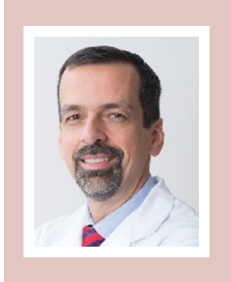


Strain no Monitoramento da Cardiotoxicidade pela Terapia do Câncer: Onde Estamos após o Estudo SUCCOUR?

Strain in Monitoring Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity: Where are We After the SUCCOUR Study?

Cardioeco Centro de Diagnóstico Cardiovascular,¹ Curitiba, PR; Quanta Diagnóstico e Terapia,² Curitiba, PR; Sociedade Brasileira de Cardiologia,³ Rio de Janeiro, RJ; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo,⁴ São Paulo, SP; Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,⁵ São Paulo, SP, Brasil.



 Silvio Henrique Barberato^{1,2,3}



Ludhmila Abrão Hajjar^{4,5}

Nas últimas décadas, os avanços no tratamento do câncer levaram a aumento significativo na taxa de sobrevivência de diversos tipos de neoplasias. Por outro lado, a sobrevivência ao câncer expôs a vulnerabilidade dos pacientes às complicações cardiovasculares decorrentes da terapia oncológica potencialmente cardiotoxicidade.^{1,2} As doenças cardiovasculares são atualmente reconhecidas como uma das principais causas de morbidade e mortalidade nos sobreviventes do câncer, na dependência do tipo de abordagem terapêutica empregada, da idade e da presença de fatores de risco cardiovasculares preexistentes.³ Pela grande incidência do câncer de mama em mulheres, as antraciclina e os anticorpos monoclonais contra o Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano do Tipo 2 (HER2, sigla do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-Type 2*) são as drogas mais lembradas como potenciais causadoras de Cardiotoxicidade (CTX).⁴ Entretanto, outras medicações, como Inibidores do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors*), inibidores da tirosina-quinase, inibidores do proteossoma e inibidores *checkpoint* imunológicos, além da radioterapia mediastinal, são também agentes reconhecidos por terem eventual efeito deletério para o sistema cardiovascular.⁴ Vale lembrar que a CTX pode se expressar não apenas como disfunção miocárdica, mas também como síndrome coronariana aguda, arritmia, valvopatia,

doença pericárdica, hipertensão arterial sistêmica e hipertensão pulmonar.⁵ Assim, embora a disfunção sistólica do Ventrículo Esquerdo (VE) secundária à terapêutica anticâncer não seja a única manifestação de CTX, seu desenvolvimento é um dos mais preocupantes dilemas na prática clínica da Cardio-Oncologia, e os termos são frequentemente usados como sinônimos.

O diagnóstico da disfunção ventricular esquerda no cenário da CTX baseia-se tradicionalmente na avaliação seriada da Fração de Ejeção do VE (FEVE) pelo método de Simpson ao ecocardiograma bidimensional.⁶ Embora existam variações entre as diretrizes internacionais e *trials* oncológicos, a definição mais empregada de CTX reside na queda de pelo menos dez pontos absolutos para uma FEVE abaixo do limite inferior do normal após o tratamento do câncer (considerado abaixo de 53% para o consenso de imagem cardiovascular *European Association of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography – EACVI/ASE*⁷ – ou abaixo de 50% para a *European Society of Cardiology – ESC*).⁸ Entretanto, a FEVE tem importantes limitações, que incluem significativas variabilidades inter e intraobservador, dependência das condições de carga e baixa sensibilidade às pequenas mudanças da função ventricular esquerda.⁹ Por isso, postulou-se que as alterações na FEVE tenderiam a ocorrer mais tardiamente, quando o dano miocárdico pudesse ser grave o suficiente para determinar uma cardiomiopatia irreversível.

A ecocardiografia tridimensional e a Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) são técnicas de imagem mais confiáveis e precisas na avaliação da FEVE dos pacientes com câncer, detectando alterações mais sutis da função cardíaca do que a ecocardiografia bidimensional tradicional.¹⁰ Apesar das vantagens, ambos os métodos não são rotineiramente utilizados na prática clínica cotidiana, devido à falta de amplo acesso e de equipe treinada e ao custo relativamente alto.¹¹ Assim, existia a necessidade de uma ferramenta que fosse acessível na rotina diária e, ao mesmo tempo, sensível para a detecção de pequenas alterações subclínicas da função miocárdica.

Palavras-chave

Cardiotoxicidade; Ecocardiografia Doppler; Antineoplásicos.

Correspondência: Silvio Henrique Barberato •

Avenida República Argentina, 1.336, sala 215 – Vila Izabel. CEP: 80620-010. Curitiba, PR, Brasil.

E-mail: silviohb@cardiol.br

Artigo recebido em 28/7/2021; revisado em 1/8/2021; aceito em 16/8/2021

DOI: 10.47593/2675-312X/20213403eabc247

Na última década, emergiu, no cenário clínico, a técnica do *Speckle Tracking* 2D (2D-ST), capaz de avaliar a deformação miocárdica como marcador de contratilidade. O 2D-ST permite a estimativa do *Strain* Longitudinal Global (SLG) do VE, um parâmetro robusto e sensível para detectar disfunção miocárdica subclínica. O SLG tem reprodutibilidade superior à FEVE pelo ecocardiograma bidimensional tradicional e maior correlação com a FEVE calculada pela RMC.¹⁰ Em geral, considera-se como valor de corte normal $\geq -18\%$ (valor absoluto sem o sinal negativo). Múltiplos estudos mostraram que uma redução precoce do SLG prediz uma queda subsequente da FEVE em pacientes recebendo quimioterapia com antraciclina.⁷ A definição mais aceita no momento para o diagnóstico de CTX por meio do SLG foi proposta pelo consenso EACVI/ASE e leva em conta a variação relativa do parâmetro ao longo do tempo, comparando o SLG basal com aquele obtido após o tratamento com a droga potencialmente cardiotoxicidade. Assim, indica-se a presença de disfunção subclínica do VE quando ocorre queda relativa de mais de 15% do valor basal do SLG. A diminuição relativa entre 8% e 15% sugere acompanhamento mais frequente do paciente, e variação abaixo de 8% é consistente com manutenção adequada da função cardíaca.⁹ É importante ressaltar que o SLG também tem limitações, incluindo a forte dependência da qualidade de imagem, a vulnerabilidade às condições de carga e arritmias e a variabilidade das aferições entre os softwares dos fabricantes de equipamentos. Recomenda-se usar sempre a mesma marca de ecocardiógrafo e a mesma versão do software de 2D-ST para a avaliação seriada do SLG no acompanhamento de um mesmo indivíduo.¹² Apesar da intensa pesquisa e do corpo de publicações gerado, não existe ainda consenso sobre qual parâmetro ecocardiográfico de função sistólica do VE deva ser empregado ao longo do tratamento oncológico para monitorar CTX e indicar intervenção cardioprotetora de forma apropriada. Diversos estudos descreveram a variação relativa e/ou o valor absoluto do SLG como preditores de disfunção do VE e pior prognóstico, porém há pouca evidência para apoiar o início da terapia medicamentosa com inibidores do sistema renina-angiotensina e/ou betabloqueadores guiada por mudanças no SLG.¹³ Estudo em portadoras de câncer de mama HER2 positivo sob terapia adjuvante sugeriu que a detecção precoce da lesão cardíaca orientada pela redução do SLG pode levar à recuperação total ou parcial da função do VE por meio de intervenções apropriadas, como o início do tratamento cardioprotetor e/ou ajuste da terapia do câncer.¹⁴ Entretanto, a falta de comparação direta entre as duas abordagens de vigilância (SLG versus FEVE) não permitiu atestar a superioridade de um método sobre o outro para desencadear tratamento medicamentoso em pacientes assintomáticos com disfunção sistólica ventricular esquerda (insuficiência cardíaca estágio B).

O estudo multicêntrico randomizado SUCCOUR (*Strain sUrveillance of Chemotherapy for improving Cardiovascular Outcomes*) foi desenhado para trazer essa resposta, comparando duas estratégias distintas de monitoramento da CTX para início da terapia cardioprotetora: a tradicional, guiada pela FEVE, contra a nova, guiada pelo SLG.¹⁵ Foram acompanhados por 1 ano 307 pacientes (91% com câncer de mama, dos quais quase 88% do tipo HER2) tratados com antraciclina e estratificados como de alto risco para insuficiência cardíaca. Betabloqueadores e/ou

inibidores do sistema renina-angiotensina foram administrados quando houve queda superior a 10 pontos da FEVE para um valor absoluto $<55\%$ (ou queda superior a 5% se acompanhada de sintomas) em qualquer dos braços do estudo, ou quando ocorreu queda relativa do SLG $\geq 12\%$ no braço guiado pelo *strain*. O desfecho primário foi a comparação da mudança na FEVE entre os dois grupos ao longo do estudo. Os desfechos secundários foram as comparações das incidências de CTX (declínio na FEVE) e de insuficiência cardíaca sintomática, além das taxas de conclusão da quimioterapia. A FEVE foi obtida pelo ecocardiograma tridimensional na maioria dos pacientes (apenas cerca de 8% por meio do ecocardiograma bidimensional). O SLG foi exequível em 100% da amostra na condição basal e em 81% dos pacientes ao final do estudo. A piora na qualidade da janela acústica torácica ao longo do tratamento do câncer, que prejudica a obtenção dos três planos apicais necessários ao cálculo do SLG, reflete uma série de fatores, como mastectomia esquerda, inserção de prótese ou expansor de mama, radioterapia concomitante e caquexia. Após 1 ano de seguimento, não foi observada diferença significativa na mudança da FEVE entre os grupos, porém menos pacientes foram diagnosticados com CTX no grupo guiado pelo SLG (5,8% versus 13,7%, $p=0,02$).¹⁵ Embora os autores tenham concluído que tais resultados cancelam o uso do SLG para iniciar precocemente a terapia cardioprotetora, o editorial que acompanhou o estudo foi bastante duro no questionamento de tais suposições.¹⁶ É preciso chamar a atenção para algumas importantes limitações do SUCCOUR. O principal ponto é que o estudo não atingiu seu desfecho primário (a diferença média observada na FEVE após 1 ano de seguimento foi -3%, para o braço da FEVE, versus -2,7%, para o braço do SLG, com $p=0,69$). Em adição, o achado de FEVE $<55\%$ após 1 ano também não foi diferente entre os grupos (21% versus 22%). Os valores de corte empregados para definir declínios significativos da FEVE e do SLG não foram os mais utilizados na atualidade, pois o desenho do estudo foi estabelecido antes da publicação do consenso EACVI/ASE. Assim, o nível de sensibilidade para mudança do SLG foi superior ao atualmente recomendado. Além disso, o impacto clínico de curto prazo pode ser questionado, pois o desfecho de hospitalização por insuficiência cardíaca foi raro (somente um paciente em cada grupo). Outra preocupação foi o fato de que a incorporação do conceito de disfunção miocárdica pelo SLG levou à descontinuação da terapia em nove pacientes, comparado com apenas cinco no grupo guiado pela FEVE. Embora esses números não tenham atingido diferença estatisticamente significativa, a tendência a interferir mais na terapia oncológica pode ser crítica no desfecho clínico de casos individuais de câncer. Finalmente, a estratégia baseada no SLG trouxe como consequência a prescrição de medicações cardiológicas em mais do que o dobro dos pacientes desse grupo, em comparação ao grupo da FEVE. Este fato não deve ser ignorado na prática clínica pelo potencial de acarretar efeitos colaterais e impacto financeiro aos pacientes. Embora a redução do SLG pareça ser preditora do declínio posterior da FEVE, não se sabe quantos dos pacientes no braço SLG desenvolveriam CTX se não fossem tratados.

Por outro lado, os resultados do estudo publicados até o momento estão limitados à janela de observação temporal de 1 ano. Sabe-se que a doxorubicina e o trastuzumabe podem acarretar

modesto, porém persistente, declínio da FEVE até 3 anos após o tratamento.¹⁷ O que resta saber é se o declínio assintomático da função cardíaca terá impacto de longo prazo no desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca, necessidade de hospitalizações e mortalidade para os pacientes sobreviventes do câncer. É razoável supor que o coração submetido ao insulto cardiotoxíco subclínico guarde uma menor reserva miocárdica e seja mais suscetível às complicações cardiovasculares no longo prazo. Além do diagnóstico de CTX, vale lembrar que a identificação da redução do SLG mostrou valor prognóstico em estudos retrospectivos.¹⁸

Embora o SUCCOUR tenha sido um estudo ansiosamente aguardado, pela expectativa de mudar o paradigma atual de monitoramento cardio-oncológico, a superioridade do SLG no manejo dos pacientes sob risco de CTX não foi confirmada de forma categórica. Assim, um olhar alternativo deve ser dirigido para sua mensagem final. A abordagem clínica atual, de acompanhar e aguardar a redução da FEVE em mais de dez pontos para um valor <50%, para só então intervir,

não parece ser tardia, em termos práticos. Não se trata de descartar a informação trazida pelo SLG, cuja detecção de disfunção subclínica é bem-vinda e deve ser levada em conta dentro de uma abordagem clínica criteriosa e vigilante. O monitoramento cardiológico dos pacientes oncológicos sob risco moderado a alto de insuficiência cardíaca deve ser feito com todas as ferramentas ao alcance do cardiologista. Entretanto, nos serviços e/ou situações em que não é possível o acompanhamento pelo SLG (devido à indisponibilidade da técnica ou em pacientes cujas imagens ecocardiográficas são inapropriadas para análise), o rastreamento por meio da FEVE está correto, por enquanto. Embora o SLG seja mais sensível e reproduzível, não parece haver vantagem no momento em tratar pacientes oncológicos assintomáticos e estáveis baseando-se exclusivamente em seus achados.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

1. 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 Sep 21;37(36):2768-801. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
2. Hajjar LA, Costa IB, Lopes MA, Hoff PM, Diz MD, Fonseca SM, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43.
3. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.1920>
4. 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. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400>
5. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, et al. Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: a pragmatic approach to the american and european cardio-oncology guidelines. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e018403. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018403>
6. Barberato SH, Romano MM, Beck AL, Rodrigues AC, Almeida AL, Assunção BM, et al. Position Statement on Indications of Echocardiography in Adults - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):135-81. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20190129>
7. 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: <https://doi.org/10.1016/j.jecho.2014.07.012>
8. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
9. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendirathan P, et al. Contemporary role of echocardiography for clinical decision making in patients during and after cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1122-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.025>
10. Lambert J, Lamacie M, Thampinathan B, Altaha MA, Esmailzadeh M, Nolan M, et al. Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*. 2020;106(11):817-23. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316297>
11. Stankovic I, Dweck MR, Marsan NA, Bergler-Klein J, Holte E, Manka R, et al. The EACVI survey on cardiac imaging in cardio-oncology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(4):367-71. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa111>
12. Badano LP, Koliaas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591-600. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu042>
13. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1504-24. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.1957>
14. Santoro C, Esposito R, Lembo M, Sorrentino R, De Santo I, Luciano F, et al. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(12):1345-52. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez194>
15. Thavendirathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al.; SUCCOUR Investigators. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 2;77(4):392-401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020>
16. Moselehi JJ, Witteles RM. Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):402-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.014>
17. Narayan HK, Finkelman B, French B, Plappert T, Hyman D, Smith AM, et al. Detailed echocardiographic phenotyping in breast cancer patients: associations with ejection fraction decline, recovery, and heart failure symptoms over 3 years of follow-up. *Circulation*. 2017;135(15):1397-412. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023463>
18. Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;1-64. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200266>