

Strain Longitudinal Global como Preditor de Cardiotoxicidade Induzida por Quimioterapia

Global Longitudinal Strain as Predictor of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity

Monica Samuel Avila² , Marco Stephan Lofrano Alves² , Silvia Moreira Ayub-Ferreira¹ , Mauro Rogerio de Barros Wanderley Junior¹ , Fatima das Dolores Cruz¹ , Sara Michelly Gonçaves Brandão¹ , Ludhmila Abrahão Hajjar^{2,3} , Roberto Kalil Filho^{2,3} , Cecilia Beatriz Bittencourt Viana Cruz^{2,3} , Maria Cristina Abduch² , Danilo Bora Moleta , Edimar Alcides Bocchi¹ 

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas, Departamento de Insuficiência Cardíaca, São Paulo, SP, Brasil. ²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil. ³Instituto do Câncer do Estado de São Paulo-USP, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo

Fundamento: A cardiotoxicidade induzida por quimioterapia (CiC) é uma complicação importante entre os pacientes que recebem antraciclina. Biomarcadores e parâmetros de imagem têm sido estudados por sua capacidade de identificar pacientes com risco de desenvolver essa complicação. O strain longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLG-VE) tem sido descrito como um parâmetro sensível para detectar disfunção sistólica, mesmo na presença de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada.

Objetivo: avaliar o papel do SLG-VE como preditor de CiC.

Métodos: O presente estudo consiste em uma análise post-hoc do estudo CECCY (Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity [Carvedilol para Prevenção da Cardiotoxicidade Relacionada à Quimioterapia]), que avaliou a prevenção primária de cardiotoxicidade com carvedilol durante quimioterapia com doxorubicina em uma população com câncer de mama. Definuiu-se cardiotoxicidade como uma redução $\geq 10\%$ na FEVE. O SLG-VE foi obtido antes da quimioterapia em pacientes sem doença cardiovascular prévia ou anormalidades no ecocardiograma.

Resultados: Trinta e um pacientes submetidos a estudo ecocardiográfico completo incluindo avaliação de SLG-VE antes da quimioterapia foram incluídos nesta análise. Um SLG-VE absoluto $< 16,9\%$ antes da quimioterapia mostrou 100% de sensibilidade e 73% de especificidade para prever cardiotoxicidade (AUC=0,85; IC 95% 0,680–0,959, $p < 0,001$). Nesta população, os valores de FEVE antes da quimioterapia não foram preditores de CiC (IC 95% 0,478 a -0,842, $p = 0,17$). A associação de baixos níveis séricos de SLG-VE ($< 17\%$) e BNP (> 17 pg/mL) dois meses após a quimioterapia aumentou a precisão para detectar CiC de início precoce (100% de sensibilidade, 88% de especificidade, AUC=0,94; IC 95% 0,781–0,995, $p < 0,0001$).

Conclusões: Nossos dados sugerem que o SLG-VE é um possível preditor de cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. São necessários estudos maiores para confirmar a relevância clínica desse parâmetro ecocardiográfico nesse cenário clínico.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Prevenção; Betabloqueadores; Ecocardiograma; Strain.

Abstract

Background: Chemotherapy-induced cardiotoxicity (ChC) is an important complication among patients receiving anthracyclines. Biomarkers and imaging parameters have been studied for their ability to identify patients at risk of developing ChC. Left ventricular global longitudinal strain (LV-GLS) is a sensitive parameter for detecting systolic dysfunction despite the presence of preserved left ventricular ejection fraction (LVEF).

Objective: To evaluate the role of the LV-GLS as a predictor of ChC.

Methods: This was a post-hoc analysis of the Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity trial, which evaluated the primary

Correspondência: Monica Samuel Avila •

R. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44, São Paulo, Brasil, CEP: 05403900.

E-mail: mo_avila@hotmail.com

Artigo recebido em 25/08/2022; revisado em 13/10/2022; aceito em 4/10/2022

Editor responsável pela revisão: Daniela do Carmo Rassi Frota

DOI: 10.47593/2675-312X/20223504eabc340p



Artigo Original

prevention of cardiotoxicity with carvedilol during doxorubicin chemotherapy in a population of patients with breast cancer. Cardiotoxicity was defined as a reduction $\geq 10\%$ in LVEF. LV-GLS was determined before chemotherapy in patients with no prior cardiovascular disease or echocardiogram abnormalities.

Results: Thirty-one patients for whom a complete echocardiography study including measurement of LV-GLS was performed before chemotherapy were included in this analysis. An absolute LV-GLS $< 16.9\%$ before chemotherapy showed 100% sensitivity and 73% specificity for predicting cardiotoxicity (area under the curve [AUC], 0.85; 95% confidence interval [CI], 0.680–0.959; $p < 0.001$). In this population, LVEF values before chemotherapy did not predict ChC (95% CI, 0.478 to -0.842; $p = 0.17$). The association of low LV-GLS ($< 17\%$) and brain-type natriuretic peptide serum levels (> 17 pg/mL) at 2 months after chemotherapy increased the accuracy for detecting early-onset ChC (100% sensitivity, 88% specificity; AUC, 0.94; 95% CI, 0.781–0.995; $p < 0.0001$).

Conclusions: Our data suggest that LV-GLS is a potential predictor of ChC. Larger studies are needed to confirm its clinical relevance in this clinical setting.

Keywords: Cardiotoxicity; Chemotherapy; Prevention; β -blockers; Echocardiogram; Strain.

Introdução

Os efeitos cardiovasculares dos agentes quimioterápicos são responsáveis por uma proporção significativa de complicações graves, principalmente entre pacientes do sexo feminino com câncer de mama.¹ Há evidências de aumento de doenças cardiovasculares em pacientes hospitalizados com câncer.² As antraciclina (ANT), um dos agentes mais utilizados,^{3,4} são responsáveis pela cardiotoxicidade precoce e tardia relacionada à dose, particularmente a insuficiência cardíaca (IC).⁵⁻⁷

A detecção de cardiotoxicidade é realizada rotineiramente pela fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE). Embora a FEVE possa prever a ocorrência de insuficiência cardíaca, esse parâmetro tem sensibilidade limitada.⁸ A falha na detecção de alterações sutis na função sistólica do VE ocorre por diversos motivos: necessidade de suposições geométricas para cálculos, possível visualização inadequada do ápice do VE, impossibilidade de identificação de alterações de motilidade segmentar regional marginal e variabilidade intrínseca das medições.⁹ A diminuição da FEVE após a quimioterapia é frequentemente um sinal de dano miocárdico já extenso e insuficiência cardíaca.¹⁰

Devido ao aumento da morbimortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca relacionada à quimioterapia, marcadores com maior sensibilidade para disfunção cardíaca subclínica e lesão miocárdica têm sido investigados para detectar cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. Para isso, surgiu o exame de imagem speckle tracking bidimensional. Essa técnica permite o estudo da deformação miocárdica global e regional. Diversos estudos já enfatizaram o papel do strain longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLG-VE) na detecção de alterações sutis na função sistólica particularmente relacionadas à quimioterapia com antraciclina.¹¹ A avaliação do SLG para detecção de disfunção subclínica do VE induzida pelo tratamento quimioterápico é recomendada por consenso entre especialistas.¹²

Diante desse novo campo de acesso à cardiotoxicidade induzida por antraciclina utilizando o SLG-VE, realizamos uma análise post-hoc do estudo CECCY (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy Induced Cardiotoxicity) randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, cujo objetivo foi avaliar o SLG-VE antes da quimioterapia com antraciclina como preditor de cardiotoxicidade.

Métodos

Desenho do estudo

O presente estudo é uma análise post-hoc do estudo CECCY (Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity) randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a prevenção primária de cardiotoxicidade com carvedilol durante quimioterapia com doxorubicina em mulheres com câncer de mama. Definiu-se cardiotoxicidade como uma redução $> 10\%$ na FEVE. Os pacientes foram incluídos e acompanhados em duas instituições diferentes: Instituto do Coração (InCor) e Instituto do Câncer (ICESP) da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. O Comitê de Ética Institucional do Instituto do Coração (InCor) e do Instituto do Câncer (ICESP) da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, sendo conselho de revisão de ambas as instituições, aprovou o protocolo do estudo. Todos os métodos foram realizados de acordo com as respectivas diretrizes e regulamentos. Todos os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa, protocolo de pesquisa, alternativas de tratamento envolvidas no estudo, e todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito para participar do estudo. O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT01724450) antes do início do estudo.

Pacientes do estudo

O estudo CECCY incluiu pacientes com câncer de mama de tumor HER2 negativo e terapia com antraciclina, ciclofosfamida e taxano de abril de 2013 a janeiro de 2017. O protocolo de quimioterapia padrão compreendeu quatro ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m² e doxorubicina 60 mg/m² a cada 21 dias (com dose cumulativa total de 240 mg/m²), seguidos de paclitaxel 80 mg/m² semanalmente, por 8 semanas. O desenho e os resultados do estudo foram descritos anteriormente.¹³

Procedimentos do estudo

A presente análise post hoc inclui apenas pacientes que realizaram estudos ecocardiográficos e acompanhamento no Instituto do Coração da Universidade de São Paulo, onde o protocolo institucional incluía ecocardiograma por speckle tracking. Os pacientes elegíveis foram submetidos

a uma ecocardiografia transtorácica abrangente antes de iniciar a quimioterapia, incluindo imagens adequadamente adquiridas para realizar a análise de deformação. Pacientes que apresentaram janela acústica insatisfatória para análise por speckle tracking devido a artefatos causados pelas técnicas de reconstrução mamária foram excluídas do estudo. Os estudos ecocardiográficos foram realizados com um sistema Vivid E9 disponível comercialmente (General Electric, GE-Vingmad Ultrasound AS), equipado com transdutor de 2-5 MHz. Todas as medidas foram realizadas e reportadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (Lang 2015, Recomendações para quantificação da câmara cardíaca por ecocardiografia em adultos: uma atualização da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi medida pela regra de Simpson.

Para a análise por speckle tracking, as imagens foram adquiridas com um dispositivo ajustado para registrar três ciclos cardíacos em um período de 100 msec antes e depois do ciclo. Utilizou-se a imagem do segundo harmônico, em escala de cinza, com taxa de quadros de 40-80 quadros/s. Para medição do SLG-VE, as imagens cardíacas foram obtidas através das janelas apicais (APLAX, A4C e A2C). Após a aquisição, os estudos foram armazenados para análise offline com o software EchoPAC (v30 12, GE Vingmad Ultrasound AS, Noruega). Realizou-se a análise dos dezesseis segmentos do VE, e o pico quantitativo do strain longitudinal sistólico foi quantificado para cada segmento e para todo o VE durante um ciclo cardíaco. Todos os exames foram lidos por ecocardiografistas experientes e certificados pelo respectivo conselho profissional. Os ecocardiografistas desconheciam todas as informações clínicas.

Análise estatística

Os dados estão expressos em mediana e IC 95%. Testamos a normalidade de uma distribuição variável através do

teste de D'Agostino-Pearson. Para comparações entre duas amostras independentes, utilizou-se o teste t não pareado para variáveis com distribuição gaussiana e o teste da soma de postos de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não gaussiana. Para a comparação entre amostras pareadas com distribuição gaussiana, utilizou-se o teste t pareado, enquanto na distribuição não gaussiana, utilizou-se o teste da soma de postos pareados de Wilcoxon. Utilizamos a análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para determinar a precisão e os pontos de corte ótimos. O melhor ponto de corte para cada variável foi escolhido por meio da menor distância do ângulo superior esquerdo até a curva obtida no gráfico da curva ROC pelo método de DeLong et al.¹⁴ Considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Nesta análise post-hoc do estudo CECCY randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliamos 53 pacientes submetidos à ecocardiografia com técnica de speckle tracking no Instituto do Coração. Desses pacientes, 6 (11%) apresentavam janela acústica insatisfatória e foram excluídos da análise. Outros 16 pacientes foram excluídos devido ao seguimento ecocardiográfico posterior em outra instituição. A população incluída na análise era de baixo risco cardiovascular. A Tabela 1 mostra as características basais dos 31 pacientes restantes. Nossa população apresentou baixa prevalência de comorbidades cardiovasculares e fatores de risco para cardiotoxicidade. Neste grupo, 3 (9,7%) desenvolveram cardiotoxicidade (diminuição da FEVE $\geq 10\%$ desde o início do estudo). Considerando uma definição alternativa e mais aceita de cardiotoxicidade como diminuição de 10 pontos percentuais para um valor abaixo do menor valor normal de 50%,¹⁵ apenas 1 paciente preencheu os critérios para cardiotoxicidade e teve diminuição da FEVE para 35% e SLG de 13%. Entre os 3 pacientes com cardiotoxicidade, a

Tabela 1 - Características basais da população estudada.

Característica	População (n=31)	SLG-VE $\leq 16,9\%$ (N=10)	SLG-VE $> 16,9\%$ (N=21)	Valor de P
Idade — anos +	51 $\pm$ 9,69	54,9 $\pm$ 6,7	49 $\pm$ 10,4	NS
Menopausa — número de pacientes (%)				
Pré-menopausa	14 (45)	4 (40)	10 (47)	NS
Pós-menopausa	17 (55)	6 (60)	11 (53)	
Tratamento — número de pacientes (%)				
Neoadjuvante	17 (55)	6 (60)	11 (47)	NS
Adjuvante	14 (45)	4 (40)	10 (53)	
Fármaco carvedilol — número de pacientes (%)	18 (48)	6 (60)	12 (57)	
Índice de massa corporal (Kg/m ²) +	27,1 $\pm$ 7,45	30,3 $\pm$ 6,9	25,6 $\pm$ 7,3	0,09
Fatores de risco cardiovascular — número de pacientes (%)				
Hipertensão	1 (3,2)	1 (10%)	0	NS
Diabetes mellitus	1 (3,2)	0	1 (4)	NS
Hipercolesterolemia	1 (3,2)	1 (10%)	0	NS
Tabagistas atuais/ex-tabagistas	11 (35,4)	4 (40)	7 (33)	NS
Pressão arterial sistólica (mmHg) +	121 $\pm$ 12,46	121 $\pm$ 10,9	121 $\pm$ 13,8	NS
Pressão arterial diastólica (mmHg) +	79 $\pm$ 8,1	81 $\pm$ 7,2	77 $\pm$ 8,5	NS
Frequência cardíaca (b.p.m.) +	79 $\pm$ 11,5	85 $\pm$ 12,2	77 $\pm$ 10,2	0,06

+ Os dados são expressos como média + DP ou números. SLG-VE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo; NS: não significante.

Artigo Original

faixa etária foi de 51 a 63 anos, apenas um tinha diagnóstico de hipertensão arterial e nenhum deles apresentava outros fatores de risco para doença cardiovascular como diabetes mellitus, hipercolesterolemia em tratamento com estatinas ou fumantes atuais/ex-tabagistas.

O strain longitudinal global do ventrículo esquerdo foi preditor de desenvolvimento de cardiotoxicidade (valor de corte $\leq 16,9\%$), com sensibilidade de 100% e especificidade de 73,1% (AUC 0,859, $p < 0,001$). BNP sérico > 16 pg/mL avaliado 2 semanas após o início da quimioterapia também se mostrou associado à cardiotoxicidade, com sensibilidade de 100% e especificidade de 69,2% (AUC 0,878, $p < 0,001$) (Figura 1, Ilustração Central). Por outro lado, a FEVE basal (AUC 0,680, $p = 0,17$) e a troponina sérica (AUC 0,577, $p = 0,69$) não se mostrou associada à incidência de cardiotoxicidade.

A Tabela 2 mostra os valores de mediana e IC 95% para FEVE, BNP e troponina séricos antes e após 2, 4 e 24 semanas do início da quimioterapia, estratificados de acordo com o SLG-VE basal. A FEVE basal não se apresentou significativamente diferente em pacientes com SLG-VE $\leq 16,9\%$ ou $> 16,9\%$. Da mesma forma, não houve diferença nos valores basais de BNP ou troponina nos dois grupos. No entanto, a FEVE, avaliada pelo ecocardiograma, se mostrou significativamente menor após 4 semanas de quimioterapia no grupo com SLG-VE basal $\leq 16,9\%$ ($p = 0,003$). Além disso, o BNP sérico avaliado após 4 semanas de tratamento quimioterápico foi maior no grupo com SLG-VE $\leq 16,9\%$ ($p = 0,004$). Não houve diferença significativa para os valores de troponina em nenhum dos momentos de avaliação entre os dois grupos.

A Figura 2 mostra a mediana e o IC de 95% para FEVE e SLG-VE antes e após 12 meses após a quimioterapia. Observamos que o SLG-VE apresentou diminuição significativa em relação aos valores basais ($p = 0,005$), o que não ocorreu com a FEVE. No período de seguimento após a quimioterapia, o SLG-VE diminuiu mais de 5%, 10% e 15% desde o início do estudo em 77%, 66% e 42% dos pacientes, respectivamente. Ao passo que a FEVE diminuiu mais de 10% em apenas 9,7% dos pacientes.

Discussão

Nesta análise post-hoc do estudo CECCY randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou o papel do ecocardiograma por speckle tracking na cardiotoxicidade induzida por antraciclina, a avaliação do SLG-VE é um possível preditor de cardiotoxicidade induzida por quimioterapia em pacientes com baixa prevalência de comorbidades cardiovasculares e fator de risco para doença cardiovascular. Nesse cenário, o SLG-VE mostrou-se melhor preditor de cardiotoxicidade do que a FEVE. Além disso, a combinação de SLG-VE e BNP durante o seguimento pode ser preditor de cardiotoxicidade.

Tabela 2 - Evolução da FEVE, troponina sérica e BNP após 2, 4 e 24 semanas de quimioterapia dividido pelo valor de SLG-VE antes da quimioterapia.

	SLG-VE $\leq 16,9\%$ (N=10)	SLG-VE $> 16,9\%$ (N=21)	valor de p
FEVE antes da quimioterapia, %	61,5 (59,9–64,0)	63,5 (60,9–64,4)	NS
FEVE 2 semanas, %	61,0 (58,2–66,0)	65,0 (62,8–67,0)	NS
FEVE 4 semanas, %	58,0 (56,1–62,9)	61,2 (62,5–65,5)	0,003
FEVE 24 semanas, %	63,0 (53,0–68,9)	63,0 (61,0–64,9)	NS
BNP antes da quimioterapia, pg/mL	18,0 (7,42–46,9)	12,0 (9,2–19,2)	NS
BNP 2 semanas, pg/mL	19,0 (1,24–46,9)	9,0 (6,2–16,5)	NS
BNP 4 semanas, pg/mL	16,0 (-11,2–88,3)	13,0 (8,8–21,8)	NS
BNP 24 semanas, pg/mL	18,5 (-39,9–167,7)	8,0 (5,7–10,7)	0,004
Troponina antes da quimioterapia, mg/mL	0,005 (0,003–0,011)	0,005 (0,004–0,006)	NS
Troponina 2 semanas, mg/mL	0,008 (0,005–0,016)	0,005 (0,006–0,011)	NS
Troponina 4 semanas, mg/mL	0,029 (0,014–0,077)	0,028 (0,025–0,054)	NS
Troponina 24 semanas, mg/mL	0,024 (0,015–0,048)	0,016 (0,009–0,037)	NS

SLG-VE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BNP: peptídeo natriurético do tipo cerebral; NS: não significante.

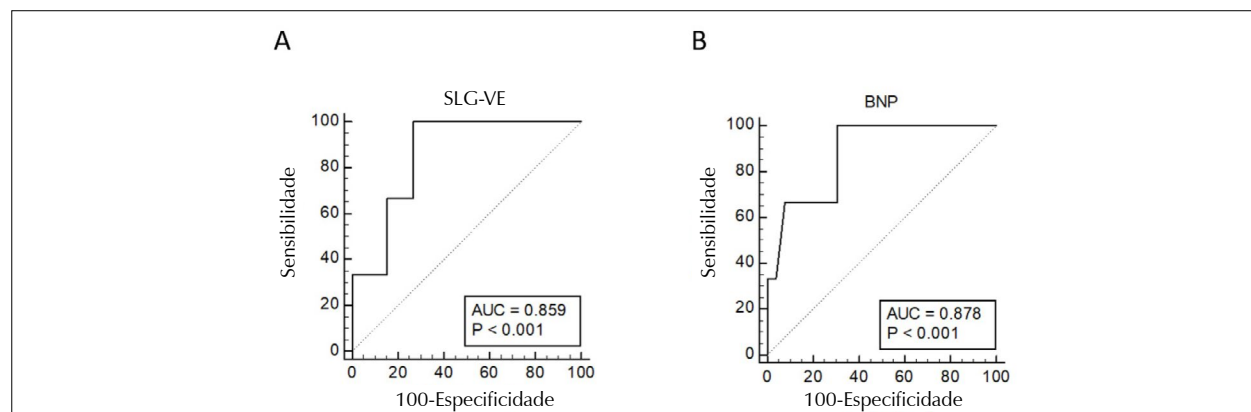


Figura 1 – A análise das curvas ROC para SLG-VE medido antes do início da quimioterapia (A) e BNP após 2 semanas de quimioterapia (B) e sua associação com cardiotoxicidade. BNP: peptídeo natriurético cerebral; SLG-VE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo (Ilustração Central).

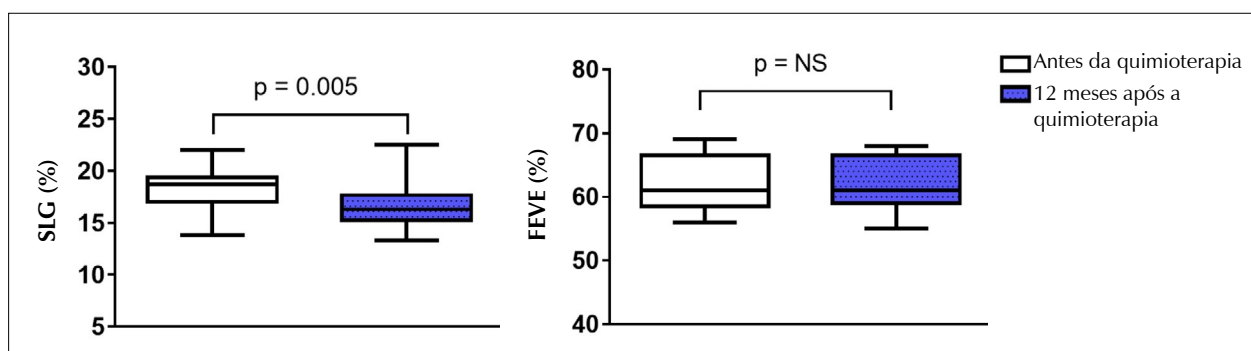


Figura 2 – Mediana e IC de 95% para SLG-VE e FEVE antes e após 12 meses de quimioterapia. SLG-VE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tem havido grande interesse na detecção precoce da cardiotoxicidade para reverter e prevenir a cardiomiopatia relacionada à quimioterapia.¹⁶ Sabe-se que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo é um forte preditor de eventos cardíacos, mas carece de sensibilidade para a detecção de alterações subclínicas na função cardíaca.¹⁷ Define-se strain como uma mudança no comprimento do miocárdio dividido pelo comprimento original do miocárdio e o pico sistólico de deformação entre a sístole e a diástole.¹⁸ O strain longitudinal global surgiu como a principal medida de disfunção miocárdica subclínica e demonstrou utilidade na predição de reduções subsequentes na FEVE em pacientes após tratamento oncológico.^{8,19,20} Ali MT et al.⁸ demonstraram que o valor absoluto do SLG-VE inferior a $-17,5\%$ estava associado a um aumento da insuficiência cardíaca em pacientes com câncer hematológico submetidos à quimioterapia com antraciclina. Charbonnel et al.¹¹ mostraram que um SLG-VE maior que $-17,45\%$ obtido após 150 mg/m^2 de terapia com antraciclina é preditor independente de cardiotoxicidade futura.

Nosso estudo também está de acordo com outros estudos que mostraram que a medida do strain antes da quimioterapia prediz o desenvolvimento de cardiotoxicidade.¹⁹

Recentemente, o estudo SOCCOUR comparou a cardioproteção guiada por alterações no SLG-VE versus FEVE em pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina. No estudo, 331 pacientes foram randomizados para receber inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina e betabloqueadores guiados por $>12\%$ de redução relativa no SLG-VE (braço guiado por SLG) ou redução absoluta de 10% na FEVE (braço guiado por FE). Os pacientes foram acompanhados quanto à FEVE e disfunção cardíaca relacionada ao tratamento contra o câncer (queda sintomática de $>5\%$ ou queda assintomática de $>10\%$ a $<55\%$). Em um ano de seguimento, em ambos os grupos, a FEVE não se alterou significativamente. No entanto, no braço guiado por GLS houve maior uso de cardioproteção e menos pacientes preencheram os critérios de cardiotoxicidade ($5,8\%$ vs. $13,7\%$; $p=0,02$). Os pacientes que receberam cardioproteção no braço guiado por FE tiveram uma redução maior na FEVE no seguimento do que no braço guiado por SLG ($9,1+10,9\%$ vs. $2,9+7,4\%$; $p=0,03$) apoiando o uso de SLG na vigilância de cardiotoxicidade.²¹

Oikonomou et al.²² publicaram uma meta-análise que avaliou o valor prognóstico do SLG para predição de cardiotoxicidade e incluiu 21 estudos compreendendo 1.782 pacientes com câncer tratados com antraciclina com ou sem trastuzumabe. Os autores encontraram uma incidência de cardiotoxicidade que variou de $9,3\%$ a $43,8\%$. Quatro estudos avaliaram a associação de SLG antes do início do tratamento com cardiotoxicidade subsequente: 2 não encontraram associação^{23,24} 1 relatou associação significativa (OU por 1% de diminuição, 1,48; IC 95%, 1,15–1,89) e 1 relatou uma área sob a curva (AUC) de 0,76 (IC 95%, 0,58–0,88), com um valor de corte ótimo de $-19,95\%$ (sensibilidade, 83% ; especificidade, 72%) para cardiotoxicidade.¹¹

Outros biomarcadores têm sido estudados como estratégia para detecção precoce e monitoramento da cardiotoxicidade. Os biomarcadores mais estudados na cardiotoxicidade são a troponina e o peptídeo natriurético tipo B. Em relação à troponina, há fortes evidências que favorecem esse biomarcador na predição de cardiotoxicidade e eventos cardíacos.^{15,25} No entanto, a utilidade do BNP para a cardiotoxicidade relacionada à quimioterapia permanece controversa, com muitos estudos relatando nenhum valor prognóstico para BNP nesse cenário.²⁶ Nosso estudo mostrou que a combinação do SLG-VE pré-quimioterapia com BNP durante o seguimento (até 24 semanas) poderia ser maior preditora de uma diminuição da FEVE superior a 10%. No entanto, a combinação de SLG-VE com troponina não apresentou valor prognóstico para cardiotoxicidade.

Limitações

O presente estudo é uma análise post hoc do estudo CECCY, portanto, os resultados não foram pré-especificados. Também incluímos um tamanho amostral pequeno devido às dificuldades na obtenção das imagens do strain. Não tínhamos uma modalidade mais robusta de avaliação da FE como angiocardiografia planar com radionuclídeos de equilíbrio ou ressonância magnética. Além disso, tivemos baixa incidência de cardiotoxicidade que poderia prejudicar os resultados.

Conclusão

A avaliação do SLG-VE é um possível preditor de cardiotoxicidade induzida por quimioterapia em pacientes

Artigo Original

com baixa prevalência de comorbidades cardiovasculares e fator de risco para doença cardiovascular. O strain longitudinal global do ventrículo esquerdo mostrou-se melhor preditor de cardiotoxicidade do que a FEVE e a combinação de SLG-VE e BNP durante o seguimento poderia ser um preditor de cardiotoxicidade. No geral, nossos achados confirmam a capacidade do SLG-VE em detectar a cardiotoxicidade subclínica e enfatizam a necessidade de avaliação precoce do SLG-VE para detectar a cardiotoxicidade.

Contribuição dos autores

Planejamento, Execução, Pesquisa Bibliográfica,

Redação do Manuscrito: MS Avila, MSL Alves e SMA Ferreira; Planejamento, Execução, Pesquisa Bibliográfica, Revisão do Manuscrito: MRB Wanderley Junior; Execução, Pesquisa Bibliográfica, Revisão do Artigo: FD Cruz e SMG Brandão; Planejamento, Pesquisa Bibliográfica, Revisão do Artigo: LA Hajjar e R Kalil Filho; Execução, Revisão do Artigo: CBBV Cruz, MC Abduch e DB Moleta; Planejamento, Execução, Pesquisa Bibliográfica, Revisão do Artigo: EA Bocchi.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

1. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64. doi: 10.1186/bcr2901.
2. Agarwal MA, Aggarwal A, Rastogi S, Ventura HO, Lavie CJ. Cardiovascular disease burden in cancer patients from 2003 to 2014. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4(1):69-70. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx033.
3. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(9):547-58. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
4. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271-89. doi: 10.3322/caac.21349.
5. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34(15):1102-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.
6. Valachis A, Nilsson C. Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2015;7:21-35. doi: 10.2147/BCTT.S47227.
7. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart.* 2018;104(12):971-977. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
8. Ali MT, Yucel E, Bouras S, Wang L, Fei HW, Halpern EF, et al. Myocardial Strain Is Associated with Adverse Clinical Cardiac Events in Patients Treated with Anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(6):522-527.e3. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.018.
9. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8):930-936. doi: 10.1093/ehjci/ehx033.
10. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
11. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(4):392-401. doi: 10.1093/ehjci/ehw223.
12. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
13. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May;71(20):2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
14. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-45.
15. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
16. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
17. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendiranathan P, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1122-1131. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.025.
18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalal J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
19. Clasen SC, Scherrer-Crosbie M. Applications of left ventricular strain measurements to patients undergoing chemotherapy. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(5):493-497. doi: 10.1097/HCO.0000000000000541.
20. Thavendiranathan P, Amir E. Left Ventricular Dysfunction With Trastuzumab Therapy: Is Primary Prevention the Best Option? *J Clin Oncol.* 2017;35(8):820-825. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0038.
21. Thavendiranathan P, Negishi T, Somers E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al; SUCCOUR Investigators. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.
22. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, Thavendiranathan P. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007-1018. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
23. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaiye A, et al. Noninvasive Measures of Ventricular-Arterial Coupling and Circumferential Strain Predict Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(10):1131-1141. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.024.
24. Narayan HK, Wei W, Feng Z, Lenihan D, Plappert T, Englefield V, et al. Cardiac mechanics and dysfunction with anthracyclines in the community: results from the PREDICT study. *Open Heart.* 2017;4(1):e000524. doi: 10.1136/openhrt-2016-000524.
25. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri M, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3910-6. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615.
26. Chaudry M, Banchs J, Chavez-MacGregor M. Anthracycline or trastuzumab-related cardiotoxicity: do we have a predictive biomarker? *Biomark Med.* 2016;10(3):315-28. doi: 10.2217/bmm.15.124.