

Mavinkurve-Groothuis AM, et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jun;14(6):562-9.

André Luiz Cerqueira de Almeida (BA)

Universidade Estadual de Feira de Santana; Laboratório de Ecocardiografia do Hospital Dom Pedro de Alcântara da Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana

Trata-se de um estudo prospectivo que teve como objetivos: a) documentar os níveis de Troponina T (TnT) e NT-pro-BNP, assim como os parâmetros do ecocardiograma convencional e do strain pelo Speckle Tracking bidimensional (2D-STE) antes, durante e logo após o tratamento com antraciclina (ANT) em crianças com diagnóstico recente de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA); b) identificar preditores de função cardíaca anormal um ano após tratamento com ANT; c) comparar a função cardíaca de crianças com LLA após um ano de tratamento com antracíclicos com a função cardíaca de crianças normais.

Foram avaliadas 60 crianças com diagnóstico recente de LLA (grupo ANT) e 60 controles sadios pareados por idade. Critérios de exclusão: doença cardíaca prévia e insuficiência renal.

A função cardíaca foi avaliada pelo ecocardiograma para obtenção dos parâmetros convencionais, além do strain (deformação) e strain rate (velocidade de deformação) miocárdicos em todos os participantes. TnT e NT-pro-BNP foram aferidos no grupo ANT. As avaliações foram feitas antes da 1ª dose da ANT (T=0), após 3 meses (T=1) e após 1 ano do início do tratamento (T=2).

Os pacientes foram estratificados em três grupos: risco padrão (RP), médio risco (MR) e alto risco (AR), baseados na resposta ao tratamento. No T=1 a dose cumulativa de ANT para todos os pacientes foi 120mg/m². No T=2, pacientes do grupo RP tinham recebido 120mg/m², grupo MR 300mg/m² e grupo AR 240mg/m² mais 52,5mg/m² de mitoxantrone e 18mg/m² de idarubicina.

A função sistólica do VE, ao ecocardiograma convencional, foi avaliada usando-se a fração de encurtamento ($\Delta D\%$). Os autores não utilizaram a fração de ejeção (Simpson). Os escores Z* das dimensões do VE e da massa do VE foram calculados com base nos valores

**Escore Z: representa, em termos práticos, o número de desvios-padrão que o dado obtido está afastado da sua mediana de referência (da mesma idade e sexo) 2*

Normais das medidas do modo-M. A função diastólica foi avaliada usando as relações E/A, E/E' e o TRIV.

O strain global longitudinal (SL), circunferencial (SC) e radial (SR), o strain rate e o tempo para alcançar o pico do strain sistólico (TPSS) foram calculados pela média dos seis segmentos miocárdicos. Valores anormais do SL, SC e SR foram definidos como aqueles menores que o quinto percentil de uma população pediátrica normal.

Resultados

Três pacientes morreram após T=1 por causas não CV, um recusou o eco e a dosagem de biomarcadores em T=2 e sete não retornaram para o acompanhamento em T=2. Nenhum paciente apresentou sintomas clínicos de cardiotoxicidade (CTX) aguda induzida pela ANT e nenhum usou medicações de efeito CV.

Hiperhidratação, como parte dos cuidados de suporte para prevenir a síndrome da lise do tumor, foi utilizada em 95% dos pacientes em T=0, mas não em T=1 e T=2.

A idade média em T=0 foi seis anos e não houve diferença entre os grupos em relação à idade, gênero e superfície corporal.

Biomarcadores: Os níveis de TnT foram normais em todos os pacientes em T=0. Em T=1, TnT foi anormal em 11% (5/45), voltando ao normal em todos em T=2. Em um pacientes de MR a TnT tornou-se anormal em T=2 (ANT=300mg/m²).

O NT-pró-BNP foi anormal em 26% (12/46) dos pacientes em T=0 (95% recebeu hiperhidratação), 13% (6/45) em T=1 e em 20% (8/41) em T=2. Os níveis absolutos de NT-pró-BNP aumentaram em 59% dos pacientes durante o tratamento.

Ecocardiografia: Nenhum paciente teve $\Delta D\% < 28\%$, embora este tenha diminuído significativamente após os primeiros 120mg/m² de ANT ($p < 0,0001$). Observou-se redução do $\Delta D\% > 10\%$ em 23% dos pacientes. Os escores Z das dimensões e massa do VE mudaram significativamente com o tempo. Todos os parâmetros do strain apresentaram alteração durante tratamento com ANT, sendo significativas as reduções no SL global ($p=0,03$), SR global ($p=0,004$), SC

global ($p=0,01$) e o aumento em todos os TPSS ($p<0,001$). O SL global, SR global e SR longitudinal foram inversamente relacionados à dose cumulativa de ANT ($p=0,004$, $p=0,006$ e $p=0,03$, respectivamente). Pacientes com TnT anormal em T=1 apresentaram um maior tempo para alcançar o pico do SL global em T=2 ($p=0,003$).

Pacientes do grupo ANT apresentaram menor $\Delta D\%$ e maior TRIV em T=2 quando comparados aos controles ($p=0,002$ e $p<0,0001$, respectivamente). Os escores Z das dimensões e massa do VE não diferiram entre os grupos. Em contraste, todos os parâmetros do strain, com exceção do SR, diminuíram significativamente nos pacientes comparados com 3

os controles normais. Os tempos para o pico do SL, SR e SC foram maiores no grupo ANT ($p<0,0001$).

A dose da ANT ($p<0,05$), o escore Z do DdVE inicial ($p=0,03$) e o $\Delta D\%$ inicial ($p<0,05$) foram preditores de anormalidade do SL global. Preditores de SC global anormal: SL global ($p=0,02$) e o strain rate longitudinal global ($p=0,04$) em T=1. NT-pro-BNP em T=0 e T=1 foram preditores de NT-pro-BNP anormal em T=2 ($p=0,01$).

Os autores concluíram que: a) crianças com diagnóstico recente de LLA mostraram declínio nas funções sistólica e diastólica durante o tratamento com ANT nas avaliações feitas com o 2D-STE e biomarcadores; b) os níveis de NT-pro-BNP não foram relacionados aos parâmetros do strain; c) a TnT não foi preditora de strain anormal em T=2. Portanto, a combinação de biomarcadores cardíacos e avaliação do strain pelo 2D-STE é importante na avaliação da função cardíaca em crianças com LLA tratadas com antraciclina.

Comentários

Aproximadamente 25% a 30% dos pacientes que utilizam quimioterapia evoluem com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou insuficiência cardíaca²⁻³. Estes dados derivam de avaliações clínicas e da FEVE, que embora apresentem boa especificidade, têm baixa sensibilidade para detecção de sinais de CTX. Ou seja, ao utilizar-se apenas a FEVE ou $\Delta D\%$, muito provavelmente o diagnóstico de CTX será tardio e subestimado⁴⁻⁵. Estudos recentes sugerem que a dosagem de biomarcadores, como troponina e BNP, assim como as novas técnicas de ecocardiograma (strain e strain rate) podem ser usados para o diagnóstico precoce de CTX⁴, 6. Ambos têm a capacidade de identificar lesões em estágios ainda subclínicos da doença cardíaca.

É importante reconhecer os sinais de CTX subclínica associada à terapia contra o câncer, visto que o diagnóstico precoce de lesão nas células cardíacas pode estar associado

a um impacto significativo no prognóstico global e na sobrevida dos pacientes oncológicos. Sensível à importância da cardiooncologia nos dias atuais, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou recentemente duas diretrizes sobre o tema⁷⁻⁸.

Neste estudo de Mavinkurve-Groothuis e cols¹ nenhum paciente teve sinais clínicos de CTX induzida pela ANT. Todas as alterações cardíacas foram subclínicas. O número de pacientes com NT-pro-BNP anormal aumentou de 13%, após três meses de ANT, para 20% após um ano, sendo que os valores absolutos do NT-pro-BNP aumentaram em 59% dos pacientes durante o tratamento. Mesmo com baixas doses de ANT ($<120\text{mg/m}^2$), houve lesão dos miócitos, evidenciada pela elevação dos níveis da TnT. Mais que isto, a elevação da TnT após três meses da ANT esteve relacionada ao aumento no tempo para se alcançar o pico do 4

SL global após um ano indicando, possivelmente, algum grau de dissincronia do VE. Outros estudos têm mostrado relação entre TnI e SL em pacientes tratados com ANT.⁹ Embora o $\Delta D\%$ tenha diminuído significativamente após 120mg/m^2 da ANT, nenhum paciente teve $\Delta D\%$ anormal e este não se correlacionou com a dose cumulativa do antracíclico, ao contrário do ocorrido com o SL, SC e SR. Dados importante: todos os parâmetros do strain apresentaram alteração durante o tratamento e diferiram de forma significativa quando comparados com controles normais. Dados de literatura demonstram que adultos com IC apresentam redução do strain e aumento do TPSS na presença de dimensões cavitárias normais.¹⁰ Este fenômeno, também observado no estudo de Mavinkurve-Groothuis e cols¹, pode ser atribuído à perda de miócitos e aumento do depósito de colágeno com consequente fibrose miocárdica.

Trata-se, portanto, de mais um artigo que tenta demonstrar a importância da detecção precoce dos sinais de CTX associados ao tratamento com antracíclicos, sugerindo que tanto os biomarcadores quanto o strain pelo 2D-STE são necessários para este diagnóstico.

Como todo estudo este também apresenta limitações. Não foi possível o acompanhamento completo de todos os pacientes. Anemia e leucocitose, frequentes na LLA, podem alterar a função miocárdica. A avaliação preditora das variáveis foi prejudicada pela ausência de uma análise de regressão multivariada. Embora as variabilidades intra e interobservador dos parâmetros do strain sejam baixas, as diferenças observadas entre os diversos fabricantes limitam a aplicação dos resultados àqueles serviços que dispõem da mesma tecnologia aplicada neste estudo.

Artigo Comentado

Referências

1. Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Pourier M, Loonen J, Feuth T, Hoogerbrugge PM, et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jun;14(6):562-9.
2. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2010 Sep 24;144(1):3-15.
3. Wells QS, Lenihan DJ. Reversibility of left ventricular dysfunction resulting from chemotherapy: can this be expected? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Sep-Oct;53(2):140-8.
4. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001 Jun;3(3):315-22.
5. Eidem BW. Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Dec;21(12):1290-2.
6. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fossa A, Fossa SD, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol*. 2011 Feb 1;107(3):472-7.
7. Kalil Filho R HL, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 (Supl.1)):1-52. 5
8. Santos M.V.C. PMG, Macedo C.R.D.P, Petrilli A.S., Azeka E., Jatene I.B. et al. . I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5 Supl.1):1-68.
9. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011 May 1;107(9):1375-80.
10. Lopez-Andres N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuee J, Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jan;14(1):74-81.