncer de mama, para o ano de 2008 no Brasil, foi 49.400 casos novos.²

A quimioterapia (qterapia) é uma terapêutica importante na maioria das pacientes com câncer de mama, seja no pré-operatório, no pós-operatório ou paliativamente. A doxorubicina (doxo) ainda é muito utilizada, sendo potencialmente cardiotoxicidade.

A doxorubicina é um antibiótico da classe antraciclina e sua toxicidade cardíaca está diretamente relacionada à dose total utilizada. São conhecidos alguns outros fatores de risco para o desenvolvimento de cardiomiopatia (CMP) associada à doxo: sexo feminino,^{4,5} idade >70 anos,⁶⁻⁸ terapia combinada,^{7,9,10} radioterapia mediastinal,¹¹ doença cardíaca prévia (doença aterosclerótica coronariana, valvar ou miocárdica) e hipertensão arterial.⁷ O percentual da cardiotoxicidade varia diretamente com a dose total usada^{12,13}.

A CMP associada à doxo se apresenta mais comumente durante o primeiro ano pós qterapia e tem caráter progressivo. Pode haver estabilização ou regressão do quadro sintomático¹⁴ ou progredir para uma piora irreversível com choque cardiogênico e óbito.¹⁵ Mais raramente pode haver reversão à normalidade.¹⁶

A patogênese da CMP pela doxo está relacionada a vários mecanismos, como a peroxidação lipídica, interação da doxo no DNA mitocondrial, alteração do cálcio celular e formação de radicais livres do oxigênio, entre outras.¹⁷

É de fundamental importância o diagnóstico precoce da CMP para cessar o uso do qterápico, pois a continuidade irá piorar a agressão miocárdica. Além disso, o tratamento específico para insuficiência cardíaca (IC) irá modificar a sua evolução, reduzindo a morbimortalidade.¹⁸

patients before, during and after doxorubicin chemotherapy cycles, identifying those requiring evaluation by cardio-imaging methods.

Keywords: Myocardial dysfunction, Doxorubicin, Electrocardiography

Os pacientes com CMP por qterápicos têm prognóstico pior do que as cardiomiopatias periparto, idiopática e isquêmica, tendo melhor prognóstico apenas sobre a cardiomiopatia infiltrativa e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).¹⁹

Atualmente, busca-se o diagnóstico precoce com o emprego de métodos complementares, como o eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma (ECO), cintilografia miocárdica e marcadores séricos como o BNP e troponina. A biopsia endomiocárdica é o padrão-ouro para o diagnóstico da CMP pela doxo, mas além de invasivo possui uma complexidade maior para sua realização. Os métodos de cardioimagem como o ECO e a ventriculografia radioisotópica são empregados como ferramentas não invasivas para avaliar a presença e o grau de cardiotoxicidade. Diferentes anormalidades no ECG têm sido utilizadas na detecção da CMP por quimioterápicos (qterápicos) como a dispersão do QT e QTC, amplitude das ondas, alterações de repolarização e o aumento da frequência cardíaca. O ECG é um método complementar não invasivo, de baixo custo, ampla disponibilidade e de fácil interpretação pelo cardiologista.

O presente estudo tem por objetivo analisar os achados eletrocardiográficos em mulheres com câncer de mama que desenvolveram CMP após o uso de doxo.

Metodologia

No período de janeiro/2001 a janeiro/2003 foram avaliados os prontuários de 254 mulheres matriculadas no INCA - HC III, com câncer de mama que utilizaram qterapia com doxo. Do grupo original, 38 pacientes apresentavam ECG e ECO normais antes da qterapia. As pacientes ou seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o protocolo da pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da instituição.

Foram considerados critérios de inclusão: mulheres com câncer de mama que tenham feito uso de doxorubicina, idade entre 18 anos e 69 anos, sem qterapia prévia, e com ECG e ECO normais antes da qterapia (critérios das Diretrizes da SBC).

Foram considerados critérios de exclusão: pacientes com doença coronariana, cardiopatia prévia (IC, valvulopatia, cirurgia cardíaca, arritmia), hipertensão arterial, fumantes (ou ex-fumantes até dois anos), uso de antiarrítmicos ou digitálicos.

As pacientes foram estratificadas em dois grupos: Grupo A: pacientes que não desenvolveram IC e Grupo B: pacientes que desenvolveram IC pós-terapia.

Análise do ECG e do ECO

O ECG de 12 derivações foi realizado com o paciente na posição supina, utilizando-se o eletrocardiógrafo marca *Dongjiang* modelo 11C, na velocidade de 25mm/s, sempre pelo mesmo examinador.

O QT foi medido a partir da primeira deflexão do QRS até o retorno da onda T à linha de base. Havendo onda U presente, a porção visível da onda T era extrapolada até a linha de base TP. Se não fosse possível determinar o fim da onda T, a derivação era excluída da análise. Foram excluídos traçados com menos de 10 derivações analisáveis.

Para minimizar a variação intraobservador, utilizou-se a média do intervalo QT/QTc de três batimentos consecutivos. O ECG foi analisado em outra data e calculada a média com a primeira medida. O QT foi corrigido para a frequência cardíaca segundo a fórmula de Bazett ($QTc=QT/\sqrt{RR}$). A DQT/DQTc foi obtida pela diferença entre o maior e o menor QT/QTc medido nas 12 derivações. A medida utilizada foi milissegundos (ms). A análise do ECG foi realizada por um único examinador, e o laudo seguiu as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia.²⁰

O ECO foi realizado pelo mesmo ecocardiografista especialista em ecocardiografia pela SBC, no aparelho marca *Siemens* modelo SL-2. O ECO e o ECG foram realizados nos dois grupos, antes do primeiro ciclo da qterapia.

Utilizados como critérios de disfunção do VE, FE <50% (Teichholz) e FS<30%.

Análise Estatística

Para a comparação de dados quantitativos entre os dois grupos foi aplicado o teste t de Student para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney, quando a variável não apresentava distribuição normal. Para verificar se existia variação significativa nas medidas de antes para depois do tratamento foi aplicado o teste t emparelhado.

O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%, ou seja, quando o valor de p do teste estatístico $\leq 0,05$ então existe significância estatística. A análise estatística foi processada pelo *software* estatístico *SAS® System*.

Resultados

Variáveis clínicas e demográficas

Não foram observadas diferenças nos dois grupos quanto à idade (47/51 anos; p=0,28), peso (65/66kg; p=0,76), altura (1,56/1,57m; p=0,78), IMC (27/27kg/m²; p=0,89), superfície corporal (SC) (1,65/1,68m²; p=0,65) e dose de doxo (245/280mg/m²; p=0,15) (Tabela 1).

Eletrocardiograma (ECG)

As medidas do QT e QTc dos pacientes com e sem IC antes da qterapia foram estatisticamente semelhantes.

Não houve diferença significativa na variação das medidas do QT antes (361/355ms; p=0,54), QT depois (357/340ms; p=0,17) e nas dispersões do QT antes (50/50ms; p=0,92) e depois (51/56ms; p=0,53) entre os pacientes com e sem IC. Na análise do QTc depois da qterapia não houve diferença significativa entre os grupos, sendo o QTc médio (410/413ms;

Tabela 1
Perfil clinicodemográfico dos pacientes com e sem insuficiência cardíaca (IC)

	Grupo A (sem IC)	D.P.	Grupo B (com IC)	D.P.	p valor
Idade (anos)	47	10,4	49	10,2	0,28
Peso (kg)	64,6	12,9	65	12,4	0,76
Altura (m)	1,6	0,08	1,6	0,07	0,78
IMC (kg/m ²)	26,8	5,8	26,8	4,1	0,89
SC (m ²)	1,6	0,2	1,6	0,2	0,65
Dose/m ² Doxo	244	51,1	292	67,2	0,15
Dose total Doxo/mg	412	89,3	453	113,8	0,10

D.P.=desvio-padrão; IC=insuficiência cardíaca; IMC=índice de massa corpórea; Doxo=doxorubicina; SC=superfície corporal

p=0,72), e a dispersão QTc (70/66ms; p=0,54) (Tabela 2 e Figura 1)

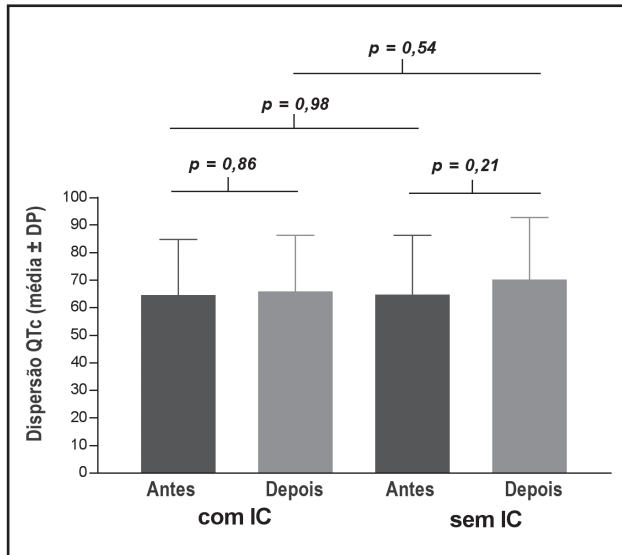


Figura 1

Dispersão do QTc antes e depois da quimioterapia nos dois grupos

IC=insuficiência cardíaca DP=desvio-padrão

A média da frequência cardíaca (FC média) aumentou no Grupo A (6bpm; p=0,006) e no Grupo B (14bpm; p=0,0008), comparando antes e após a quimioterapia. Comparando-se os grupos, o Grupo B teve um aumento significativamente maior (sem IC/com IC=79/91bpm; p=0,009) (Tabela 3).

Tabela 2

Comparação entre os ECG dos dois grupos estudados, antes e após a quimioterapia (valores em ms)

	Grupo A (sem IC)	E.P.	Grupo B (com IC)	E.P.	p valor
QT médio	-2,9	5,1	-2,9	13	0,62
QTc médio	9,3	4,1	15	10,9	0,58
Maior QT	0	6,1	0	14	0,77
Maior QTc	10	4,2	20	13,4	0,5
Menor QT	0	5,7	0	11,2	0,36
Menor QTc	10	4,9	15	9,3	0,61
Dispersão QT	0	5,3	0	5,5	0,45
Dispersão QTc	10	4,2	10	7,2	0,81
FC média	4,5	2,1	14,5	3,4	0,13

E.P=erro-padrão; IC=insuficiência cardíaca; FC=frequência cardíaca

Tabela 3

Frequência cardíaca (FC) antes e após a quimioterapia nos dois grupos estudados

	Grupo A (sem IC)	Grupo B (com IC)	p valor
FC antes	73	77	0,26
FC depois	79	91	0,009
p valor	0,006	0,0008	

IC=insuficiência cardíaca

A análise descritiva do ECG mostrou que os pacientes que desenvolveram IC apresentaram alterações como bloqueio de ramo, alteração da repolarização ventricular (inversão da onda T, infradesnívelamento do segmento ST) e extrasístolia (Tabela 4).

Tabela 4

Alterações no ECG após uso da doxorubicina

	Pacientes com IC (n=16)	%	Pacientes sem IC (n=22)	%
Inversão da onda T	8	50		
Infradesnível do ST	5	31		
SVE	5	31		
BRE	5	31	1	6
Baixa amplitude	3	18		
Desv eixo esquerda	3	18		
Aumento do AE	2	12		
SVD	2	12		
Zona inativa inferior	2	12		
Zona inativa septal	1	6		
ARV apical (onda T -)			1	6
BRD	1	6		

IC=insuficiência cardíaca; SVE=sobrecarga do ventrículo esquerdo; BRE=bloqueio de ramo esquerdo; Desv eixo esquerda=Desvio do eixo para a esquerda; AE=átrio esquerdo; SVD=sobrecarga do ventrículo direito; BRD=bloqueio de ramo direito ARV=alteração da repolarização ventricular

No Grupo A, um paciente (6%) apresentou ao ECG, pós-terapia, alteração da repolarização ventricular apical (onda T negativa), e um paciente (6%) apresentou BRE de 1º grau.

A mudança do padrão do ECG após a terapia apresentou valores de sensibilidade de 100%, especificidade de 91%, valor preditivo positivo (VPP) de 89%, valor preditivo negativo (VPN) de 100% e acurácia= 95% (Figura 2).

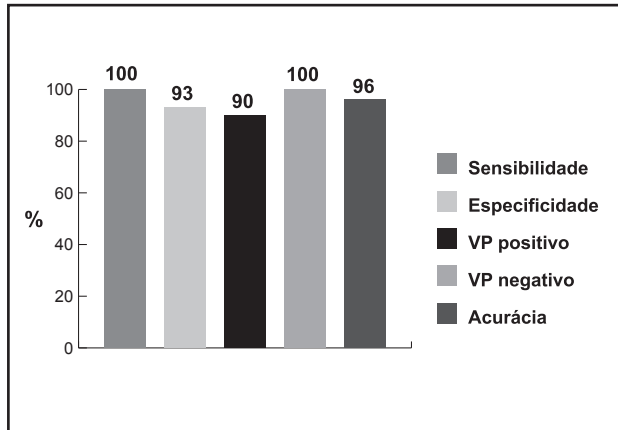


Figura 2
 ECG e cardiotoxicidade no grupo com IC após uso de doxorubicina
 IC=insuficiência cardíaca; VP=valor preditivo; IC=insuficiência cardíaca

Ecocardiograma (ECO)

Antes do tratamento os dois grupos apresentavam ECO semelhantes estatisticamente. Na comparação após a terapia entre os dois grupos, houve diferença significativa em todos os parâmetros avaliados (Tabelas 5 e 6).

Importante ressaltar que os ECO foram realizados pelo mesmo ecocardiografista, com reconhecido conhecimento técnico e experiência com o método e com esse perfil de pacientes.

Tabela 5
Varição das medidas do ECO, antes e após a quimioterapia, para o Grupo B (com IC)

	Mediana	E.P.	p valor
ECO var - FE	-26	2,4	0,0001
ECO var - AE	5	1,8	0,004
ECO var - VD	2	1,5	0,027
ECO var - FS	-16	1,5	0,0001

E.P.=erro-padrão; FE=fração de ejeção; AE=átrio esquerdo; VD=ventrículo direito; FS=fração de encurtamento; ECO=ecocardiograma

Discussão

O câncer de mama no Brasil e no mundo é a neoplasia maligna de maior incidência e mortalidade entre as mulheres.

A terapia é parte fundamental no tratamento dessa neoplasia, no qual a doxorubicina é um qterápico muito utilizado. Dentre os efeitos adversos desse qterápico, a IC é a principal complicação cardiovascular, variando diretamente com a dose utilizada. A IC por qterápicos pode ocorrer até 15 anos após o último ciclo da qterapia,²¹ ocorrendo na maioria dos casos no primeiro ano pós-terapia.⁷

Em relação à insuficiência cardíaca (IC), a mortalidade em cinco anos é aproximadamente 50%, podendo chegar a 30% a 40% em um ano nas classes de IC mais avançadas, pois quanto pior a classe funcional (NYHA) maior a mortalidade.²²

O trabalho de Stewart et al.²³ analisou a IC de diferentes etiologias e comparou com os tipos de câncer mais comuns (pulmão, intestino grosso, próstata, bexiga, mama e ovário). Esse estudo mostrou que, exceto o câncer de pulmão, a IC foi associada com a pior relação de sobrevida em cinco anos.

Os sinais e sintomas da IC por qterápicos são semelhantes aos de qualquer IC, assintomático ou

Tabela 6
Comparação das medidas do ECO, entre os grupos, após uso da doxorubicina

Medidas (medianas)	Grupo A (sem IC)	D.P.	Grupo B (com IC)	D.P.	p valor
ECO depois – FE	67,5	4,6	41,5	9,2	0,0001
ECO depois – AE	33,5	2,5	40	7,4	0,004
ECO depois – VD	16	3,3	20	4,5	0,002
ECO depois – FS	38	3,8	21	5,1	<0,0001

E.P.=erro-padrão; FE=fração de ejeção; AE=átrio esquerdo; VD=ventrículo direito; FS=fração de encurtamento; ECO=ecocardiograma

oligossintomático,²⁴ podendo se confundir com os sintomas gerais da paciente com câncer e sob tratamento qterápico como cansaço, edema, dispneia ou estar associado a fatores sistêmicos como anemia e desnutrição, dificultando o diagnóstico de IC.

Fatores de risco cardiovascular independentes, como sedentarismo e excesso de peso, são ainda mais preocupantes na população com câncer, pois costumam ser menos valorizados diante da doença de base, trazendo risco adicional a esse grupo de pacientes.²⁵

No presente estudo, os dois grupos antes da qterapia eram semelhantes do ponto de vista clínico, eletro e ecocardiográfico. Apesar de terem sido avaliados 254 prontuários, o aproveitamento foi de apenas 38 pacientes (15%), devido aos fatores de inclusão e exclusão. Apesar de a HAS e o tabagismo terem sido fatores importantes de exclusão, o principal motivo de exclusão foi a ausência de ECG e ECO antes ou após a qterapia.

A avaliação do QT e da DQT relacionados à qterapia são citados na literatura como preditores precoces da CMP pós-qterapia.^{26,27} Existem muitas críticas na análise do QT: qual seu valor normal, qual melhor derivação para ser avaliada²⁸ e qual sua fórmula de correção.²⁹

Neste estudo não foram encontradas diferenças entre os grupos na análise do DQT e DQTc, nem antes nem após a qterapia. Esses achados podem ser decorrentes do número de pacientes selecionadas, apesar de que a maioria dos trabalhos nos quais foi avaliada a DQT por qterápicos com resultado significativo, também continha um número pequeno de pacientes, o que faz questionar as conclusões dos trabalhos prévios.^{11,26,27,30}

Outros trabalhos que fazem a análise do QT também não incluíram o tabagismo. Este fator influencia o QT e a DQT e, se não for relacionado, pode interferir nos resultados.^{31,32}

As alterações no ECG mais comumente encontradas na CMP pela doxo são a alteração do segmento ST e da onda T.³⁰ No presente estudo, os achados foram semelhantes, pois todas os pacientes que desenvolveram IC tiveram alterações do ECG. No Grupo A observou-se que menos de 10% das pacientes não mantiveram seu ECG dentro da normalidade, sendo um caso de BRE do 1º grau (6%) e um caso de negatização da onda T na região apical (6%). Cabe enfatizar as poucas alterações no ECG neste grupo. A baixa amplitude, sinais de sobrecarga cavitária e alterações difusas da repolarização ventricular somente ocorreram nos pacientes que evoluíram com IC.

A modificação do padrão do ECG nas pacientes que evoluíram com IC conferiu sensibilidade de 100%, especificidade de 91%, VPP de 89%, VPN de 100% e acurácia de 95%. Esses dados permitem valorizar a importância do ECG nos pacientes que serão submetidos a tratamento qterápico com doxorubicina e possivelmente aos demais qterápicos cardiotoxicos, sendo necessários novos estudos para avaliar os demais qterápicos.

É possível observar que, no Brasil, a maioria dos pacientes em uso de qterápicos cardiotoxicos não realiza ECG e ECO de rotina como sugerem diversos artigos sobre o assunto. Muitos pacientes somente realizam o ECG por este ser um exame exigido no pré-operatório.

Torna-se fundamental a difusão dessas informações entre cardiologistas e oncologistas, especialmente estes últimos, pois são estes que lidam diretamente com o problema. Aos cardiologistas são encaminhados um número menor de pacientes, e estes são na maioria dos casos, pacientes com melhor prognóstico da doença neoplásica ou os que apresentam IC nas suas formas avançadas. A cooperação entre cardiologistas e oncologistas tem sido estimulada e necessita ainda de uma maior ampliação.

Através de pesquisa utilizando a base de dados Medline / Lilacs, não foram encontradas diretrizes nas sociedades internacionais de cardiologia ou oncologia sobre as medidas ideais de diagnóstico de IC por qterápicos.

O ECO transtorácico também deveria ser realizado antes e após a qterapia ou, idealmente, antes da cada novo ciclo de qterapia. Atualmente valoriza-se a avaliação diastólica nesses pacientes. É um método rápido, de fácil realização, não invasivo, de alta relação custo/benefício e ainda que não apresente precocidade no diagnóstico, permite concluir sobre a presença de IC e, conseqüentemente, suspender a continuidade da qterapia e iniciar o tratamento específico para IC. Tal medida seria de grande importância especialmente nos pacientes com disfunção ventricular leve, que costumam cursar assintomáticos e podem apresentar o ECG dentro da normalidade.

Comparado ao ECG, o ECO não está disponível em todos os serviços do país ou não é realizado no prazo que seria necessário para esse perfil de paciente. Outros métodos como a cintilografia, dosagem do BNP e troponinas, biopsia miocárdica são exames mais complexos, não disponíveis para todos os pacientes.

Outros qterápicos usados no câncer de mama também são cardiotoxicos como a epirrubicina, ciclofosfamida,

docetaxel e o trastuzumab que também necessitam de exames cardiológicos para diagnóstico da cardiotoxicidade.³³

Novas anormalidades no ECG apontam para a CMP, devendo o paciente realizar método de imagem para complementação diagnóstica. Com o aparecimento de alterações no ECG ou nos métodos de cardioimagem, convém que o paciente seja acompanhado de forma mais amigável e com acompanhamento conjunto do cardiologista.

O presente trabalho foi retrospectivo e possui um número pequeno de pacientes, devido aos vários itens excludentes, representando, assim, apenas uma parcela do grande número de pacientes com câncer que fará quimioterapia, mas o objetivo foi para evitar interferências nos achados do ECG. Estudos prospectivos e com maior número de pacientes devem ser realizados para validar estes achados.

Conclusão

Alterações da repolarização ventricular, baixa voltagem ou BRE foram encontradas isoladamente ou associados em todos os pacientes que apresentaram IC.

O ECG é um método diagnóstico útil, de elevada acurácia, de baixo custo e fácil realização, que pode ser utilizado na identificação de pacientes com disfunção miocárdica decorrente do uso de doxo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de Mestrado de Antônio Celso Siqueira dos Santos pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Referências

1. Ministério da Saúde. [homepage na internet]. Estimativa. [acesso em jul. 2009]. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br>>
2. Instituto Nacional de Câncer. [homepage na internet]. Estimativa. [acesso em jul. 2009]. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>>

3. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca crônica. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1 supl 1):1-71.
4. Silber J, Jakacki R, Larsen R, et al. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. Med Pediatr Oncol. 1993;21(2):477-79.
5. Lipshultz S, Lipsitz S, Mone S, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. N Engl J Med. 1995;332(26):1738-743.
6. Pratt C, Ranson J, Evans W. Age-related adriamycin cardiotoxicity in children. Cancer Treat Rep. 1978;62(9):1381-385.
7. Von Hoff D, Layard M, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med. 1979;91(5):710-17.
8. Schaadt B, Kelbaek H. Age and left ventricular ejection fraction identify patients with advanced breast cancer at high risk for development of epirubicin-induced heart failure. J Nucl Cardiol. 1997;4(6):494-501.
9. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3 hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. J Clin Oncol. 1995;13(11):2688-699.
10. Ewer M, Gibbs H, Swafford J, Benjamin R. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? Semin Oncol. 1999;26(4 suppl 12):96-101.
11. Minow R, Benjamin R, Lee E, et al. Adriamycin cardiomyopathy – risk factors. Cancer. 1977;39(4):1397-402.
12. Shapiro C, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2001;344(26):1997-2008.
13. Schwartz R, McKenzie W, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. Am J Med. 1987;82(6):1109-118.
14. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. Am Heart J. 1998;136(2):362-63.
15. De Forni M, Armand J. Cardiotoxicity of chemotherapy. Curr Opin Oncol. 1994;6(4):340-44.
16. Saini J, Rich M, Lyss A. Reversibility of severe left ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity. Report of three cases. Ann Intern Med. 1987;106(6):814-16.
17. Haq M, Legha S, Cloksi J, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. Cancer. 1985;56(6):1361-365.
18. Meinardi M, Graaf W, Veldhuisen D, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. Cancer Treat Rev. 1999;25(4):237-47.

19. 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.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de interpretação do eletrocardiograma de repouso. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(supl II).
21. Lipshultz S, Colan S, Gelber R, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991;324(12):808-15.
22. Givertz M, Colucci W, Braunwald E. Heart disease. 8th ed. Pennsylvania: W.B. Saunders; 2007:cap 25.
23. Stewart S, MacIntyre K, Hole D, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(3):315-22.
24. Praga C, Beretta G, Vigo P, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep.* 1979;63(5):827-834.
25. Jones L, Haykowsky M, Swartz J, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1435-441.
26. Bender K, Shematek J, Leventhal B, et al. QT interval prolongation associated with anthracycline cardiotoxicity. *J Pediatr.* 1984;105(3):442-44.
27. Nakamae H, Tsumura K, Hayashi T, et al. QT dispersion as a predictor of acute heart failure after high-dose cyclophosphamide. *Lancet.* 2000;355(9206):805-806.
28. Davey P. Which lead for QT interval measurements? *Cardiology.* 2000;94(3):159-64.
29. Sagie A, Larson M, Goldberg R, et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate. *Am J Cardiol.* 1992;70(7):797-801.
30. Ali M, Soto A, Maroongroge D, et al. Electrocardiographic changes after adriamycin chemotherapy. *Cancer.* 1979;43(2):465-71.
31. Vilas-Boas F, Lima A, Torreão J, et al. Dispersão temporal do QT em pacientes com hipertensão arterial sistêmica. *Arq Bras Cardiol.* 1997;68(5):343-46.
32. Ileri M, Yetkin E, Tandogan I, et al. Effect of habitual smoking on QT interval duration and dispersion. *Am J Cardiol.* 2001;88(3):322-25.
33. Yeh E, Bickford C. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231-247.