



## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Cardiotoxicidade subclínica em oncologia: o impacto da deteção precoce



## Subclinical cardiotoxicity in cancer therapy: The impact of early detection

Ana G. Almeida<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Clinica Universitária de Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal*

<sup>b</sup> *Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, CHLN, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal*

Disponível na Internet a 7 de dezembro de 2016

Os efeitos cardíacos associados aos tratamentos oncológicos constituem um problema da atualidade. A eficácia crescente destes agentes terapêuticos tem conduzido à potencial transformação de neoplasias em patologias crônicas, com menor risco de recorrência ou progressão, verificando-se mesmo a cura em certos casos. Contudo, a sobrevida aumentada, ou mesmo a esperança de vida equivalente à da população geral, tem sido ensombrada pelo risco dos potenciais efeitos a distância das terapêuticas oncológicas cardiotoxícas. Entre outros tipos de neoplasias, a da mama, ao atingir com frequência mulheres num grupo etário com esperança de vida longa, é particularmente visado pelo potencial risco de compromisso da sobrevida devido à cardiotoxicidade (CT)<sup>1</sup>.

A CT pode manifestar-se em diferentes formas, que vão de arritmias, a lesão coronária, valvular ou pericárdica, mas possivelmente a mais temível é a representada pela disfunção ventricular, cuja manifestação final será a insuficiência cardíaca<sup>2</sup>, com óbvio impacto direto no prognóstico.

A disfunção ventricular como manifestação de CT parece, por sua vez, situação multifatorial, ainda não adequadamente esclarecida nos fatores envolvidos. Assim, embora se considere ser irreversível no caso da denominada CT tipo I, representada pelo efeito das antraciclina como paradigmático, dose-dependente e com lesões precoces de apoptose,

nem todos os doentes que a apresentam evoluem com lesão irreversível. Por outro lado, a CT tipo II, de que o efeito do trastuzumab é considerado exemplo, que é independente de dose, não conduz a apoptose e associa-se a típica reversibilidade da lesão cardíaca; esta reversibilidade nem sempre ocorre<sup>3</sup>. Diferentes estudos apontaram como fatores de risco para CT em associação às antraciclina a idade, o sexo feminino, a presença de hipertensão arterial, insuficiência renal, cardiopatia pré-existente e fatores genéticos; contudo, há um desconhecimento considerável nos fatores envolvidos para outros tipos de quimioterapia<sup>4</sup>.

Independentemente dos possíveis fatores envolvidos, a necessidade de deteção atempada da disfunção ventricular é indiscutível e preconizada pelas várias sociedades científicas<sup>3,4</sup>, nomeadamente sendo recomendada a avaliação pré-tratamento, que pode influenciar a escolha do fármaco de quimioterapia e o seguimento periódico da função ventricular.

É, assim, claro o papel da imagem cardíaca, cujo papel é inerente a esta avaliação funcional. Na atualidade, o critério proposto para CT baseia-se na redução da fração de ejeção (FE)<sup>3,4</sup>. Se bem que seja um índice influenciado por múltiplas variáveis, nomeadamente a pré e a pós-carga, é seguramente o mais estudado como índice funcional e o mais utilizado em estudos prognósticos em cardiologia.

De entre os métodos de imagem disponíveis, a ecocardiografia tem sido o método proposto como de primeira linha para estudo destes doentes, pela sua ampla disponibilidade, reprodutibilidade, versatilidade e ausência de radiação<sup>3</sup>. Contudo, o estudo dos volumes e FE por ecocardiografia

DOI do artigo original:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.06.009>

Correio eletrónico: [anagalmeida@gmail.com](mailto:anagalmeida@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.10.003>

0870-2551/© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

2D associa-se a variabilidade que pode atingir os 11%, limitando o diagnóstico de CT, sendo actualmente recomendado o recurso ao 3D que assegura menor variabilidade e maior capacidade de detecção de disfunção ventricular por CT<sup>5</sup>. A ressonância magnética, embora método de referência para determinação da FE e suscetível de revelar fibrose miocárdica, tem na maioria dos centros acessibilidade limitada, não permitindo habitualmente seguimento clínico de rotina. A sua utilização é indicada na atualidade na resolução de discrepâncias ou quando se propõe a interrupção de medicação com base na FE por ecocardiografia<sup>3,6</sup>.

O advento dos estudos de deformação miocárdica por ecocardiografia de *speckle tracking* têm vindo a demonstrar em várias patologias que esta técnica é suscetível de detetar alterações precoces da função ventricular, antes de a FE se alterar e de haver manifestações clínicas. Em doentes com insuficiência cardíaca, as alterações do *strain* são melhor preditor de risco do que a FE<sup>7,8</sup>.

Nos doentes submetidos a terapêuticas oncológicas, sobretudo de quimioterapia e também de radioterapia, vários estudos têm sugerido ser possível a deteção precoce da lesão miocárdica por *speckle tracking* como preditora de posterior redução da FE, que tem sensibilidade limitada para as fases iniciais de disfunção, e de insuficiência cardíaca, ambos eventos tardios comprometedores da sobrevida. Numa revisão sistemática de 21 estudos e 1504 doentes, as alterações do *strain* longitudinal global surgiram precocemente após início da terapêutica com antraciclina e precederam as alterações da FE<sup>9,10</sup>; embora nem todos os estudos tenham encontrado estes resultados ou os mesmos índices como preditores. A dimensão limitada de muitos estudos e a heterogeneidade das populações incluídas, nomeadamente no que respeita aos fármacos de quimioterapia utilizados, podem certamente contribuir para as discrepâncias encontradas.

O presente estudo em análise, de Portugal et al., desenvolvido em um único centro, teve como objetivo avaliar prospectivamente a evolução da contractilidade miocárdica, avaliada pela deformação miocárdica longitudinal por *speckle tracking*, numa população de considerável dimensão, 158 doentes com neoplasia da mama submetidas a quimioterapia com antraciclina e trastuzumab, e a sua relação com o desenvolvimento de CT, estabelecido de acordo com as recomendações<sup>11</sup>. Num seguimento médio de 5,4 meses, observaram uma incidência global de CT de 18,9%, sendo de 38,1% para as doentes tratadas com os dois fármacos, incidência sobreponível à descrita em outras séries<sup>9,10</sup>. Adicionalmente, registaram diminuição do *strain* longitudinal global em 61,4% da população, sendo que a sua presença foi preditora independente de CT, em análise multivariada, com um risco 4,88 vezes superior (OR 4,88 IC 1,32-18,0, p=0,017).

Estes achados, que também encontraram paralelo em outros estudos, se bem que de menores populações ou retrospectivos, participam em consolidar a convicção de que estas alterações mais subtis da função ventricular, representadas pelas alterações da deformação, possibilitam um diagnóstico mais precoce de disfunção ventricular e abrem portas à possibilidade de intervenção terapêutica igualmente precoce, com a intenção de intervir favoravelmente no prognóstico à distância. Suportando esta perspectiva, em doentes tratados com antraciclina e evidência de

CT, observou-se relação inversa entre a precocidade da terapêutica com enalapril e bisoprolol ou carvedilol, e a melhoria da FE, ou seja, a reversibilidade total ou parcial da disfunção ventricular<sup>12</sup>. Estudos preliminares, em pequenas populações, sugerem a possibilidade de serem identificados marcadores mais sensíveis para início da terapêutica de prevenção secundária, mas é cedo para conclusões definitas, aguardando-se estudos multicêntricos, prospectivos e aleatorizados que possam definir direções apropriadas<sup>3,4</sup>.

Na atualidade há ainda numerosos aspetos controversos e de difícil valorização, dado o contexto de mudança e evolução rápida que se verifica no que respeita aos novos fármacos e estratégias terapêuticas em oncologia, assim como a identificação clara dos fatores que intervêm no desencadeamento da toxicidade cardíaca e que possam ser adequada e atempadamente corrigidos. Outros aspetos em debate relacionam-se com as estratégias diagnósticas e de seguimento mais apropriadas, no que respeita aos métodos, à sua seriação e valorização e ainda ao melhor algoritmo de intervenção terapêutica com intenção de minorar as complicações à distância. Os métodos diagnósticos disponíveis apresentam também desenvolvimentos e oferecem novas oportunidades de avaliação e deteção de alterações subclínicas e precoces, nomeadamente no que diz respeito à estrutura e histopatologia miocárdica e a novos biomarcadores<sup>13,14</sup>, que abrem outras perspectivas para o diagnóstico e prevenção secundária.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention and management. *Can J Cardiol.* 2014;30:869–78.
2. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1077–84.
3. Plana JC, Galderisi M, Barac A, 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;27:911–39.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016.
5. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:77–84.
6. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *J Am Coll Cardiol Img.* 2014;7:824–38.
7. Rangel I, Gonçalves A, de Sousa C, et al. Global Longitudinal strain as a potential prognostic marker in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Rev Port Cardiol.* 2014;33:403–9.

8. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, et al. Global 2- dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:618–24.
9. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. A systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2751–68.
10. Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:493–8.
11. Portugal G, Branco LM, Galrinho A, et al. Importância da deformação longitudinal na detecção da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia e na identificação de padrões específicos de afectação segmentar. *Rev Port Cardiol.* 2017;36: 9–15.
12. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55: 213–20.
13. Jordan JH, Vasu S, Morgan TM, et al. Anthracycline-associated T1 mapping characteristics are elevated independent of the presence of cardiovascular comorbidities in cancer survivors. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;8, pii: e004325.
14. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart.* 2016;102:425–30.