



***Strain* Global Longitudinal para detecção precoce de cardiotoxicidade**

Dossiê de valor (COSAÚDE)

Domínio clínico

Preparado para:

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Preparado por:

Miguel Medeiros, Mariana Rosim, Bruno Salgado Riveros, Marcelo Eidi Nita

MAPES

bruno.riveros@mapesolutions.com

marcelo.nita@mapesolutions.com

Declaração de conflito de interesse dos autores:

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

Dossiê de valor de *Strain Global Longitudinal* para detecção precoce de cardiotoxicidade.

Esse dossiê é fornecido por MAPES com propósito de ser usado para avaliação da técnica de *Strain Global Longitudinal* para efeito de incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.

A MAPES somente assegura a acurácia de qualquer parte desse dossiê se utilizada unicamente no contexto do documento como um todo.

Esse dossiê foi preparado pela MAPES através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	4
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE QUADROS	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	8
RESUMO EXECUTIVO	9
1 DESCRIÇÃO CLÍNICA	10
1.1. CARDIOTOXICIDADE CARDIOVASCULAR	10
1.2. DIAGNÓSTICO.....	12
2 TECNOLOGIA – PROCEDIMENTO DE SGL	15
2.1. REGISTRO ANVISA	15
3 DOMÍNIO CLÍNICO	16
3.1. PERGUNTA.....	16
3.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	17
3.3. BUSCA DE EVIDÊNCIAS	17
3.4. EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	17
3.5. RESULTADOS DAS BUSCAS	18
3.5.1. AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS REGISTROS SELECIONADOS	22
3.5.2. SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	25
4. RECOMENDAÇÕES	38
REFERÊNCIAS	39
APÊNDICES.....	48
APÊNDICE I – BUSCA DE RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....	48
APÊNDICE II – BUSCA DE RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.	49
APÊNDICE III – PROCESSO DE SELEÇÃO DE ESTUDOS.	52
APÊNDICE IV – REGISTROS EXCLUÍDOS NA FASE DE ELEGIBILIDADE.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do mecanismo de funcionamento da ecocardiografia com utilização do <i>speckle-tracking</i>	13
Figura 2. Representação gráfica dos principais padrões de deformação miocárdica.....	14
Figura 3. Registro de software para medição de SGL.	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Relação entre tratamento e tipo de toxicidade cardiovascular.	11
Tabela 2. Características dos estudos incluídos.	19
Tabela 3 - Avaliação do risco de viés nos coortes (ROBINS-I).	23
Tabela 4 - Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).	24
Tabela 5. Alterações de FEVE e SGL	26
Tabela 6. Alterações no FE e fração de encurtamento.	28
Tabela 7. Resultados de parâmetros ecocardiográficos.	29
Tabela 8. Principais resultados dos estudos incluídos	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Acrônimo PICOS.....	16
-------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2DSTE	Two-dimensional speckle tracking echocardiography;
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
ECO	Ecocardiografia
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>U S Food and Drug Administration</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GRADE	<i>Grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care;</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
SBU	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>
SGL	Strain global longitudinal
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
SSS	Sistema de saúde suplementar

RESUMO EXECUTIVO

Título	Dossiê de valor de <i>Strain</i> Global Longitudinal para detecção precoce de cardiotoxicidade.
Motivo da solicitação	Inclusão no Rol.
Especialidade envolvida	Cardiologia e oncologia
Descrição da tecnologia	Exame de EcoDoppler transtorácico com equipamento que apresente a medida do <i>strain</i> global longitudinal (SGL). Essa medida avalia a deformação miocárdica, que reflete a contratilidade intrínseca do miocárdio
Justificativa	Embora seja preconizado que o acompanhamento de pacientes realizando tratamento com potencial cardiotóxico seja feito através da medida de fração de ejeção do ventrículo esquerdo , a medida do SGL permite a detecção precoce e subclínica de disfunção miocárdica.
População-alvo	Pacientes que fazem uso de quimioterapia para tratamento de câncer
Descrição da evidência científica clínica	Existe um robusto corpo de evidências que mostra que o SGL, medido pela técnica de <i>speckle tracking</i> , tem a capacidade de identificar precocemente a disfunção miocárdica em pacientes em tratamento com quimioterápicos. Em especial, a medida de SGL no terceiro mês de tratamento se mostrou um preditor de cardiotoxicidade e de alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, além de mostrar alta acurácia na detecção de cardiotoxicidade.
Descrição das avaliações econômicas	<p><i>Análise de custo-efetividade</i></p> <p>Tanto para o desfecho de anos de vida ganhos como para o desfecho de QALY, SGL domina ECO (medidas convencionais de ecocardiografia), ou seja, há um ganho clínico e uma diminuição de custo total médio quando SGL é utilizado.</p> <p><i>Análise de impacto orçamentário</i></p> <p>A incorporação de SGL tem o potencial de resultar em economia ao sistema de saúde a partir do quarto ano de incorporação. No quinto ano de incorporação a economia chega a cerca de R\$ 38 milhões.</p>
Recomendação	Recomenda-se a incorporação do procedimento de Strain Global Longitudinal para avaliação de pacientes com potencial de apresentarem cardiotoxicidade pelo tratamento com quimioterapia.

1 DESCRIÇÃO CLÍNICA

A cardiotoxicidade é um dos principais eventos adversos decorrentes do uso de quimioterapia, estando associado a comorbidades e aumento de mortalidade. A Ecocardiografia convencional permite apenas o diagnóstico tardio de disfunção cardíaca, havendo uma grande necessidade de parâmetros capazes de identificar antecipadamente pacientes com risco de toxicidade irreversível, que possam se beneficiar de medidas terapêuticas precoces.

1.1. Cardiotoxicidade cardiovascular

A cardiotoxicidade é um dos principais eventos adversos decorrentes do uso de quimioterapia, estando associado a comorbidades e aumento de mortalidade. A crescente eficácia de agentes quimioterápicos têm transformado o câncer em uma doença crônica com menor risco de progressão ou recorrência e chegando em alguns casos até à cura. No entanto, esse aumento da sobrevida de pacientes com câncer vem acompanhado de um aumento do risco de desenvolvimento de toxicidade cardiovascular. A maior parte dos estudos avalia tal evento adverso no contexto do câncer de mama por esse ser, entre outros, uma neoplasia associada a uma faixa etária e a um desfecho de alta expectativa de vida¹.

Existem dois tipos de cardiotoxicidade, sendo a cardiotoxicidade Tipo 1 caracterizada por ser irreversível e relacionada à morte celular, como é o caso da cardiotoxicidade gerada pelo uso de antraciclinas, e a cardiotoxicidade Tipo 2 caracterizada por ser reversível com a suspensão do tratamento quimioterápico e início do tratamento para insuficiência cardíaca, relacionada com danos celulares, como é o caso da toxicidade gerada pelo uso de trastuzumabe².

Os danos da cardiotoxicidade podem ser causados diretamente, com danos ao miocárdio resultando em disfunções sistólicas e diastólicas ou podem ocorrer de maneira indireta, com efeitos sobre o sistema de coagulação, efeitos arritmogênicos, hipertensivos ou de inflamação no miocárdio e pericárdio^{3,4}. A relação entre o tratamento e o efeito cardiovascular está representado na Tabela 1.

Embora os mecanismos exatos da cardiotoxicidade direta não sejam claros, estudos apontam para o papel do estresse oxidativo nessa patologia, com a produção de espécies reativas de oxigênio a partir dos compostos como as antraciclinas, causando a peroxidação lipídica das membranas⁵. Outros estudos

mostram que o estresse oxidativo pode ser apenas um dos componentes da cardiotoxicidade, que pode também estar relacionado com a diminuição de reservas energéticas cardíacas pela queda de níveis basais de fosfatos como ATP, alterações nas funções da mitocôndria, mudanças no perfil de utilização de substrato energético com redução acentuada da oxidação de ácido graxo, bem como defeitos na via de sinalização da AMPK⁶. No entanto, outros compostos quimioterápicos podem apresentar outras formas de ação sobre as células cardíacas, como liberação de histaminas ou efeitos sobre a proteína quinase-C alterando a vasoconstrição².

Com relação à cardiotoxicidade gerada pelo uso de antraciclinas, o mais comum é a cardiotoxicidade tardia que se manifesta de maneira dose-dependente e resulta em danos progressivos. Doses cumulativas de superiores a 500 mg/m² em adultos e >300 mg/m² em pacientes pediátricos são associadas com aumento do risco de cardiotoxicidade^{7,8}.

Tabela 1. Relação entre tratamento e tipo de toxicidade cardiovascular.

Tipo de toxicidade cardiovascular	Quimioterapia
Insuficiência cardíaca	Antraciclinas /antraquinolonas Ciclofosfamida Trastuzumabe e outros inibidores da tirosina quinase baseados em anticorpos monoclonais
Isquemia e tromboembolismo	Antimetabólitos (fluorouracil, capecitabina) Agentes antimicrotúbulos (paclitaxel, docetaxel) Cisplatina Talidomida
Hipertensão	Bevacizumabe Cisplatina, Sunitinibe Sorafenibe
Tamponamento e fibrose endomiocárdica	Bussulfano
Miocardite hemorrágica	Ciclofosfamida (altas doses)
Bradiarritmias	Paclitaxel
Fenômeno de Raynaud's	Vinblastina, bleomicina
Neuropatia autonômica	Vincristina
Prolongamento QT ou torsades de pointes	Trióxido de arsênico
Fibrose pulmonar	Bleomicina, metotrexato, bussulfano, altas doses ciclofosfamida

Assim, o risco de cardiotoxicidade é dependente de fatores relacionados ao tratamento, como dosagem, frequência de administração e tipo da droga utilizada. Além desses, outros fatores de risco

para ocorrência de cardiotoxicidade são: presença de comorbidades e condições cardiovasculares prévias, diabetes e exposição a outros compostos cardiotóxicos⁹.

1.2. Diagnóstico

Usualmente, as recomendações de diagnóstico de disfunção cardíaca induzida por quimioterapia utilizam parâmetros funcionais e estruturais da ecocardiografia convencional, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a fração de encurtamento (FE), além de diâmetros e volumes. Diretrizes recomendam a avaliação antes do tratamento e posteriormente a avaliação periódica da função cardíaca, pela utilização de FE e FEVE^{10,11}.

A cardiotoxicidade por ser dividida, segundo o Instituto Nacional de Saúde (NIH) em³:

- Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%
- Grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal
- Grau III: insuficiência cardíaca sintomática

Uma diminuição da FEVE em mais de 10%, associado a um valor absoluto da FEVE inferior a 50%, é sugerido como um critério para suspender o tratamento. Seguindo essa abordagem, o risco de desenvolver insuficiência cardíaca clinicamente confirmada foi reduzido, em alguns estudos, para menos de 5% em pacientes tratados^{12,13}.

Assim, a avaliação inicial dos pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia cardiotóxica tem como objetivos: excluir pacientes com evidências clínicas, laboratorial e radiológica de insuficiência cardíaca congestiva antes do início do tratamento quimioterápico e identificar pacientes com redução da fração de ejeção, associada a sintomas ou não, durante a quimioterapia¹⁴.

No entanto, embora se trate de um procedimento não invasivo, custo-efetivo e amplamente disponível, existem algumas limitações, sendo a principal delas o fato de que essas medidas convencionais permitem apenas o diagnóstico tardio de disfunção cardíaca, que pode ser irreversível. Portanto, há uma grande necessidade de parâmetros precisos e reprodutíveis, capazes de detectar a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) precocemente e subclínica e, portanto, capazes de identificar pacientes com risco de progressão rápida para insuficiência cardíaca irreversível, que podem se beneficiar de medidas terapêuticas precoces.

Além da ecocardiografia, a utilização de marcadores moleculares para o diagnóstico de cardiotoxicidade, como concentração de troponina e do peptídeo natriurético (BNP), é discutida como uma ferramenta de detecção precoce¹⁵.

O *Speckle tracking imaging* avalia a deformação miocárdica pela utilização de pontos que representam marcadores de tecidos que podem ser rastreados quadro a quadro ao longo dos ciclos cardíacos (Figura 1). A deformação miocárdica (*strain*) e a taxa de deformação (taxa de *strain*) refletem a contratilidade intrínseca do miocárdio². Estudos mostraram que o *strain* do miocárdio está significativamente diminuído após tratamento com quimioterápicos antes da diminuição da FE, sugerindo que essa é uma ferramenta sensível para detectar alterações precoces da função contrátil^{16,17}.

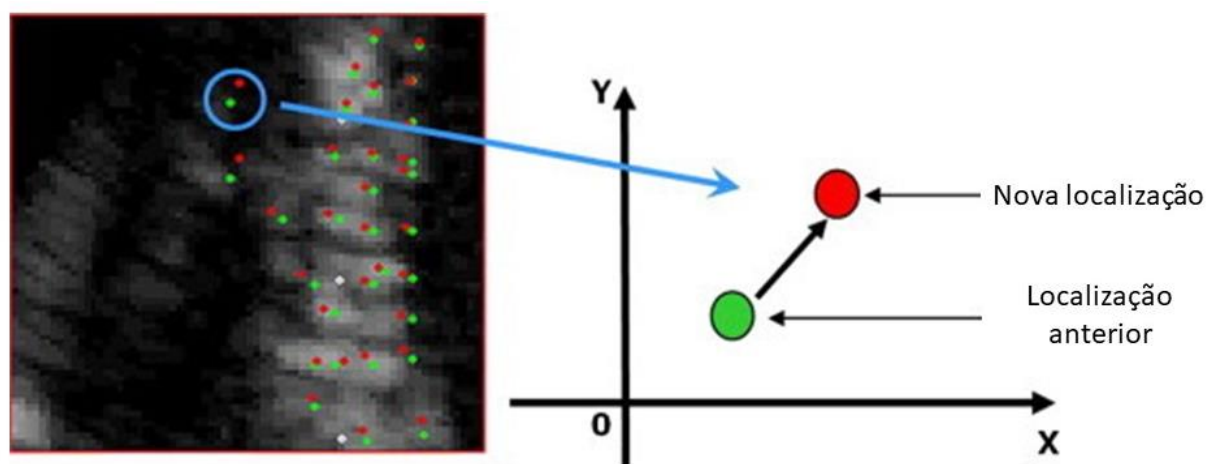


Figura 1. Representação do mecanismo de funcionamento da ecocardiografia com utilização do *speckle-tracking*

Fonte: Bansal et al. 2013¹⁸

A deformação miocárdica pode ser avaliada com base em três medidas; a longitudinal, radial e circunferencial (Figura 2). Dentre essas, destaca-se a medida longitudinal, medida na direção da base para o ápice do coração, tendo sido validada como um índice quantitativo para a função global do ventrículo esquerdo, ventrículo direito e átrio esquerdo¹⁹.

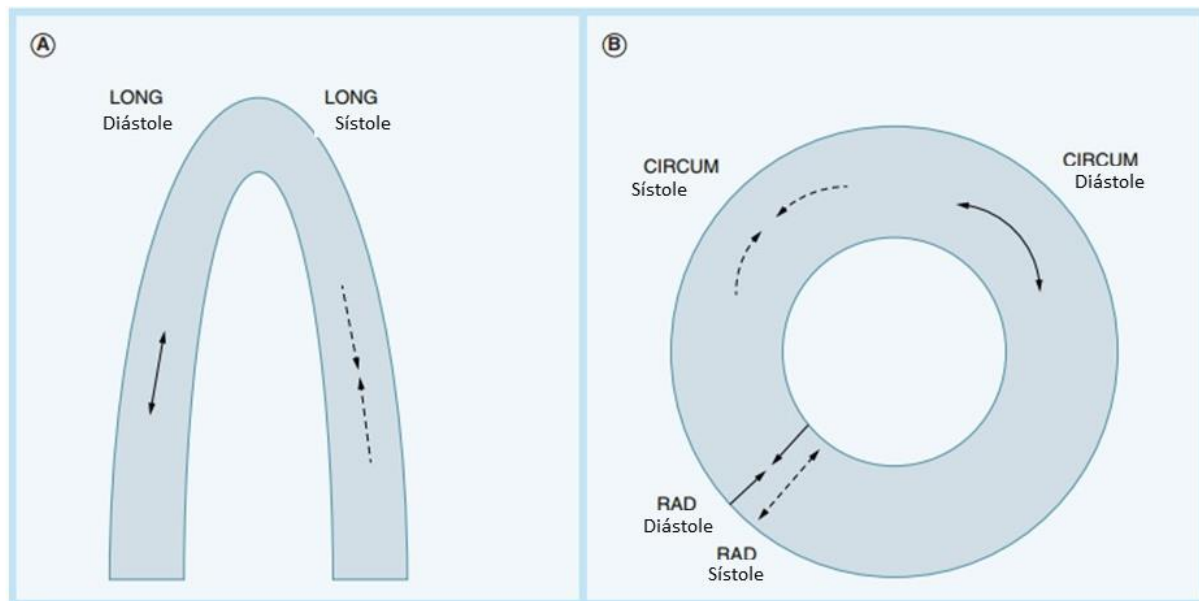


Figura 2. Representação gráfica dos principais padrões de deformação miocárdica.

LONG – longitudinal; CIRCUM – circunferencial; RAD – radial. Fonte: Tee et al., 2016¹⁹.

2 TECNOLOGIA – PROCEDIMENTO DE SGL

O SGL é obtido através de cortes apicais de quatro e duas câmaras e do eixo longo apical do VE, através de tecnologia paramétrica que contorna as paredes do miocárdio e pode ser corrigida pelo examinador. O VE é avaliado em 17 segmentos com medidas específicas da deformação longitudinal (segmentos basal, médio e apical). O *software* específico do equipamento calcula o SGL fazendo a média das diferentes deformações e curvas dos segmentos e mostra representação em *bull's eye*.

2.1. Registro ANVISA

Existem softwares disponíveis e com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária para cálculo de SGL, como é o caso do exemplo apresentado na Figura 3.

Consultas
ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Detalhes do Produto			
Nome da Empresa	GE HEALTHCARE DO BRASIL COMERCIO E SERVIÇOS PARA EQUIPAMENTOS MEDICO-HOSPITALARES LTDA		
CNPJ	00.029.372/0001-40	Autorização	8.00.712-6
Produto	EchoPAC		

Modelo Produto Médico	
EchoPAC PC; EchoPAC Plug-in; EchoPAC Software only	

Nome Técnico	Software
Registro	80071260243
Processo	25351.605045/2012-33
Origem do Produto	• FABRICANTE: GE VINGMED ULTRASOUND AS - NORUEGA
Classificação de Risco	II - MEDIO RISCO
Vencimento do Registro	VIGENTE

Figura 3. Registro de software para medição de SGL.

3 DOMÍNIO CLÍNICO

O *strain* global longitudinal, medido pela técnica de *speckle tracking*, tem a capacidade de identificar precocemente a disfunção miocárdica em pacientes em tratamento com quimioterápicos.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde ^{20–23}, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

3.1. Pergunta

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê foi norteado pelo seguinte acrônimo PICOS:

Quadro 1. Acrônimo PICOS.

P	Paciente (<i>patient</i>)	Pacientes com câncer sob tratamento quimioterápico
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	Análise do <i>strain</i> global longitudinal
C	Comparador (<i>comparator</i>)	Ecocardiografia Transtorácica Concentração de troponina Concentração de peptídeo natriurético (BNP)
O	Desfecho (<i>outcome</i>)	Deteção de cardiotoxicidade -
S	Tipo de estudo (<i>study</i>)	Ensaio clínico controlado, estudos observacionais, revisão sistemática e metanálise; Recomendações clínicas de agências de ATS e sociedades.

Dessa forma, foi formulada a seguinte questão: “A medida de *strain* global longitudinal é mais sensível do que medidas convencionais de ecocardiografia em relação à detecção precoce de cardiotoxicidade em pacientes realizando tratamento contra o câncer?”

3.2. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos apenas estudos comparativos, que avaliassem a medida de *strain* global longitudinal (SGL) na detecção de cardiotoxicidade decorrente do tratamento de câncer. Foram excluídas revisões livres, estudos incompletos e estudos que comparassem o uso de SGL com pacientes saudáveis.

3.3. Busca de evidências

As bases de dados PubMed e Scopus foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações ²⁴, com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi buscada. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita, sendo complementada por busca de recomendações clínicas de agências de ATS e sociedades (Apêndice I), a saber: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment*.

As sociedades médicas pesquisadas foram: Sociedade Americana de Ecocardiografia, American College of Cardiology, Sociedade Europeia de Cardiologia e European Association of Cardiovascular Imaging.

As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados ou utilizando filtros validados, quando disponíveis (Apêndice II).

3.4. Extração de dados e avaliação das evidências

Dados foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como

parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações.

A avaliação do risco de viés nos estudos de coortes foram avaliadas pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) ²⁵ e casos-controle pela ferramenta SIGN adaptada. A avaliação de diretrizes foi feita utilizando AGREE II adaptado ²⁶. A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas seguidas de metanálises foi conduzida, utilizando a ferramenta *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS) ²⁷.

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde ²², qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

3.5. Resultados das buscas

A revisão sistemática por estudos clínicos identificou 1.496 registros depois de remoção de duplicidades; 1.458 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 18 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (Apêndice III). Três estudos foram identificados por busca manual.

Dos 20 registros representaram 18 estudos observacionais prospectivos, 1 observacional retrospectivo e 1 revisão sistemática sem metanálise. Os identificados foram publicados entre 2008 e 2018.

Onze dos estudos abordaram pacientes com câncer de mama recebendo tratamento com antraciclinas e/ou trastuzumabe e quatro estudos avaliaram pacientes que apresentavam linfoma ou leucemia. Todos os estudos apresentaram medidas convencionais de ecocardiografia como controle, um estudo realizou medidas de SGL por meio de Ecocardiografia Doppler e três estudos incluíram a avaliação da concentração de biomarcadores. As principais características da revisão sistemática, bem como dos estudos primários não contemplados pelas revisões são sumarizadas na (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos estudos incluídos.

Autores	Ano	Desenho	População	Intervenção	Comparadores
Gripp et al. ²⁸	2018	coorte prospectiva	49 pacientes com câncer de mama submetidos ao uso de antraciclinas e/ou trastuzumabe	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
El-Sherbeny et al. ²⁹	2018	coorte prospectiva	61 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo que receberam doxorubicina/ciclofosfomida por 4 ciclos e depois paclitaxel com trastuzumabe	2DSTE (incluindo SGL) NT-pro BNP	ECO
Arciniegas et al. ³⁰	2018	coorte prospectiva	66 pacientes que completaram tratamento com antraciclina – trastuzumabe para câncer de mama	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Aznar et al. ³¹	2018	coorte retrospectiva	57 sobreviventes de leucemia aguda na infância há mais de 10 anos, comparação de parâmetros pré e pós tratamento	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Santoro et al. ³²	2017	coorte prospectiva	100 pacientes com Câncer de mama tratadas com antraciclinas	2DSTE (incluindo SGL, antes e após o tratamento)	ECO 2D+ ECO 3D+ 3DSTE (antes e após o tratamento)
Paraskevaïdis et al. ³³	2017	coorte prospectiva	80 pacientes pós quimio por TMO	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Charbonnel et al. ³⁴	2017	coorte prospectiva	86 pacientes linfoma/leucemia; acima de 18 anos; visita 1 (V1), antes do início da terapia com antraciclinas; visita 2 (V2), depois de atingir uma dose cumulativa de 150 mg / m ² ; visita 3 (V3), no final do tratamento; e visita 4 (V4), 1 ano após V1.	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Christiansen et al. ³⁵	2016	coorte retrospectiva	231 pacientes sobreviventes após tratamento de linfoma infantil ou leucemia linfoblástica aguda; Padrão de normalidade do SGL correspondeu à média -1,96 dp em relação à mesma medida obtida em 180 indivíduos saudáveis	2DSTE (incluindo SGL)	ECO

Fei et al. ³⁶	2016	coorte prospectiva	95 pacientes com câncer de mama tratados com antraciclina seguido por trastuzumabe	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Yu et al. ³⁷	2016	coorte prospectiva	134 pacientes tratados anteriormente com antraciclina (dose média cumulativa: 320 ± 124 mg/m ²)	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Moustafa et al. ³⁸	2016	coorte prospectiva	50 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo recebendo trastuzumabe	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Rhea et al. ³⁹	2015	Coorte retrospectiva	120 pacientes com câncer com fração de ejeção normal (>50%)	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Tan et al. ⁴⁰	2015	coorte prospectiva	29 pacientes com câncer de mama tratados com antraciclina e trastuzumabe	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Kang et al. ⁴¹	2014	coorte prospectiva	75 pacientes com linfoma não-Hodgkin tratados com epirrubicina;	troponina T (após o diagnóstico, 1 dia após 3º ciclo e 1 dia após o término do tratamento) + SGL (mesmas de troponina + 4 a 6 meses após a quimio)	ECO (as mesmas de troponina + 4 a 6 meses após a quimio)
Florescu et al. ⁴²	2014	coorte prospectiva	40 pacientes com câncer de mama tratadas com epirrubicina;	2DSTE (incluindo SGL)	ECO

Thavendiranathan et al. ⁴³	2014	revisão sistemática	Pacientes durante e após quimioterapia ; 35 artigos, n=1504	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Baratta et al. ⁴⁴	2013	coorte prospectiva	36 Pacientes em tratamento com ANT, com FE ≥55%; medidas:pré, pós 2, 3, 4 e 6 meses após início do tratamento; comparação dos valores dos marcadores bioquímicos e SGL entre grupos com e sem cardiotoxicidade (determinados pelos valores de FE)	troponina T (TnT), BNP e NT-proBNP	2DSTE (incluindo SGL)
Sawaya et al. ⁴⁵	2012	coorte prospectiva	81 mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama HER 2, tratadas com antraciclinas (baseline até 3m) seguidas de taxanos e trastuzumab (3 a 15 meses), avaliadas a cada 3 meses	ECO	SGL+Troponina T+BNP
Bi et al. ⁴⁶	2009	coorte prospectiva	116 pacientes com câncer de mama tratados com epirrubicina. Grupo A – 38 pacientes receberam 120-340 mg/m ² Grupo B - 42 pacientes receberam ≥ 360 mg/m ² Grupo C - 36 pacientes receberam cirurgia e não quimioterapia	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Jurcut et al. ⁴⁷	2008	coorte prospectiva	16 mulheres idosas com câncer de mama recebendo doxorubicina lisossômica peguilada por 6 ciclos	Doppler ECO	ECO

2DSTE - two-dimensional speckle tracking echocardiography; SGL – Strain Global Longitudinal; ECO – Ecocardiografia; BNP - Peptídeo natriurético cerebral; TMO – Transplante de medula óssea.

A busca manual de registros relacionados ao procedimento em agências de avaliação de tecnologias em saúde não retornou nenhum resultado. No entanto, a American College of Cardiology recomenda que, embora a fração de ejeção de ventrículo esquerdo seja o padrão para identificação de cardiotoxicidade, uma queda de 15% no SGL em relação à medição basal é um marcador precoce de dano, sendo preditivo de disfunção sistólica⁴⁸. Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia, tendo em vista que o SGL tem a capacidade de prever a disfunção do ventrículo esquerdo, essa análise deve ser realizada se disponível para detecção de cardiotoxicidade precoce⁴⁹. No entanto, o tratamento quimioterápico não deve ser interrompido com base apenas na medida de SGL.

A Sociedade Americana de Ecocardiografia e a Sociedade Europeia de Cardiologia de Imagem desenvolveram documento que incorpora a ecocardiografia com strain na gestão do paciente com o potencial de apresentar cardiotoxicidade tanto do tipo 1 como tipo 2. Para aqueles que recebem drogas que possam desencadear a toxicidade de tipo 1, a ecocardiografia com strain é recomendada após o tratamento e seis meses depois. Para aqueles que recebem drogas que possam desencadear a cardiotoxicidade de tipo 2, recomenda-se a realização de ecocardiografia com strain a cada 3 meses durante o tratamento⁵⁰.

3.5.1. Avaliação crítica dos registros selecionados

Os registros selecionados foram submetidos a avaliação crítica, através de ferramentas de qualidade aplicáveis, de acordo com os desenhos desses estudos.

Os estudos observacionais (n=19) foram avaliados de acordo com a ferramenta ROBINS-I, a qual é dividida em sete domínios obrigatórios e o risco de viés global. A maior parte apresentou baixo risco de viés relacionado à seleção dos participantes (n=11), classificação das intervenções (n=18), desvios da intervenção pretendida (n=18) e dados perdidos (n=18); todos os artigos apresentaram baixo risco de viés para confusão, mensuração do desfecho e seleção do resultado reportado.

Muitas das coortes foram retrospectivas, portanto, houve ressalvas ou falta de informações quanto a viés de seleção de participantes, tempo de seguimento e classificação das intervenções; um dos artigos não havia informação suficiente quanto a desvios das intervenções; um artigo houve dados não imputados de um número representativo de pacientes (Tabela 3).

Desta forma, houve 12 estudos com baixo risco de viés global, 6 com risco moderado e 1 com grave risco.

Tabela 3 - Avaliação do risco de viés nos coortes (ROBINS-I).

Estudo	Confusão	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Desvios da intervenção pretendida	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
Arciniegas 2018 ³⁰	😊	😐	😐	😊	😊	😊	😊	😐
Aznar 2018 ³¹	😊	😐	😊	SI	😊	😊	😊	😐
Baratta 2013 ⁴⁴	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Bi 2009 ⁴⁶	😊	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😐
Charbonnel 2017 ³⁴	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Christiansen 2016 ³⁵	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
El-Sherbeny 2018 ²⁹	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Fei 2016 ³⁶	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Florescu 2014 ⁴²	😊	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😐
Gripp 2018 ²⁸	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Jurcut 2008 ⁴⁷	😊	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😐
Kang 2014 ⁴¹	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Moustafa 2016 ³⁸	😊	😞	😊	😊	😐	😊	😊	😞
Paraskevaidis 2017 ³³	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Rhea 2015 ³⁹	😊	😐	😊	😊	😊	😊	😊	😐
Santoro 2017 ³²	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Sawaya 2012 ⁴⁵	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Tan 2015 ⁴⁰	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Yu 2016 ³⁷	😊	SI	😊	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😐 = moderado risco; 😞 = grave risco; 😡 = crítico risco; SI = sem informação.

A revisão sistemática foi avaliada pela ferramenta ROBIS, a qual é dividida em quatro domínios obrigatórios. O primeiro domínio, referente aos critérios de elegibilidade do estudo, apresentou risco incerto por falta de informações no texto. Os outros três domínios apresentaram alto risco de viés: em “identificação e seleção dos estudos”, devido à ausência da estratégia de busca utilizada, restrição para idioma e data; em “coleta de dados e avaliação dos estudos”, devido à ausência de avaliação de qualidade metodológica; em “síntese e achados”, por não haver informações sobre protocolo prévio da revisão sistemática, nem foram exploradas variabilidade entre os estudos primários, avaliação de risco de viés ou robustez dos resultados. Assim, o risco de viés global da revisão foi considerado alto (Tabela 4).

Tabela 4 - Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).

REVISÃO	FASE 2			FASE 3	
	CrITÉRIOS de elegibilidade do estudo	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e achados	Risco de viés na revisão
Thavendiranathan 2014 ⁴³	?	⊖	⊖	⊖	⊖
☺ = baixo risco; ⊖ = alto risco; ? = risco incerto.					

3.5.2. Síntese das evidências científicas

A evidência científica oriunda dos estudos identificados na revisão sistemáticas será discutida a seguir no âmbito de cada questão proposta inicialmente. Os principais resultados dos estudos encontram-se apresentados na Tabela 8.

A medida de *strain* global longitudinal é capaz de detectar cardiotoxicidade em pacientes realizando tratamento contra o câncer de maneira mais precoce em comparação a medidas convencionais de ecocardiografia?

Todos os estudos mostram que medidas de SGL conseguem detectar de maneira mais precoce a ocorrência de cardiotoxicidade em pacientes que fizeram uso de quimioterapia, em especial antraciclinas e trastuzumabe. A maior parte dos estudos avaliou pacientes diagnosticados com câncer de mama e a cardiotoxicidade foi definida como uma redução de ao menos 10% em FE <55%.

No estudo de Gripp (2018)²⁸, em que pacientes com câncer de mama foram tratados com antraciclinas e/ou trastuzumabe, houve cardiotoxicidade em 10% dos pacientes durante o acompanhamento. A diferença na fração de ejeção do ventrículo esquerdo no terceiro mês de tratamento com relação ao baseline não foi diferente entre os grupos que apresentaram ou não cardiotoxicidade ($6,4 \pm 16,2\%$ vs $1,1 \pm 7,2\%$, $p=0,190$), sendo que essa diferença só foi estatisticamente diferente no sexto mês de tratamento ($12 \pm 5,2\%$ vs $0,9 \pm 9,8\%$, $p=0,004$). No entanto, já foi detectada diferença estatisticamente significativa nas medidas de SGL no terceiro mês de tratamento ($4,1 \pm 1,6$ vs $0,8 \pm 1,6$, $p=0,008$), diferença mantida no sexto mês ($3,7 \pm 1,8$ vs $1 \pm 1,6$, $p=0,026$).

No estudo de El-Sherbeny (2018)²⁹, com pacientes com câncer de mama Her-2 positivo, tratados com antraciclinas e trastuzumabe, 18 pacientes (29,5%), 12 pacientes apresentaram a cardiotoxicidade aos 6 meses de tratamento e 6 aos nove meses de tratamento. Foi realizada comparação entre pacientes que apresentaram e aqueles que não apresentaram cardiotoxicidade,

sendo que houve diferença entre esses grupos na fração de ejeção apenas a partir do sexto mês, enquanto a diferença na medida de SGL entre os grupos foi detectada aos 3 meses de tratamento (

Tabela 5). No mesmo estudo, verifica-se que os níveis de N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP). Não sofreram alterações significativas durante o tratamento.

Tabela 5. Alterações de FEVE e SGL

Parâmetro		Cardiomiopatia	Normal	Valor de p
FEVE (%)	Baseline	62.82 ± 2.19	62.19 ± 2.95	0.423
	3 meses	59.65 ± 2.76	61.02 ± 2.89	0.098
	6 meses	45.76 ± 3.72	61.67 ± 3.11	0,001
	9 meses	40.35 ± 2.76	60.95 ± 2.52	0,001
	12 meses	48.24 ± 2.11	60.84 ± 2.22	0,001
SGL (%)	Baseline	-20.07 ± 1.04	-20.44 ± 1.44	0.329
	3 meses	-16.89 ± 0.80	-20.12 ± 1.35	0,001
	6 meses	-14.74 ± 1.05	-19.63 ± 1.25	0,001
	9 meses	-12.29 ± 1.38	-19.48 ± 1.00	0,001
	12 meses	-15.68 ± 1.52	-17.77 ± 8.42	0.303

Arciniegas et al.³⁰ observaram que 20% dos pacientes com câncer de mama apresentaram cardiotoxicidade após tratamento quimioterápico. Comparado ao T0 (baseline), o SGL em T1 e T2 (primeira e segunda ecocardiografia após início do tratamento) foi significativamente reduzido (p< 0,01)

Santoro et al. 2017³² avaliaram que pacientes que receberam tratamento para câncer de mama não apresentaram diferença significativa na fração de ejeção, sendo que apenas a razão entre as curvas E/E' (p=0,006) e o valor de SGL tiveram diferença (p=0,004). O percentual de redução de SGL a partir do baseline foi > 15% em 17 pacientes.

Ainda com relação a pacientes com câncer de mama Her-2 positivo tratados com antraciclinas e trastuzumabe, Fei et al.³⁶ avaliaram 95 mulheres por 17 meses. Do total, 20% desenvolveu

cardiotoxicidade em um período de 8 meses, sendo que tanto alterações no SGL como em parâmetros convencionais de ecocardiografia estavam alterados nesses pacientes. Os autores, no entanto, não avaliaram a capacidade de detecção precoce do SGL. Da mesma forma Tan et al.⁴⁰ verificaram diminuição tanto de FEVE como de SGL e a razão de *strain* após tratamento com antraciclinas e trastuzumabe. Sawaya et al.⁴⁵ avaliaram pacientes com câncer de mama que receberam doxorubicina ou epirrubicina. Alterações no FEVE foram detectadas mais comumente três meses após o final do tratamento e todos aqueles que apresentaram cardiotoxicidade apresentaram também redução de SGL.

Moustafa et al.³⁸ também não verificaram diferença em parâmetros convencionais de ecocardiografia em pacientes com câncer de mama recebendo trastuzumabe. No entanto, o SGL do ventrículo esquerdo diminuiu significativamente entre o baseline e primeira avaliação ($p < 0,005$). Também apresentaram alterações significativas o SGL e razão de *strain* do ventrículo direito. Da mesma forma, Bi et al.⁴⁶ não verificaram diferença em parâmetros convencionais de ecocardiografia em pacientes com câncer de mama recebendo epirrubicina, no entanto, houve uma diminuição no SGL quando comparado ao controle. O mesmo foi observado por Jurcut et al.⁴⁷ em pacientes idosos com câncer de mama tratados com doxorubicina lipossoma peguilada

Florescu et al.⁴² também avaliaram cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama, porém tratados com epirrubicina. Do total de pacientes, 35% desenvolveram cardiotoxicidade. Após o terceiro ciclo de tratamento não houve alteração no FEVE, apenas após o sexto ciclo de tratamento detectou-se diminuição de FEVE naqueles que apresentaram cardiotoxicidade. Diminuição na razão de strain longitudinal foram detectadas desde o terceiro ciclo.

Foram avaliados pacientes com outros tipos de neoplasias. Aznar et al.³¹ estudaram pacientes que foram tratados para leucemia aguda na infância, com no mínimo 10 anos de sobrevida. Todos os pacientes foram tratados com antraciclinas, sendo que parte deles também foram tratados com radioterapia ou terapia com células tronco. Nesse estudo cardiotoxicidade foi definida como redução de FE $\geq 10\%$ com FE $< 53\%$. Após o início do tratamento 5,2% dos pacientes apresentaram FE $\geq 10\%$ com FE $< 53\%$. A redução da FE do ventrículo esquerdo foi significativa ($69,26 \pm 5,9\%$ a $58,8 \pm 6,8\%$; $p = 0,00$). Apenas quatro pacientes com SGL alterado apresentaram redução de FE (Tabela 6). Níveis de troponina se mantiveram estáveis e pacientes que receberam radioterapia ou altas doses de antraciclina ($\geq 250 \text{ mg/m}^2$) apresentaram maior risco de apresentar alterações no SGL (OR 7,6 e 7,19, $p < 0,05$).

Tabela 6. Alterações no FE e fração de encurtamento.

Parâmetro	SGL e FE normais	SGL alterado e FE preservado	Valor de P
Redução de FE (%)	6,7 ± 5,26	15,1 ± 5,53	0,001
Fração de encurtamento	35 ± 4,08	31 ± 3,48	0,042

Paraskevaïdis et al.³³ realizou estudo observacional prospectivo que avaliou 80 pacientes que foram submetidos a transplante de medula óssea, devido a linfoma não-Hodgkin (LNH), leucemia mieloide aguda (LMA) ou leucemia mieloide crônica (LMC). Todos os pacientes receberam quimioterapia antes do recebimento de tratamento de condicionamento e do transplante. A ecocardiografia foi realizada antes do início da quimioterapia condicionamento, antes do transplante e após 1, 3, 6 e 12 meses. Em comparação ao baseline, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuiu após terapia (12 meses) ($p=0,02$). Não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao diâmetro e volume do ventrículo esquerdo.

Em comparação ao baseline, houve redução nos valores de SGL do ventrículo esquerdo em 1, 3, 6 e 12 meses após o transplante; a redução foi de 8%, 14%, 15% e 15%, respectivamente. A razão de SGL também foi reduzida ($P = 0,02$ em 1 mês, $P = 0,001$ em 3 meses, $P = 0,001$ em 6 meses e $P = 0,001$ em 12 meses; alterações a partir do baseline: 8%, 15%, 15%, e 16%, respectivamente, $P = 0,001$). Por fim, houve redução na razão de SGL na diástole precoce em 1, 3, 6 e 12 meses ($P = 0,01$ em 1 mês, $P = 0,001$ em 3 meses, $P = 0,001$ em 6 meses e $P = 0,001$ em 12 meses; redução a partir do baseline: 11%, 21%, 21% e 22%, respectivamente, $P = 0,001$)³³.

Charbonnel et al.³⁴ realizaram estudo de coorte prospectivo de centro único com pacientes diagnosticados com linfoma ou leucemia que necessitaram de tratamento com antraciclina. Os pacientes foram avaliados em quatro momentos: antes do início do tratamento com antraciclina (v1), após atingir uma dose cumulativa de 150mg/m² (v2), ao final do tratamento (v3) e um ano após v1. Do total de 86 pacientes, 7% dos pacientes desenvolveram cardiotoxicidade induzida por antraciclina em 12 meses de acompanhamento. Em v2, o SGL no grupo AIC (que apresentou cardiotoxicidade) foi significativamente menor do que o grupo não-AIC ($p=0,01$). O mesmo foi observado em v3 ($p=0,00014$) (Tabela 7).

Tabela 7. Resultados de parâmetros ecocardiográficos.

	Sem cardiotoxicidade				Com cardiotoxicidade			
	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4
FEVE(%)	66	65	65,5	63	65,5	61,5	54,5	49
	(63; 69)	(62; 68)	(62; 68)	(61; 67)	(63; 66)	(60; 65)	(50; 57,5)	(48; 50)
SGL (%)	-21,2	-21,6	-21,6	-20,7	-19,1	-17,3	-15,9	-17
	(-19,7; -23,1)	(-20; -23,1)	(-20; -23,1)	(-19,4; -21,5)	(-18; -19,8)*	(-16; -18,9)*	(-15; -16,1)*	(-16,1; -17,2)

Christiansen et al.³⁵ avaliaram 191 pacientes sobreviventes de linfoma e leucemia infantil que não apresentavam alterações na fração de ejeção e fração de encurtamento. Ao comparar esses pacientes com grupo controle, os sobreviventes apresentavam média de SGL menor. A média foi de $-19 \pm 2,2\%$ nos sobreviventes e $-21,4 \pm 2\%$ no controle ($p < 0,001$).

Yu et al.³⁷ realizou estudo retrospectiva com 134 pacientes que sobreviveram ao câncer na infância ou adolescência e que haviam sido tratados com antraciclinas. Disfunção sistólica foi detectada em cerca de 6% dos pacientes, no entanto, a prevalência de SGL anormal ($(\leq |16| \%)$) foi de 23% ($p < 0,001$). Em pacientes que fizeram tratamento conjunto com radioterapia, o SGL foi ainda menor (18% vs 19%, $p = 0,003$), porém não houve diferença na FEVE e fração de encurtamento entre aqueles que receberam e não-receberam radioterapia.

Kang et al.⁴¹ avaliaram pacientes com linfoma não Hodgkin tratados com epirrubicina e verificaram que o VEFE permaneceu inalterado durante o tratamento quimioterápico e 19% dos pacientes desenvolveram cardiotoxicidade de 4 a 6 meses após o tratamento. No entanto, em todos os pacientes do estudo o valor de SGL estava significativamente reduzido após o terceiro ciclo de quimioterapia.

No estudo de Baratta et al.⁴⁴, 19,4% dos pacientes apresentaram cardiotoxicidade. Alterações nas medidas de deformação foram detectadas em três e seis meses.

A revisão sistemática de Thavendiranathan et al.⁴³ avaliou 13 estudos observacionais que mostraram que alterações na deformação cardíaca ocorrem antes de alterações de FEVE, inclusive em com doses de antraciclina menores do que se acreditava se cardiotóxico. Assim alterações no SGL entre 9% e 19% são comuns durante ou imediatamente depois o tratamento com antraciclinas.

A medida de *strain* global longitudinal é um preditor de cardiotoxicidade em pacientes realizando tratamento contra o câncer?

Com relação a pacientes com câncer de mama, no estudo de Gripp (2018)²⁸ apenas SGL no terceiro mês foi definido como um preditor de cardiotoxicidade ($p = 0,004$; $HR = 2,77$; $IC\ 95\%: 1,39-5,54$). O mesmo foi observado por El-Sherbeny (2018)²⁹, em que a análise da curva ROC mostrou que os valores de SGL no terceiro mês é preditor da redução $\geq 10\%$ na FE no sexto e nono mês. Assim como Arciniegas et al.³⁰, que verificou que SGL do ventrículo esquerdo foi o principal preditor de cardiotoxicidade (área sob a curva: 0,91; sensibilidade: 100% e especificidade: 73%; $p < 0,001$). Fei et al.³⁶ verificaram que SGL medido no momento de diagnóstico de cardiotoxicidade também é um preditor de reversibilidade da cardiotoxicidade ($HR\ 0,38$, $IC\ 95\% 0,18-0,74$, $p = 0,004$).

Ao contrário da medida de FEVE, SGL ao final do tratamento de câncer de mama com doxorrubicina ou epirrubicina foi preditor de desenvolvimento tardio de cardiotoxicidade⁴⁵.

Em pacientes que sobreviveram à leucemia ou linfoma e que foram tratados com antraciclinas, a diminuição na deformação longitudinal do miocárdio foi correlacionada com menores valores de funcionamento sistólico do ventrículo esquerdo, como a fração de encurtamento ($r = 0,58$; $R^2 = 0,41$), como descrito por Aznar et al.³¹.

Em pacientes com linfoma ou leucemia, entre todos os marcadores de deformação cardíaca, o SGL do ventrículo esquerdo em 1 mês teve o melhor valor preditivo de anormalidade na fração de ejeção ao final do tratamento (área sob a curva 0,86; $IC\ 95\%, 0,76-0,86$)³³. Outro estudo que abordou pacientes com essa mesma condição, mostrou que valores de SGL na primeira e segunda realização de avaliação foram fatores preditores de cardiotoxicidade, sendo que o valor em na segunda visita foi o preditor mais forte de redução na FEVE em um ano (área sob a curva de 0,82)³⁴.

Em pacientes com linfoma não Hodgkin tratados com epirrubicina, a porcentagem de diminuição do SGL foi preditor de cardiotoxicidade⁴¹. Em pacientes com câncer de mama tratados

com mesma quimioterapia, a diminuição no strain longitudinal no terceiro ciclo de tratamento foi o preditor mais forte de cardiotoxicidade ($r = 0,73$, $r^2 = 0,54$, $P < 0,0001$)⁴².

Segundo a revisão sistemática de Thavendiranathan et al.⁴³, uma diminuição precoce entre 10% e 15% no SGL é preditor de subsequente cardiotoxicidade, sendo que o intervalo de confiança varia de 8,3% a 14,6%.

Qual a acurácia da medida de *strain* global longitudinal na detecção de cardiotoxicidade em pacientes realizando tratamento contra o câncer?

Com relação a pacientes com câncer de mama, no estudo de Gripp (2018)²⁸ uma curva ROC foi construída para definição de um valor limite de SGL do ventrículo esquerdo no terceiro mês que prediz cardiotoxicidade no sexto mês, nesse sentido, o valor de -16,6 teve sensibilidade de 80% e especificidade de 95%. Uma outra curva ROC foi construída para o valor de redução percentual de SGL capaz de prever cardiotoxicidade, nesse sentido, o valor de -14% teve sensibilidade de 80% e especificidade de 99%.

No estudo de El-Sherbeny (2018)²⁹ o valor de -18% apresentou sensibilidade de 92,5% e especificidade de 83%. O valor preditivo positivo foi de 95%, valor preditivo negativo de 80% e acurácia de 90%.

Ao final do tratamento de câncer de mama com doxorrubicina ou epirrubicina, uma diminuição >19% no SGL teve sensibilidade de 75% e valor preditivo de 53% para predição de desenvolvimento tardio de cardiotoxicidade⁴⁵.

Em pacientes com linfoma ou leucemia, utilizando um valor limite de alteração de SGL de -18,4%, a sensibilidade foi de 84,6% e a especificidade de 71,9% para a detecção de FE anormal³³. Nesses pacientes, outro estudo mostrou que, utilizando um limiar de -17,45% para SGL, a sensibilidade e especificidade para detectar cardiotoxicidade foi de 67% (IC 95% 33–100) e 97% (IC 95% 94–100), respectivamente³⁴.

Em pacientes com linfoma não Hodgkin tratados com epirrubicina, uma diminuição de 15,9% de SGL apresentou sensibilidade de 86%, especificidade de 75% e área sob a curva de 0,815 para

detecção de pacientes com cardiotoxicidade⁴¹. Em pacientes com câncer de mama tratados com epirrubicina uma redução de SGL > 9% após terceiro ciclo como preditor de redução da FE após o sexto ciclo tem sensibilidade de 84%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 83% e valor preditivo negativo de 76%⁴².

Para detecção de disfunção sistólica em seis meses, redução no SGL de $\geq 15\%$ em três meses teve sensibilidade de 86% e especificidade de 86%⁴⁴.

A medida de *strain* global longitudinal é um preditor de mortalidade em pacientes realizando tratamento contra o câncer?

O único estudo que avaliou a relação entre parâmetros ecocardiográficos e a mortalidade de pacientes recebendo tratamento quimioterápico foi o de Rhea et al.³⁹. Nesse estudo, pacientes com diversos tipos de câncer foram acompanhados por período de $21,6 \pm 13,9$ meses e se verifica que dentre os parâmetros ecocardiográficos, apenas SGL é um preditor de mortalidade. Dos pacientes com SGL anormal (< 18), 48% morreram no período de 12 meses, em comparação a 24% daqueles com SGL normal.

Tabela 8. Principais resultados dos estudos incluídos

Autores	P	I	C	O	Resultados
Gripp et al.2018 ²⁸	49 Câncer de mama	2DSTE	ECO	Detecção precoce de cardiotoxicidade	<p>Avaliação antes do tratamento e no 3º, 6º, 9º e 12º mês.</p> <p>Cardiotoxicidade em 10% dos pacientes, aos 3 (n = 2) e 6 (n = 3) meses.</p> <p><i>Strain</i> foi associado de forma independente ao evento (p = 0,004; HR = 2,77; IC95%: 1,39-5,54)</p> <p>ASC = 0,95 (cutt-off -16,6); SENS – 80% e ESP – 95% (6o mês)</p> <p>Redução de 14%; ASC = 0,97; SENS – 100% e ESP – 93% - 3º mês.</p> <p>29,5% - Cardiotoxicidade em 6 e 9 meses (diminuição LVEF ≥ 10%)</p> <p>Diminuição de SGL (62,8 ± 2,1 para 45 ± 3,7%) em 6 meses, e depois para 40,3 ± 2,1% em 9 meses</p>
El-Sherbeny et al. 2018 ²⁹	61 Câncer de mama	2DSTE NT-pro BNP	ECO	Predição redução de LVEF	<p>Diferença de SGL entre os que tiveram ou não cardiotoxicidade (61,6 ± 3,1 e 45,7 ± 3,7%), p = 0,001</p> <p>Diminuição significativa de SGL em 3 meses – principal preditor de cardiotoxicidade</p> <p>Diminuição de – 20,07 ± 1,04% para – 18,8 ± 0,8% em 3 meses</p> <p>AUC – 0,98; cutt-off -18%; SENS – 92,5%; ESP – 83%</p> <p>VPP – 95%; VPN – 80% e acurácia - 90%</p> <p>Níveis de BNP não são preditores de cardiotoxicidade</p> <p>- 20% - Diminuição de 10%do LVEF. 46% desenvolveram no T1 e 54% no T2</p> <p>- SGL significativamente diminuído em T1 e T2 (p<0,01)</p>
Arciniegas et al. 2018 ³⁰	66 Câncer de mama	2DSTE	ECO	Detecção precoce de cardiotoxicidade	<p>- SGL do ventrículo esquerdo foi o principal preditores de cardiotoxicidade - AUC- 0,91; SENS – 100%; ESP – 73%, p<0,0001</p> <p>- SGL do ventrículo direito em T1 também foi preditor de cardiotoxicidade – AUC – 0,85; SENS – 91%; ESP – 83%, p = 0,003.</p>
Aznar et al. 2018 ³¹	57 leucemia aguda na infância	2DSTE	ECO	Detecção de alterações no VE pré e pós tratamento com ANT	<p>45/57 Pacientes com FE e SGL normais tiveram redução de 6,7% (±5.26) na FE pós tratamento vs. 8/57 Pacientes com FE normal e redução de SGL tiveram redução de 15,2% (±5.53) na FE (p=0.001); FE modo-M: 63.9 (±5.08) vs 59.2 (±2.52) p= 0.012 entre os grupos ; FE método Simpson 60.9 (±5.91) vs 57 (±3.28) p= 0.050 entre os grupos; Correlação de SGL com método Simpson (r = 0,82; R2 = 0,68) e modo M (r = 0,54; R2 = 0,34)</p>
Santoro et al. 2017 ³²	100 Câncer de mama	2DSTE	ECO 2D+ ECO 3D+ 3DSTE	Detecção de alterações no VE	<p>FE (%) Baseline 62.6 ± 3.9 vs pós tto 61.8 ± 4.3 p=0.111; SGL -Baseline 22.2 ± 2.3 vs pós tto -20.1 ± 6.6 p=0.004</p>
Paraskevaidis et al. 2017 ³³	80 TMO	2DSTE	ECO	Detecção de alterações no VE	<p>FEVE (%)baseline: 59,2 ± 4,21; 1º mês: 58,6 ± 4,2; 3º mês 57,3 ± 4,5; 6º mês 56,7 ± 4,4; 12º mês: 56,3 ± 4,2; p= .02 (após os 12 meses)</p> <p>SGL VE baseline -20 ± 2,2; 1º mês: -18,4 ± 2,1; 3º mês: -17,3 ± 2,2; 6º mês: -17,1 ± 2,1; 12º mês: -17,1 ± 2,2, p= 0,001 (diferenças significantes entre cada uma das</p>

Charbonnel et al.2017 ³⁴	86 linfoma/leucemia	2DSTE	ECO	Detecção de Cardiotoxicidade associada ao tratamento com ANT	medidas e o baseline) SGL VD baseline: $-22,3 \pm 2,6$; 1º mês: $-20,5 \pm 2,6$ 3º mês: $-20,2 \pm 2,4$ 6º mês: $-20,1 \pm 2,4$; 12º mês: $-20,1 \pm 2,3$, $p = 0,02$ (diferenças significantes entre cada uma das medidas e o baseline) 6/86 desenvolveram cardiotoxicidade (redução de 10% ou mais de FEVE, cujo valor está <53%, em V4); houve redução significativa do SGL em V1/V2/V3 entre pacientes com e sem cardiotoxicidade; ASC para discriminar cardiotoxicidade: SGL em V1 = 0,76 (IC 95%: 0,58–0,88); SGL em V2 = 0,82 (IC 95%: 0,52–0,997) ; FEVE em V2 = 0,70 (IC 95%: 0,51–0,85); Melhores limites para detectar cardiotoxicidade: SGL em V1 = $-19,95$ Sens 0,83 [0,50; 1,00] Esp 0,73 [0,63; 0,81]; SGL em V2 = $-17,45$ Sens 0,67 [0,33; 1,00] Esp 0,97 [0,94; 1,00]; LVEF em V2 = 66,50 Sens 1,00 [1,00; 1,00] Esp. 0,40 [0,29; 0,50]
Christiansen et al.2016 ³⁵	231 linfoma infantil ou leucemia linfoblástica aguda 180 saudáveis	2DSTE	ECO	Detecção de alterações no VE	FEVE entre grupos com SGL Normal vs SGL diminuída: 58 ± 5 vs. 54 ± 5 $p < 0,001$
Fei et al. 2016 ³⁶	95 Câncer de mama	2DSTE	ECO	Identificação de parâmetros associados à recuperação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo	20% dos pacientes desenvolveram cardiotoxicidade. Desses, 68% tiveram fração de ejeção recuperada. SGL foi associado à essa recuperação ($P = 0,004$). A SGL no momento do diagnóstico por cardiotoxicidade está associada à recuperação subsequente.
Yu et al. ³⁷	134 Tratados com antraciclina	2DSTE	ECO	Detecção da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo	Prevalência de disfunção sistólica: Fração de encurtamento < 27% - 5,2% Fração de ejeção < 55% - 6% SGL ≤ 16% - 23,1% Medida anormal de SGL em 18% dos pacientes, apesar da FEVE normal SGL foi pior (18% vs 19%, $p = 0,003$) e prevalência de SGL anormal foi maior (36,5% vs 14,6%, $p = 0,004$) em pacientes submetidos à radioterapia

Moustafa et al. ³⁸	50 Câncer de mama	2DSTE	ECO	Avaliação disfunção do ventrículo esquerdo e direito subclínica precoce, bem como disfunção atrial	Não houve alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e medidas do ventrículo direito. SGL diminuiu significativamente (-24.53 ± 6.03 vs. -21.28 ± 5.11 vs. -21.84 ± 5.15 , baseline vs. primeiro e segundo follow-ups, $P = 0.01$). SGL reduzido em 1.19 no início do acompanhamento ($P < 0,05$).
Rhea et al. ³⁹	120 Pacientes com câncer	2DSTE	ECO	Avaliar relação de SGL com mortalidade	SGL associado à mortalidade: $p=0,012$, HR 0,89 [0,81-0,97] 48% dos pacientes que apresentam SGL anormal morreram em 12 meses, em comparação a 24% naqueles que apresentavam SGL normal
Tan et al. 2015 ⁴⁰	29 Câncer de mama	2DSTE	ECO	Avaliação das tendências temporais do tamanho e função do ventrículo esquerdo	Volume do ventrículo esquerdo aumentou ao final do tratamento Ejeção de fração, <i>strain</i> e razão de <i>strain</i> diminuíram ao final do tratamento (de 64 ± 6 para $59 \pm 8\%$, de $-20,0 \pm 2,5\%$ a $-17,6 \pm 2,6\%$, e de $-1,26 \pm 0,23$ a $-1,13 \pm 0,16$ s ⁻¹ , respectivamente; $P < 0,05$)
Kang et al. 2014 ⁴¹	75 linfoma não-Hodgkin	troponina T + SGL	ECO	Deteção de cardiotoxicidade	LVEF (%) baseline: 65.04 ± 3.75 ; 3º ciclo: 64.29 ± 3.80 ; 6-8º ciclo: 62.72 ± 9.28 ; após 4-6 meses 60.76 ± 4.89 (único valor $p > 0,05$ em relação ao baseline); SGL (%) baseline: -18.48 ± 1.72 ; 3º ciclo: -16.45 ± 1.90 ($p > 0,01$ comparado ao baseline); 6-8 ciclo: -15.96 ± 1.61 ($p > 0,01$ comparado ao baseline); após 4-6 meses de tratamento; -15.56 ± 2.03 ($p > 0,01$ comparado ao baseline) Diminuição de 15,9% de SGL: SENS 86%, ESP 75% e ASC: 0,815-deteção de pacientes com cardiotoxicidade

Florescu et al. 2014 ⁴²	40 câncer de mama	2DSTE	ECO	Alteração de SGL em pacientes com e sem cardiotoxicidade. após terceiro e sexto ciclos	FE entre grupos: baseline=61±3 vs 59±4 (p=0,19); ciclo 3 = 60±4 vs 59±4 (p=0,25); ciclo 6 = 51±2 vs 57±6 (p=0,016 entre grupos; p≤0,05 entre baseline e 6º ciclo no grupo com cardiotoxicidade); SGL entre grupos: baseline=-23,8±1,9 vs -22,4±1,5 (p=0,42); ciclo 3 = -19±2,1 (p≤0,01 comparado ao baseline) vs -20,4±3 (p≤0,01 comparado ao baseline; p=0,048 entre os grupos) ; ciclo 6 = -19,1±2 (p≤0,01 comparado ao baseline) vs -21,3±2,1 (p≤0,01 comparado ao baseline; p=0,024 entre os grupos); Redução de SGL > 9% após terceiro ciclo como preditor de redução da FE após o sexto ciclo = sensibilidade: 84% especificidade: 80% VPP: 83% VPN: 76% AUC 0,85 (0,73–0,97) p=0,0001
Thavendiranathan et al. 2014 ⁴³	Pacientes durante e após quimioterapia; 35 artigos, n=1504	2DSTE	ECO	(1) detecção de alterações miocárdicas precoces, (2) predição de cardiotoxicidade subsequente e (3) detecção de consequências tardias da terapia (> 1 ano pós-tratamento).	Mudanças na deformação miocárdica ocorrem mais precocemente do que uma mudança na FEVE; Na ausência de uma redução na FEVE, a redução do SGL entre 9-19% é comum durante ou imediatamente após a terapia com antraciclinas; Uma queda precoce no SGL entre 10 e 15% prediz cardiotoxicidade subsequente (incluindo tanto disfunção VE assintomática quanto sintomática); O intervalo de confiança de 95% para o ponto de corte ótimo de SGL se estende de 8,3% a 14,6%. Níveis absolutos de SGL> -19% e -20,5% precocemente durante o tratamento foram associados a cardiotoxicidade.
Baratta et al. 2013 ⁴⁴	36 antraciclinas	troponina T (TnT), BNP e NT-proBNP	2DSTE	Deteção de alterações no VE pré e pós tratamento com ANT	Para a detecção de disfunção sistólica em 6 meses, um ponto de corte de NT-proBNP no 4º mês de 97 pg / ml apresentou sensibilidade de 85% e especificidade de 86% (AUC 0,95; IC 0,88-1,03) <i>likelihood ratio</i> positivo 6,2 e negativo 0,17); um ponto de corte do BNP no 4º mês de 31 pg / ml teve uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 79% (AUC 0,83, IC 0,64-1,01, <i>likelihood ratio</i> positivo 4,1 e negativo 0,18). Para a detecção de disfunção sistólica no 6º mês, um ponto de corte de redução do SGL ≥ 15% no 3º mês teve uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 86% (<i>likelihood</i> positivo 6,21 e 0 negativo, 17), um corte da redução da SGL ≥ 10% no 4º mês teve uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 69% (<i>likelihood ratio</i> positivo 2,76 e negativo de 0,21) e a combinação de ambos no 4º mês teve uma sensibilidade de 71% e uma especificidade de 97% (<i>likelihood ratio</i> positivo 21 e 0,3 negativo).

Sawaya et al. 2012 ⁴⁵	81 câncer de mama HER 2	ECO	SGL+Troponin a T+BNP	Detecção de cardiotoxicidade	Alteração de FEVE não conseguiu prever cardiotoxicidade tardia; SGL <19% no como preditor de cardiotoxicidade = Sens 74% (0,51–0,90) espec 73% (0,59–0,84), VPP 53% e VPN 87% ; troponina> 30pg/ml como preditor de cardiotoxicidade = Sens 48% (0,27–0,69) Espec 73% (0,59–0,84), VPP 44% e VPN 77% ; SGL <19% + troponina> 30pg/ml como preditor de cardiotoxicidade = Sens 35% (0,16–0,57) Espec 93% (0,82–0,98), VPP 67% e VPN 77%; SGL <19% OU troponina> 30pg/ml como preditor de cardiotoxicidade = Sens 87% (0,66–0,97), Espec 53% (0,39–0,66), VPP 43% e VPN 91%
Bi et al. ⁴⁶	116 Câncer de mama Grupo A: 120-340 mg/m ² Grupo B: ≥ 360 mg/m ² Grupo C: cirurgia	2DSTE	ECO	Analisar função sistólica do ventrículo esquerdo	Não houve diferença entre os grupos em relação às medidas convencionais de ecocardiografia (diâmetro do ventrículo esquerdo, espessura, fração de ejeção, fração e encurtamento) (P>0.05). 2DSTE revelou SGL reduzido no grupo A em alguns segmentos (P<0.05). SGL no grupo B estava diminuído estava reduzido em comparação ao grupo C (P<0.05), mas estava reduzido em apenas alguns segmentos em relação ao grupo A (P<0.05).
Jurcut et al. ⁴⁷	16 Câncer de mama	Doppler ECO	ECO	Detecção de anormalidades nas funções cardíacas	Dimensões do ventrículo esquerdo, fração de ejeção e velocidade miocárdica não se alteraram com tratamento Redução significativa no SGL, radial e razão de strain (longitudinal: -18,8% ± 2.8% vs -22.7% ± 2.8%, P < 0,001 vs baseline e P < 0,001 vs 3 ciclos; radial: 32.3% ± 8.1% vs 50.1% ± 11.6%, P < 0,001 vs baseline)

ASC – Área sob a curva; ESP – Especificidade; SENS – Sensibilidade; 2DSTE - two-dimensional speckle tracking echocardiography; SGL – Strain Global Longitudinal; ECO – Ecocardiografia; BNP - Peptídeo natriurético cerebral; FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo.

4. Recomendações

Visto que vem ocorrendo um grande aumento na eficácia de medicamentos quimioterápicos contra para o tratamento contra o câncer, observa-se um aumento na sobrevida e expectativa de vida desses pacientes. Nesse cenário, há uma grande necessidade de parâmetros precisos e reprodutíveis, capazes de detectar a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) precocemente e subclínica e, portanto, capazes de identificar pacientes com risco de progressão rápida para insuficiência cardíaca irreversível, que podem se beneficiar de medidas terapêuticas precoces.

Existe um extenso e robusto corpo de evidência científicas que mostram que a medida de *Strain* Global Longitudinal é capaz de detectar precocemente a disfunção miocárdica em pacientes em tratamento com quimioterápicos. A medida de SGL em três meses se mostrou um dos preditores tanto de alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo como de cardiotoxicidade, apresentando alta acurácia para tais desfechos.

Com base nos dados apresentados nesse dossiê, recomenda-se a incorporação do procedimento de medida do *Strain* Global Longitudinal para acompanhamento de pacientes que estejam recebendo tratamento quimioterápico que possa ser cardiotóxico.

5 REFERÊNCIAS

1. Almeida AG. Cardiotoxicidade subclínica em oncologia: o impacto da detecção precoce. *Revista Portuguesa de Cardiologia* [Internet]. 2017 Jan;36(1):17–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0870255116302906>
2. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica* [Internet]. 2013 Mar;8(1):59–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023601>
3. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2010 Jan 6;102(1):14–25. Available from: <http://academic.oup.com/jnci/article/102/1/14/900309>
4. S. Gillespie H, J. McGann C, D. Wilson B. Noninvasive Diagnosis of Chemotherapy Related Cardiotoxicity. *Current Cardiology Reviews* [Internet]. 2012 Feb 14;7(4):234–44. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-403X&volume=7&issue=4&spage=234>
5. Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular Basis of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity and Its Prevention. *Molecular Genetics and Metabolism* [Internet]. 2000 Sep;71(1–2):436–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719200930439>
6. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, Schlattner U. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: The critical role of cellular energetics. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* [Internet]. 2006 Sep;41(3):389–405. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022282806006201>
7. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-Induced Clinical Heart Failure in a Cohort of 607 Children: Long-Term Follow-Up Study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2018 Nov 15];19(1):191–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134212>
8. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*

- [Internet]. 1979 Nov [cited 2018 Nov 15];91(5):710–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/496103>
9. Reinbolt RE, Patel R, Pan X, Timmers CD, Pilarski R, Shapiro CL, et al. Risk factors for anthracycline-associated cardiotoxicity. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2016 May 12;24(5):2173–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-015-3008-y>
 10. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia-Saenz JA, et al. Minimizing Cardiotoxicity While Optimizing Treatment Efficacy with Trastuzumab: Review and Expert Recommendations. *The Oncologist* [Internet]. 2009 Jan 15;14(1):1–11. Available from:
<http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2008-0137>
 11. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2017 Mar 10;35(8):893–911. Available from:
<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.70.5400>
 12. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtneess B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: Prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *Journal of Nuclear Cardiology* [Internet]. 2003 Mar [cited 2018 Nov 13];10(2):132–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673177>
 13. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D’Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *The American journal of medicine* [Internet]. 1987 Jun [cited 2018 Nov 13];82(6):1109–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3605130>
 14. Kalil Filho R, Hajjar L, Bacal F, Hoff P, Diz M del P, Galas F. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2011 [cited 2018 Nov 15];96(2):01-52. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000700001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 15. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical Markers for Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *American Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 2008 Nov 1;130(5):688–95. Available from:

<https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1309/AJCPB66LRIIVMQDR>

16. Bi X, Deng Y, Zeng F, Zhu Y, Wu Y, Zhao C, et al. Evaluation of epirubicin-induced cardiotoxicity by two-dimensional strain echocardiography in breast cancer patients. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]* [Internet]. 2009 Jun 10 [cited 2018 Nov 15];29(3):391–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19513629>
17. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 2011 May;107(9):1375–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000291491100141X>
18. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian heart journal* [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 15];65(1):117–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438628>
19. Tee M, Noble JA, Bluemke DA. Imaging techniques for cardiac strain and deformation: comparison of echocardiography, cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* [Internet]. 2013 Feb 10;11(2):221–31. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erc.12.182>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
21. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
22. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
23. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
24. Hane PJ. Newsbreaks: Elsevier announces Scopus service. *Inf Today* 2004. 2017.

25. Sterne J, Hernan M, Reeves B, Savovic J, Berkman N, Viswanathan M, et al. Robins-i: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ*. 2016;355(October):1–53.
26. Khan GSC, Stein AT. Adaptação transcultural do instrumento Appraisal of Guidelines for Research - Evaluation II (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas. *Cadernos de Saúde Pública*. 2014 May;30(5):1111–4.
27. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016 Jan;69:225–34.
28. Gripp E de A, Oliveira GE de, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS de. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 Nov 15];110(2):140–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29561992>
29. El-Sherbeny WS, Sabry NM, Sharbay RM. Prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Journal of Echocardiography* [Internet]. 2018 Aug 11 [cited 2018 Nov 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30099714>
30. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, Cha SS, Pellikka PA, Ye Z, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Dec 25 [cited 2018 Nov 15];18(1):1037. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30359235>
31. Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Jimenez Montanes L, Calvo Escribano MAC, Labarta Aizpun JI, Samper Villagrasa P. Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2018 Sep;34(9):1373–81.
32. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2017 May;18(8):930–6.
33. Paraskevaïdis IA, Makavos G, Tsirigotis P, Psarogiannakopoulos P, Parissis J, Gkirkas K, et al. Deformation Analysis of Myocardial Layers Detects Early Cardiac Dysfunction

- after Chemotherapy in Bone Marrow Transplantation Patients: A Continuous and Additive Cardiotoxicity Process. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2017 Nov;30(11):1091–102.
34. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2017 Apr;18(4):392–401.
 35. Christiansen JR, Massey R, Dalen H, Kannelopoulos A, Hamre H, Fossa SD, et al. Utility of Global Longitudinal Strain by Echocardiography to Detect Left Ventricular Dysfunction in Long-Term Adult Survivors of Childhood Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia. *The American journal of cardiology*. 2016 Aug;118(3):446–52.
 36. Fei H-W, Ali MT, Tan TC, Cheng K-H, Salama L, Hua L, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 + Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2016 Apr;33(4):519–26.
 37. Yu AF, Raikhelkar J, Zabor EC, Tonorezos ES, Moskowitz CS, Adsuar R, et al. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Detects Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction among Adult Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer. *BioMed research international*. 2016;2016:9363951.
 38. Moustafa S, Murphy K, Nelluri BK, Northfelt D, Shah P, Lee H, et al. Temporal Trends of Cardiac Chambers Function with Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor II-Positive Breast Cancer Patients. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2016 Mar;33(3):406–15.
 39. Rhea IB, Uppuluri S, Sawada S, Schneider BP, Feigenbaum H. Incremental prognostic value of echocardiographic strain and its association with mortality in cancer patients. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2015 Jun;28(6):667–73.
 40. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, et al. Time Trends of Left Ventricular Ejection Fraction and Myocardial Deformation Indices in a Cohort of Women with Breast Cancer Treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab.

- Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2015 May;28(5):509–14.
41. Kang Y, Xu X, Cheng L, Li L, Sun M, Chen H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicine-based chemotherapy. *European journal of heart failure*. 2014 Mar;16(3):300–8.
 42. Florescu M, Magda LS, Enescu OA, Jinga D, Vinereanu D. Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2014 Jan;27(1):83–92.
 43. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jul;63(25 Pt A):2751–68.
 44. Baratta S, Damiano MA, Marchese ML, Trucco JJ, Rizzo MM, Bernok F, et al. Serum markers, conventional Doppler echocardiography and two-dimensional systolic strain in the diagnosis of chemotherapy-induced myocardial toxicity . *Revista Argentina de Cardiologia* [Internet]. 2013;81(2):151–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84878821848&doi=10.7775%2Frac.v81.i2.2300&partnerID=40&md5=f51dc835ffe1401077d95ddc3b92cda0>
 45. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012 Sep;5(5):596–603.
 46. Bi X-J, Deng Y-B, Zeng F-J, Zhu Y, Wu Y-H, Zhao C-Y, et al. Evaluation of left ventricular regional systolic function in breast cancer patients after Epirubicin chemotherapy with two-dimensional strain echocardiography. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* [Internet]. 2009;25(8):1415–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-78650624574&partnerID=40&md5=747fc633b15c698f84c47b3b225565bc>
 47. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D’hooge J, De Backer J, Denys H, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant

- therapy in elderly patients with breast cancer. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2008 Dec;21(12):1283–9.
48. American College of Cardiology. Anthracycline Cardiotoxicity: An Update [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 15]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2017/12/21/14/55/anthracycline-cardiotoxicity-an-update>
 49. Sociedade Europeia de Cardiologia. Chemotherapy-induced dysfunction. Vol. 14, N° 40. 2017.
 50. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Nov 15];27(9):911–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172399>
 51. Marcolino MS, Boersma E, Clementino NCD, Nunes M do CP, Barbosa MM, Silva MHCR, et al. The duration of the use of imatinib mesylate is only weakly related to elevated BNP levels in chronic myeloid leukaemia patients. *Hematological oncology*. 2011 Sep;29(3):124–30.
 52. Khouri MG, Hornsby WE, Risum N, Velazquez EJ, Thomas S, Lane A, et al. Utility of 3-dimensional echocardiography, global longitudinal strain, and exercise stress echocardiography to detect cardiac dysfunction in breast cancer patients treated with doxorubicin-containing adjuvant therapy. *Breast cancer research and treatment*. 2014 Feb;143(3):531–9.
 53. Bulten BF, Verberne HJ, Bellersen L, Oyen WJG, Sabate-Llobera A, Mavinkurve-Groothuis AMC, et al. Relationship of promising methods in the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2015 Nov;76(5):957–67.
 54. Mornos C, Manolis AJ, Cozma D, Kouremenos N, Zacharopoulou I, Ionac A, et al. The value of left ventricular global longitudinal strain assessed by three-dimensional strain imaging in the early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Hellenic Journal of Cardiology* [Internet]. 2014;55(3):235–44. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84901500938&partnerID=40&md5=15fd2c699c526902612781b28786ebd0>

55. King A, Thambyrajah J, Leng E, Stewart MJ. Global longitudinal strain: A useful everyday measurement? *Echo Research and Practice* [Internet]. 2016;3(3):85–93. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85023753874&doi=10.1530%2FERP-16-0022&partnerID=40&md5=081a0df1063e5f4b8d82cb40e656d16f>
56. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Jan;61(1):77–84.
57. Poulsen SH, Sogaard P, Nielsen-Kudsk JE, Egeblad H. Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007 Jul;20(7):877–84.
58. Korzeniowska K, Jankowski J, Cieslewicz A, Jablecka A. Current approach for detection of sub-clinical left ventricular dysfunction associated with chemotherapy. *Pharmacological reports : PR*. 2015 Dec;67(6):1098–102.
59. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2013 Jun;20(3):443–64.
60. Monsuez J-J. Detection and prevention of cardiac complications of cancer chemotherapy. *Archives of cardiovascular diseases*. 2012 Nov;105(11):593–604.
61. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010 May;96(9):701–7.
62. Miyoshi T, Tanaka H, Kaneko A, Tatsumi K, Matsumoto K, Minami H, et al. Left ventricular endocardial dysfunction in patients with preserved ejection fraction after receiving anthracycline. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2014 Aug;31(7):848–57.
63. Cui H, Li G, Zhang Y, Huang D. Speckle tracking imaging in evaluation of effect of Epirubicin on left ventricular myocardial strain in breast cancer patients. *Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy* [Internet]. 2016;13(12):753–6. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

85012073964&doi=10.13929%2Fj.1672-
8475.2016.12.010&partnerID=40&md5=14bf88ea82b399942b5f7c0ed297abc1

64. Shi H, Shu X, Zhang F, Jin W, Wang F, Cui J, et al. Longitudinal two dimensional strain rate imaging is superior to tissue doppler imaging in predicting echocardiographic response in cardiac resynchronization therapy. *Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology* [Internet]. 2008;10(3–4):123–30. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-77953852663&partnerID=40&md5=5cefc6c05a8ca3c08f2a5cad6dac46e9>
65. Shen Y-H, Gao Y-H, He S, Yang Y, Li X, Zhang Y-S. Two-dimensional strain echocardiography in evaluation of left ventricular twist with normal ventricular wall motion. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* [Internet]. 2009;25(7):1186–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-68849128882&partnerID=40&md5=eea7c39f0e5a41ca0f45ea7956d8309e>
66. Chen A, Zheng Z-L, Zhang S-G. Quantitative observation of left ventricular longitudinal strain rate before and after PTCA and coronary artery stent implantation. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* [Internet]. 2010;26(6):1061–4. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84860643343&partnerID=40&md5=f1d75067cff0e4f4ec8ec485b0ee3dcb>
67. Chen L-B, Xu Y-F, Cao Y, Chen W-Y, Yin F-Y. Definition of severe coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease with two-dimensional global longitudinal strain. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* [Internet]. 2010;26(4):662–5. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84860611908&partnerID=40&md5=0e44a6b4c95f3f12887e54ae7c520c7e>
68. Chrzanowski Ł, Lipiec P, Krzemińska-Pakuła M, Wejner-Mik P, Jasińska A, Drozd J, et al. Echocardiographic left ventricular strain imaging by tissue Doppler and speckle tracking . *Polski Przegląd Kardiologiczny* [Internet]. 2007;9(3):195–202. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-34447642179&partnerID=40&md5=4c4da3a33753eb5f5002bf99a30a6774>

APÊNDICES

Apêndice I – Busca de recomendações de agências de ATS.

Agência de ATS	Termos pesquisados	Documentos encontrados	Documentos selecionados
CADTH	“global longitudinal strain”	4	0
	“longitudinal strain”	9	
	“strain echocardiography”	1	
	“speckle tracking”	0	
IQWIG	“global longitudinal strain”	96	0
	“longitudinal strain”	8	
	“strain echocardiography”	5	
	“speckle tracking”	3	
NICE	“global longitudinal strain”	0	0
	“longitudinal strain”	0	
	“strain echocardiography”	0	
	“speckle tracking”	0	
PBAC	“global longitudinal strain”	0	0
	“longitudinal strain”	0	
	“strain echocardiography”	0	
	“speckle tracking”	0	
SBU	“global longitudinal strain”	0	0
	“longitudinal strain”	0	
	“strain echocardiography”	0	
	“speckle tracking”	0	
SIGN	“global longitudinal strain”	2	0
	“longitudinal strain”	2	
	“strain echocardiography”	1	
	“speckle tracking”	0	
SMC	“global longitudinal strain”	0	0
	“longitudinal strain”	0	
	“strain echocardiography”	0	
	“speckle tracking”	0	

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **IQWiG** – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; **NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SBU** – Swedish Council on Health Technology Assessment; **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; **SMC** – Scottish Medicine Consortium.

Apêndice II – Busca de recomendações de agências de ATS.

PUBMED

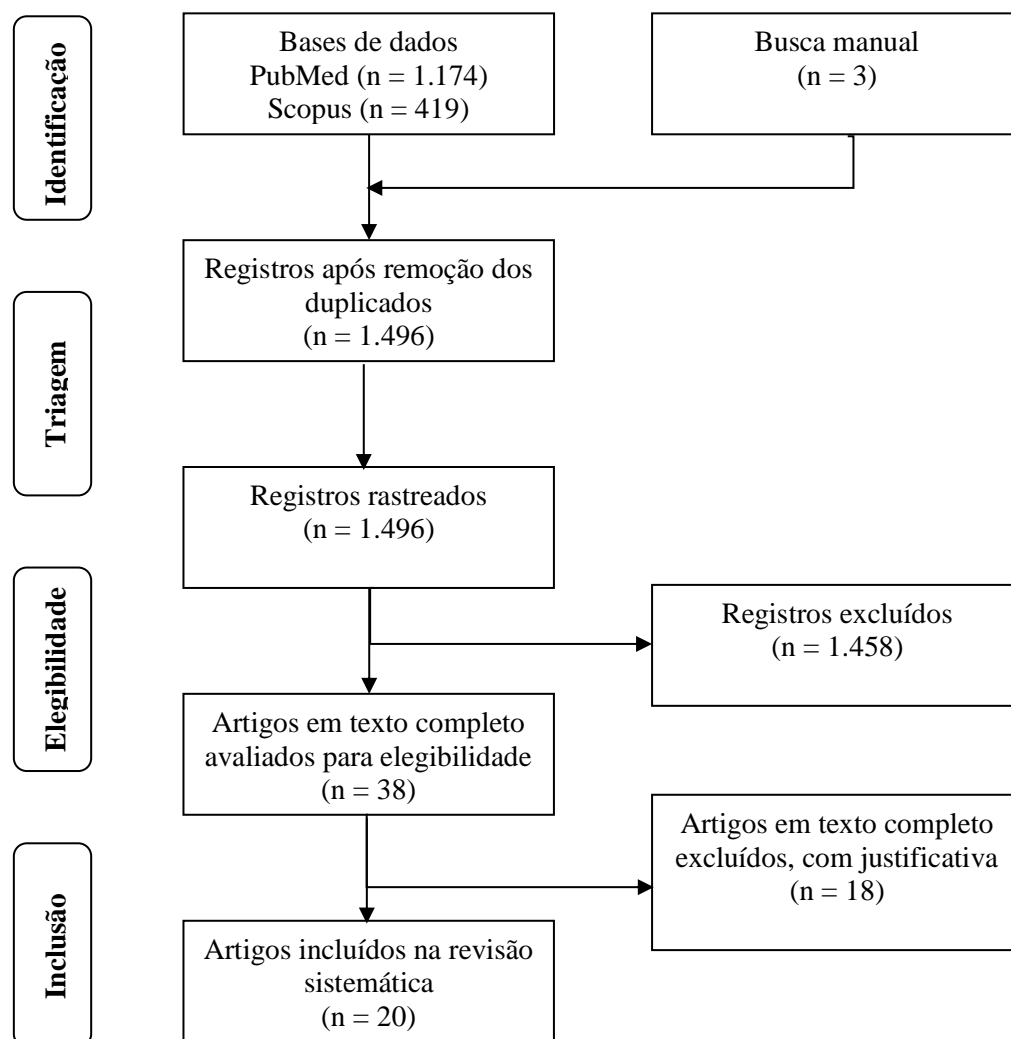
#1	"strain echocardiography"[TIAB] OR "longitudinal strain"[TIAB] OR GLS[TIAB]	4.047
#2	("Echocardiography, Transthoracic"[MH] OR Echocardiography[TIAB] OR Troponin[MH] OR Troponin[TIAB] OR "Natriuretic Peptide, Brain"[MH] OR BNP[TIAB] OR "Brain natriuretic peptide"[TIAB])	138.564
#3	(meta analysable[TIAB] OR meta analysas[TIAB] OR meta analyse[TIAB] OR meta analysed[TIAB] OR meta analysei[TIAB] OR meta analysen[TIAB] OR meta analyser[TIAB] OR meta analysers[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysescohort[TIAB] OR meta analysespublication[TIAB] OR meta analysestyp[TIAB] OR meta analysi[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysic[TIAB] OR meta analysing[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analysis's[TIAB] OR meta analysis,[TIAB] OR meta analysis2[TIAB] OR meta analysisbone[TIAB] OR meta analysisdagger[TIAB] OR meta analyseses[TIAB] OR meta analysisevaluating[TIAB] OR meta analysisif[TIAB] OR meta analysisindicated[TIAB] OR meta analysisintroduction[TIAB] OR meta analysisjr[TIAB] OR meta analysisimoderate[TIAB] OR meta analysisof[TIAB] OR meta analysistrade[TIAB] OR meta analysisv[TIAB] OR meta analysixs[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analyticians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB]) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] OR meta analytics[TIAB]) OR (metaanalyse[TIAB] OR metaanalysen[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalysis'[TIAB] OR metaanalysisdata[TIAB] OR metaanalyst[TIAB]) OR (metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR metaanalyzedall[TIAB] OR metaanalyzing[TIAB]) OR (metaanalytic[TIAB] OR metaanalytical[TIAB] OR metaanalytically[TIAB]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH] OR Meta-Analysis[PT])	164.689
#4	Observational Study[PT] OR cohort studies[MH] OR cohort[TIAB] OR case-control studies[MH] OR (case[TIAB] and control[TIAB])	2.188.196
#5	((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR random allocation[MH] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	5.096.865
#6	(systematic review[TI] OR systematic literature review[TI] OR pooling project[TW] OR (systematic review[TIAB] AND review[PT]) OR "rapid review" OR "consensus development conference" OR "practice guideline" OR "clinical guideline"[TW] OR systematic[TW] OR systematically[TW] OR study selection[TW] OR (predetermined[TW] OR inclusion[TW] AND criteri*[TW]) OR exclusion criteri*[TW] OR "main outcome measures"[TW] OR "pooled data"[TW])	575.394
#7	letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT]	1.839.706
#8	(animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH]))	4.476.238
	#1 and #2 and (#3 or #4 or #5 or #6) not (#7 or #8)	1.174

SCOPUS

#1	TITLE-ABS-KEY("strain echocardiography" OR "longitudinal strain" OR "GLS")	8.481
#2	TITLE-ABS-KEY(Echocardiography OR Troponin OR BNP OR "Brain natriuretic peptide")	316.410
#3	TITLE-ABS-KEY("systematic review" OR "systematic literature review" OR "pooling project" OR "rapid review" OR "consensus development conference" OR "practice guideline" OR "clinical guideline" OR systematic OR systematically OR "study selection" OR (predetermined OR inclusion AND criteri*) OR "exclusion criteri*" OR "main outcome measures" OR "pooled data") OR TITLE-ABS-KEY("meta analyzable" OR "meta analysas" OR "meta analyse" OR "meta analysed" OR "meta analysei" OR "meta analysen" OR "meta analyser" OR "meta analysers" OR "meta analyses" OR "meta analysescohort" OR "meta analysespublication" OR "meta analysestype" OR "meta analysi" OR "meta analysia" OR "meta analysic" OR "meta analyzing" OR "meta analysis" OR "meta analysis's" OR "meta analysis" OR "meta analysis2" OR "meta analysisbone" OR "meta analysisdagger" OR "meta analyses" OR "meta analysisevaluating" OR "meta analysisif" OR "meta analysisindicated" OR "meta analysisintroduction" OR "meta analysisjr" OR "meta analysisimoderate" OR "meta analysisof" OR "meta analysistrade" OR "meta analysis" OR "meta analysisxs" OR "meta analyzed" OR "meta analyst" OR "meta analyticians" OR "meta analysts" OR "meta analysys") OR ("meta analyzable" OR "meta analyze" OR "meta analyzed" OR "meta analyzes" OR "meta analyzing") OR ("meta analytic" OR "meta analytical" OR "meta analytically" OR "meta analytics") OR (metaanalyse OR metaanalysen OR metaanalyses OR metaanalysis OR metaanalysis' OR metaanalysisdata OR metaanalyst) OR (metaanalyze OR metaanalyzed OR metaanalyzedall OR metaanalyzing) OR (metaanalytic OR metaanalytical OR metaanalytically) OR TITLE-ABS-KEY (("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "allocated randomly" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "cross-over trial" OR "single blind" OR "double blind" OR "factorial design" OR "factorial trial")) OR (TITLE-ABS (clinical AND trial* OR trial* OR rct* OR random* OR blind*)) OR (INDEXTERMS ("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials" OR "random allocation" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "multicenter study" OR "double blind procedure" OR "single blind procedure" OR "crossover procedure" OR "clinical trial" OR "controlled study" OR "randomization" OR "placebo")) OR TITLE-ABS-KEY("Observational Study" OR cohort OR (case and control))	9.278.299
#4	DOCTYPE(le OR ed)	3,215,137

#5	(TITLE-ABS-KEY(animals AND NOT (animals AND NOT humans)))	2,303,547
#6	INDEX(Medline)	24,162,225
	#1 and #2 and #3 and not #4 and not #5 and not #6	419

Apêndice III – Processo de seleção de estudos.



Apêndice IV – Registros excluídos na fase de elegibilidade.

População fora do escopo

Marcolino et al.⁵¹

Khoury et al.⁵²

Intervenção e/ou controle fora do escopo

Bulten et al.⁵³

Mornos et al.⁵⁴

Desfechos fora do escopo

King et al.⁵⁵

Thavendiranathan et al.⁵⁶

Poulsen, 2007⁵⁷

Tipo de estudo fora do escopo

Korzeniowska et al.⁵⁸

Schwartz et al.⁵⁹

Monsuez et al.⁶⁰

Ho et al.⁶¹

Miyoshi et al.⁶²

Não obtido

Cui et al.⁶³

Idioma fora do escopo

Shi et al.⁶⁴

Shen et al.⁶⁵

Chen et al.⁶⁶

Chen et al.⁶⁷

Chrzanowski et al.⁶⁸