

# Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Antraciclina no Seguimento a Longo Prazo de Sobreviventes de Linfoma: Uma Análise Speckle Tracking Multi-Layer

*Subclinical Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in the Long-Term Follow-Up of Lymphoma Survivors: A Multi-Layer Speckle Tracking Analysis*

Yu Kang,<sup>1\*</sup> Fei Xiao,<sup>2\*</sup> Haiyan Chen,<sup>3\*</sup> Wei Wang,<sup>1</sup> Lijing Shen,<sup>2</sup> Hang Zhao,<sup>1</sup> Xuedong Shen,<sup>1</sup> Fangyuan Chen,<sup>2</sup> Ben He<sup>1</sup>

Department of Cardiology - Renji Hospital - School of Medicine - Shanghai Jiaotong University, Shanghai - China<sup>1</sup>

Department of Hematology - Renji Hospital - School of Medicine - Shanghai Jiaotong University, Shanghai - China<sup>2</sup>

Department of Echocardiography - Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai - China<sup>3</sup>

\* Yu Kang, Fei Xiao e Haiyan Chen contribuíram igualmente para o estudo

## Resumo

**Fundamentos:** A antraciclina gera uma disfunção ventricular esquerda progressiva associada a um prognóstico ruim.

**Objetivos:** O propósito deste estudo foi avaliar se a análise layer específico de strain poderia avaliar disfunção ventricular esquerda subclínica após exposição a antraciclina.

**Métodos:** Foram inscritos quarenta e dois sobreviventes tratados com antraciclina por linfoma não Hodgkin de células B grandes, de  $55,83 \pm 17,92$  anos (grupo de quimioterapia) e 27 voluntários saudáveis, de  $51,39 \pm 13,40$  anos (grupo controle). A dose cumulativa de epirubicina no grupo de quimioterapia foi de  $319,67 \pm 71,71$  mg/m<sup>2</sup>. O tempo desde a última dose de epirubicina até o exame ecocardiográfico foi de  $52,92 \pm 22,32$  meses. Analisaram-se o strain longitudinal global (GLS), o circunferencial (GCS) e o strain radial (GRS), os valores das camadas subendocárdica, média e subepicárdica so strain longitudinal (LS-ENDO, LS-MID, LS-EPI) e do strain circunferencial (CS-ENDO, CS-MID, CS-EPI). O gradiente de strain transmural foi calculado como a diferença no strain sistólico pico entre as camadas subendocárdicas e subepicárdicas. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** Os parâmetros convencionais da função sistólica e diastólica não mostraram diferenças significativas entre dois grupos. Comparados aos controles, os pacientes apresentaram GCS e GLS significativamente menores. A análise de speckle tracking multi-layer mostrou uma redução significativa no strain circunferencial da camada subendocárdica, o gradiente transmural CS e o strain longitudinal das três camadas. Em contraste, os dois grupos não diferiram no gradiente de strain longitudinal transmural e de strain radiais.

**Conclusões:** Provou-se a deterioração preferencial do strain subendocárdico em sobreviventes de longa duração após exposição à antraciclina. O ecocardiograma de speckle tracking multi-layer pode facilitar o acompanhamento longitudinal dessa coorte de pacientes em risco. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):219-228)

**Palavras-chave:** Cardiotoxicidade; Antraciclina; Linfoma Não Hodgkin; Neoplasias Hematológicas/quimioterapia; Ecocardiografia.

## Abstract

**Background:** Anthracycline generates progressive left ventricular dysfunction associated with a poor prognosis.

**Objectives:** The purpose of this study was to evaluate whether layer-specific strain analysis could assess the subclinical left ventricular dysfunction after exposure to anthracycline.

**Methods:** Forty-two anthracycline-treated survivors of large B-cell non-Hodgkin lymphoma, aged  $55.83 \pm 17.92$  years (chemotherapy group) and 27 healthy volunteers, aged  $51.39 \pm 13.40$  years (control group) were enrolled. The cumulative dose of epirubicin in chemotherapy group was  $319.67 \pm 71.71$  mg/m<sup>2</sup>. The time from last dose of epirubicin to the echocardiographic examination was  $52.92 \pm 22.32$  months. Global longitudinal (GLS), circumferential (GCS) and radial strain (GRS), subendocardial, mid and subepicardial layer of longitudinal (LS-ENDO, LS-MID, LS-EPI) and circumferential strain (CS-ENDO, CS-MID, CS-EPI) values were analyzed. Transmural strain gradient was calculated as differences in peak systolic strain between the subendocardial and subepicardial layers. A value of  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** Conventional parameters of systolic and diastolic function showed no significant difference between two groups. Compared with controls, patients had significantly lower GCS and GLS. Multi-layer speckle tracking analysis showed significant reduction of circumferential strain of subendocardial layer, transmural CS gradient and longitudinal strain of all three layers. In contrast, the two groups did not differ in transmural longitudinal strain gradient and radial strains.

**Conclusions:** It proved the preferential impairment of subendocardial deformation in long-term survivors after exposure to anthracycline. Multi-layer speckle tracking echocardiography might facilitate the longitudinal follow-up of this at-risk patient cohort. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):219-228)

**Keywords:** Cardiotoxicity; Anthracyclines; Lymphoma, Non-Hodgkin; Hematologic Neoplasias/drug therapy; Echocardiography

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Fangyuan Chen e Ben He •

Department of Hematology - Renji Hospital - School of Medicine - Shanghai Jiaotong University. No. 1630 Dongfang Rd, 200126, Shanghai - China

E-mail: chenfangyuan1027@163.com

Artigo recebido em 11/07/2017, revisado em 05/09/2017, aceito em 06/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180042

## Introdução

A antraciclina, um agente quimioterapêutico de uso comum no tratamento de um amplo espectro de neoplasias hematológicas e tumores sólidos, é prejudicada por uma potencial cardiotoxicidade eventualmente fatal.<sup>1,2</sup> A disfunção ventricular esquerda induzida por antraciclina é considerada refratária à terapia farmacológica convencional e associada a um mau prognóstico. Portanto, a detecção de disfunção miocárdica subclínica é de vital importância para o equilíbrio entre o risco cardíaco e o potencial tratamento do câncer.

O ecocardiograma bidimensional de speckle tracking, baseado em detalhes de imagens do tracking local quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco,<sup>3-6</sup> permitiu medidas mais precisas do desempenho sistólico regional do miocárdio. Demonstrou-se que os pacientes tratados com quimioterapia à base de epirrubina apresentaram uma diminuição significativa nos valores de strain, enquanto que a FEVE permaneceu estável e dentro dos limites normais.<sup>7,8</sup> Com base na tecnologia de speckle tracking 2D, uma nova ferramenta off-line foi recentemente introduzida que tem o potencial de medir strains em camadas subendocárdicas e subepicárdicas comparativamente.

Portanto, os objetivos deste estudo foram avaliar se a análise layer específico de strain sistólico poderia diferenciar alterações subclínicas da função ventricular esquerda em pacientes após exposição a quimioterapia à base de antraciclina.

## Métodos

### Estudo da população

Um total de 45 sobreviventes tratados com antraciclina por grande linfoma não-Hodgkin de células B confirmado histopatologicamente e que não foram tratados há pelo menos um ano foram incluídos neste estudo entre março de 2014 e dezembro de 2015 (grupo de quimioterapia). Os critérios de exclusão foram hipertensão não controlada, doença valvular severa, doença congênita, complexo QRS alargado em ECG de superfície, arritmia, antecedentes de insuficiência cardíaca e/ou doença arterial coronariana. Um total de 28 pacientes pareados por idade e gênero encaminhados ao hospital por dor no peito não específica ou palpitações, mas sem história de doença cardiovascular e com eletrocardiogramas, ecocardiogramas, exercício de esforço na esteira, e eletrocardiogramas ambulatoriais contínuo de 24 horas foram selecionados como controles (grupo controle). Todos os assuntos deram consentimento informado, e o comitê de ética em pesquisa do hospital Renji aprovou o protocolo.

### Imagem ecocardiográfica

As imagens foram obtidas na posição de decúbito lateral esquerdo com sistemas de ultra-som Vivid E9 (GE Healthcare, Horton, Noruega). As imagens bidimensionais padrão foram adquiridas de acordo às recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.<sup>9</sup> A profundidade foi minimizada para otimizar a taxa de velocidade. Pelo menos três batidas foram armazenadas digitalmente para análise off-line. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada usando o

método de biplano Simpson modificado. O índice de massa de ventrículo esquerdo, a espessura relativa da parede (ERP), as velocidades de enchimento diastólico precoce (E) e o pico tardio (A) também foram medidas. O ecocardiograma Doppler tecidual foi realizado com o volume da amostra posicionado na parede livre basal do VE e o septo na junção anular mitral para obter a velocidade sistólica anular mitral lateral (S') e a velocidade tecidual miocárdica diastólica precoce (E').

### Ecocardiografia de multi-layer speckle tracking

Imagens de escala de cinza para análises speckle tracking offline foram adquiridas a taxa de quadros de 53 a 84 MHz. Foi utilizado Echopac versão 11.1 (GE Healthcare, Horton, Noruega) para a análise multi-layer do strain. A análise de tracking automático foi realizada na vista apical de 4 câmaras, de 2 câmaras e de eixo longo para o strain longitudinal e na vista parasternal do eixo curto no nível basal, médio-papilar e apical para o strain circunferencial e radial de acordo com a instruções do vendedor.

A borda endocárdica foi traçada manualmente no final da diástole. A ROI (região de interesse) para análise de strain foi ajustada manualmente. A localização dos pontos de tracking foi ajustada quando necessário para que a região de interesse se estendesse das bordas endocárdicas às epicárdicas para aproximar o miocárdio, o qual foi dividido em camadas de miocárdio subendocárdico, médio e subepicárdico de igual espessura.

As medidas de strain circunferencial pico (CS) e de strain radial (RS) foram obtidas a partir dos segmentos basal, médio do septal, lateral, inferior, anterior, anteroseptal, paredes posteriores, segmentos apicais de paredes laterais anterior, inferior, septal, em total 18 segmentos. As medidas de strain longitudinal pico (LS) foram obtidas a partir dos segmentos basal, médio e apical das paredes inferiores anterior, inferior, anteroseptal, anterolateral, inferoseptal e inferolateral, em total 16 segmentos. Em cada segmento, os LS e CS subendocárdicos, médios e subepicárdicos foram calculados automaticamente. Os valores do strain regional foram calculados para determinar o strain global longitudinal/circunferencial/radial (GLS, GCS, GRS), LS y CS globais, subendocárdicos, médios e subepicárdicos (LS-ENDO, LS-MID, LS-EPI), (CS-ENDO, CS-MID, CS-EPI). O gradiente de strain transmural foi calculado como diferenças do strain sistólica pico entre as camadas subendocárdicas e subepicárdicas. Os valores de strain de cada nível foram calculados.

### Reprodutibilidade

A reprodutibilidade intra e inter-observador foi avaliada calculando a diferença entre os valores de 10 pacientes selecionados aleatoriamente, medidos por um observador duas vezes e por um segundo observador.

### Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão. As variáveis contínuas com distribuição não normal foram expressas como intervalo mediano e interquartil. As diferenças entre os dois grupos foram determinadas por meio do teste *t* de amostras independentes

para as variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Kruskal Wallis para a distribuição não normal. O teste K-S de uma amostra foi utilizado para determinar a normalidade dos dados. O teste de ANOVA de uma via foi utilizado para comparar as diferenças entre os valores de strain de diferentes camadas e diferentes níveis dentro de cada grupo. As relações entre os valores do strain e a dose cumulativa de antraciclina foram determinadas pela análise de correlação de Pearson. A reprodutibilidade interobservador e intraobservador de valores de strain foi avaliada utilizando coeficientes de correlação intraclasse (ICCs) e a análise de Bland-Altman. Os dados foram analisados pela SPSS versão 16.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA).

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## Resultados

Três pacientes e um voluntário saudável foram excluídos da análise devido à má qualidade da imagem (definida como  $> 2$  segmentos não visualizados). Um total de 42 pacientes, 18 do sexo masculino, com idade entre 22 e 77 anos (idade média  $55,83 \pm 17,92$  anos) e 27 voluntários saudáveis, 14 homens, com idade entre 32 e 77 anos (idade média  $51,39 \pm 13,40$  anos), foram finalmente incluídos na análise estatística. A Tabela 1 mostra as características clínicas dos dois grupos. Em todos os pacientes, a dose cumulativa de epirrubicina foi de  $319,67 \pm 71,71$  mg/m<sup>2</sup> (variando de 150,94 mg/m<sup>2</sup> a 440,00 mg/m<sup>2</sup>). Os pacientes não receberam radioterapia ou outros agentes cardiotoxicos. Nenhum paciente se queixou de sintomas cardiovasculares relacionados. O EKG permaneceu normal em todos os pacientes. O tempo desde a última dose de epirrubicina até o exame ecocardiográfico foi de  $52,92 \pm 22,32$  meses (variando de 24 meses a 104 meses).

## Parâmetros ecocardiográficos convencionais

A Tabela 2 resume os achados ecocardiográficos nos dois grupos. Os parâmetros convencionais da função sistólica e diastólica, incluindo o volume diastólico do ventrículo esquerdo indexado para a área da superfície corporal (VDF/BSA), o volume sistólico do ventrículo esquerdo indexado para a área de superfície corporal (VSF/BSA), fração de ejeção do ventrículo esquerdo, velocidade E, velocidade A, razão E/A, tempo de desaceleração, velocidade S', E/E', o tempo de relaxamento isovolumétrico não mostrou nenhuma diferença significativa entre dois grupos.

## Ecocardiografia multi-layer speckle tracking

Em ambos os grupos, os strains longitudinal e circunferencial foram maiores na região apical e diminuíram significativamente do nível apical para o nível basal (Tabela 3 e 4). A Tabela 5, Figura 1 mostra os strains longitudinal e circunferencial do ventrículo esquerdo de diferentes camadas miocárdicas em pacientes e controles. Os gradientes de strain transmural LS e CS foram demonstrados em pacientes e controles, com valores de strain que diminuem das camadas subendocárdicas para subepicárdicas. O GCS diminuiu significativamente no grupo de quimioterapia em relação ao grupo de controle ( $-27,73 \pm 3,37\%$  vs  $-24,94\%$  vs  $\pm 4,14\%$ ,  $p = 0,004$ ). A redução do GCS foi atribuída ao CS-ENDO significativamente reduzido, mas preservou o strain CS-EPI em pacientes em comparação com os controles. Os valores de strain longitudinal do ventrículo esquerdo global e as três camadas diminuíram significativamente no grupo de quimioterapia. No entanto, os dois grupos não diferiram no gradiente de strain transmural longitudinal. Pelo contrário, não houve diferença estatística nos strains radiais entre os dois grupos.

Tabela 1 – Características clínicas dos dois grupos

	Normal	Quimioterapia	Valor de p
Número	27	42	
Masculino (n/%)	12 (44,44)	18 (42,86)	0,84
Idade (a)	$50,39 \pm 13,40$	$55,83 \pm 17,92$	0,16
Hipertensão (n/%)	0(0)	4(9,52)	
IECA (n/%)	0(0)	1(2,38)	
BRA (n/%)	0 (0)	1(2,38)	
BCC (n/%)	0(0)	0(0)	
$\beta$ -bloqueador (n/%)	0(0)	1(2,38)	
Fumante (n/%)	5(17,24)	9(21,42)	0,470
DM (n/%)	0(0)	1(2,38)	
PAS (mmHg)	$124,8 \pm 12,6$	$121,6 \pm 12,5$	0,627
PAD (mmHg)	$70,7 \pm 9,3$	$69,5 \pm 7,9$	0,233
FC (bpm)	$78,0 \pm 11,3$	$81,0 \pm 14,5$	0,099

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; BCC: bloqueador de canais de cálcio; PAD: pressão arterial diastólica; DM: diabetes mellitus; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; os valores de p foram avaliados por teste t de amostras independentes.

**Tabela 2 – Parâmetros ecocardiográficos convencionais entre dois grupos**

	Normal	Quimioterapia	Valor de p
VDFVE/ASC (ml)	47,22 ± 13,97	46,99 ± 13,99	0,95
VSFVE/ASC (ml)	16,31 ± 6,24	16,30 ± 6,47	0,99
IMVE (g/m <sup>2</sup> )	79,32 ± 16,66	71,87 ± 13,68	0,13
ERP	0,36 ± 0,05	0,36 ± 0,05	0,93
FEVE (%)	66,46 ± 5,55	66,04 ± 6,52	0,78
Velocidade E (m/s)	80,38 ± 24,11	72,45 ± 16,99	0,11
Velocidade A (m/s)	76,62 ± 17,76	76,61 ± 19,07	0,95
Razão E/A	1,11 ± 0,44	1,01 ± 3,53	0,32
Velocidade S' (m/s)	9,50 ± 2,19	9,24 ± 2,08	0,60
Razão E/E'	6,95 ± 3,21	6,71 ± 2,31	0,71
TD (ms)	145,88 ± 27,81	149,95 ± 34,28	0,61
TRIV (ms)	85,36 ± 20,14	88,13 ± 24,77	0,62

ASC: área de superfície corporal; TD: tempo de desaceleração; RF: redução de fração; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; ERP: espessura relativa da parede; os valores de p foram avaliados por teste t de amostras independentes.

**Tabela 3 – Valores de strain circunferencial de três camadas entre dois grupos estratificados por níveis**

	CS-Endo(%)			CS-Mid(%)			CS-Epi(%)		
	Controle	Quimioterapia	Valor de p	Controle	Quimioterapia	Valor de p	Controle	Quimioterapia	Valor de p
Nível basal	-33,48 ± 5,10	-26,26 ± 4,34	0,000	-23,95 ± 4,26	-22,37 ± 4,28	0,149	-17,58 ± 4,03	-16,85 ± 3,93	0,453
Nível médio	-34,29 ± 4,21	-31,25 ± 5,39	0,014	-24,45 ± 3,46	-22,57 ± 3,67	0,053	-17,54 ± 3,21	-16,85 ± 3,94	0,063
Nível apical	-44,31 ± 6,14	-41,13 ± 9,47	0,038	-30,32 ± 4,46	-28,91 ± 6,34	0,316	-21,77 ± 3,95	-19,81 ± 5,39	0,105
Valor P	0,000	0,000		0,000	0,000		0,000	0,000	

CS-ENDO: strain circunferencial subendocárdico; CS-EPI: strain circunferencial subepicárdica; CS-MID: strain circunferencial do meio. Os valores de P foram analisados por teste ANOVA de via única.

**Tabela 4 – Valores de strain longitudinal de três camadas entre os dois grupos estratificados por níveis**

	LS-Endo(%)			LS-Mid(%)			LS-Epi(%)		
	Controle	Quimioterapia	Valor de p	Controle	Quimioterapia	Valor de p	Controle	Quimioterapia	Valor de p
Nível basal	-18,51 ± 2,55	-16,82 ± 2,36	0,006	-17,74 ± 2,50	-16,49 ± 2,11	0,027	-17,07 ± 2,50	-15,63 ± 2,00	0,009
Nível médio	-22,76 ± 2,72	-21,04 ± 2,87	0,014	-20,82 ± 2,39	-19,45 ± 2,49	0,028	-19,23 ± 2,56	-16,87 ± 2,26	0,000
Nível apical	-34,36 ± 3,23	-32,29 ± 5,69	0,101	-26,20 ± 3,06	-25,08 ± 4,23	0,623	-20,8 ± 2,55	-19,53 ± 5,12	0,538
Valor P	0,000	0,000		0,000	0,000		0,000	0,000	

LS-ENDO: strain longitudinal subendocárdico; LS-EPI: strain longitudinal subepicárdico; LS-MID: strain longitudinal do meio. Os valores de P foram analisados por teste ANOVA de via única.

Não houve correlação entre a dose de antraciclina e os valores layer específico do strain.

#### Variação inter e intraobservador

A medição inter-observador mostrou CCI = 0,91 para CS-endo, 0,83 para CS-MID, 0,91 para CS-EPI, 0,95 para GCS, 0,61 para RS, 0,87 para LS-ENDO, 0,85 para LS-MID,

0,90 para LS-EPI, 0,91 para GLS. Do mesmo modo, a medição intra-observador mostrou CCI = 0,96 para CS-endo, 0,89 para CS-MID, 0,97 para CS-EPI, 0,97 para GCS, 0,73 para RS, 0,86 para LS-ENDO, 0,85 para LS-MID, 0,82 para LS-EPI, 0,94 para GLS, indicando uma reprodutibilidade satisfatória através de análise derivada speckle-tracking multilayer dos valores de strain longitudinal e circunferencial. As curvas de strain de Bland-Altman são mostradas na Figura 2.

Tabela 5 – Valores de strain entre os dois grupos.

	Controle	Quimioterapia	Valor de p
GLS (%)	-21,86 ± 2,38	-20,36 ± 2,58	0,016*
GCS (%)	-27,73 ± 3,37	-24,94 ± 4,14	0,004*
GRS (%)	31,44 ± 12,98	26,89 ± 9,75	0,118
LS-ENDO(%)	-25,21 ± 2,72	-23,38 ± 3,11	0,014*
LS-MID(%)	-21,53 ± 2,36	-20,35 ± 2,58	0,029*
LS-EPI(%)	-18,83 ± 2,19	-17,35 ± 2,48	0,013*
Gradiente LS (%)	-6,38 ± 1,28	-6,03 ± 2,07	0,439
CS-ENDO(%)	-37,37 ± 3,79	-32,88 ± 5,23	0,000*
CS-MID(%)	-26,24 ± 2,98	-24,62 ± 4,13	0,073
CS-EPI(%)	-19,56 ± 4,45	-17,32 ± 4,13	0,066
Gradiente CS (%)	-17,80 ± 3,69	-15,55 ± 4,59	0,0*

CS-ENDO: strain circunferencial subendocárdico; CS-EPI: strain circunferencial subepicárdico; CS-MID: strain circunferencial do meio; GCS: strain circunferencial global; GLS: strain longitudinal global; GRS: strain radial global; LS-ENDO: strain longitudinal subendocárdico; LS-EPI: strain longitudinal subepicárdica; LS-MID: strain longitudinal do meio. \*:  $p < 0,05$ . Os valores de p foram avaliados por teste t de amostras independentes.

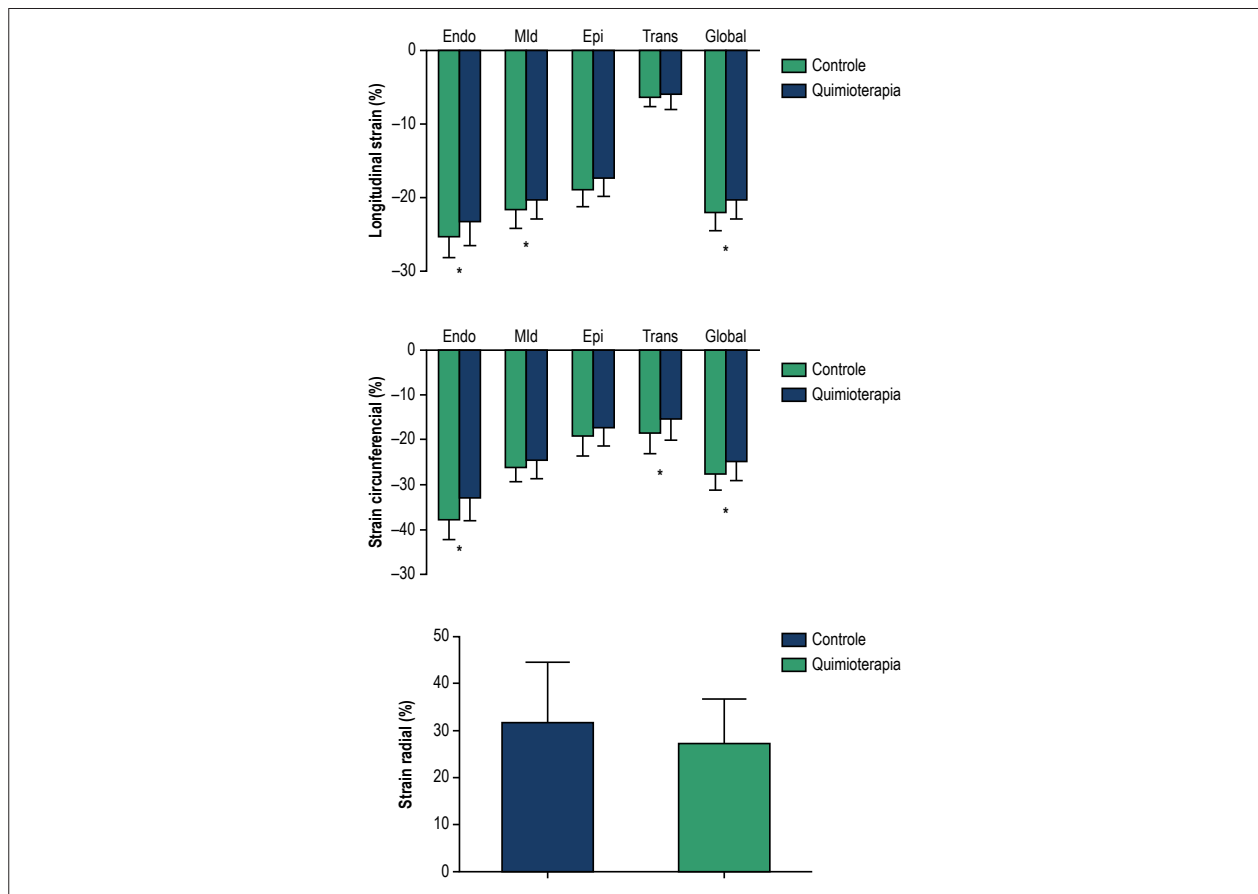


Figura 1 – Valores de strain entre os dois grupos. \*:  $p < 0,05$ .

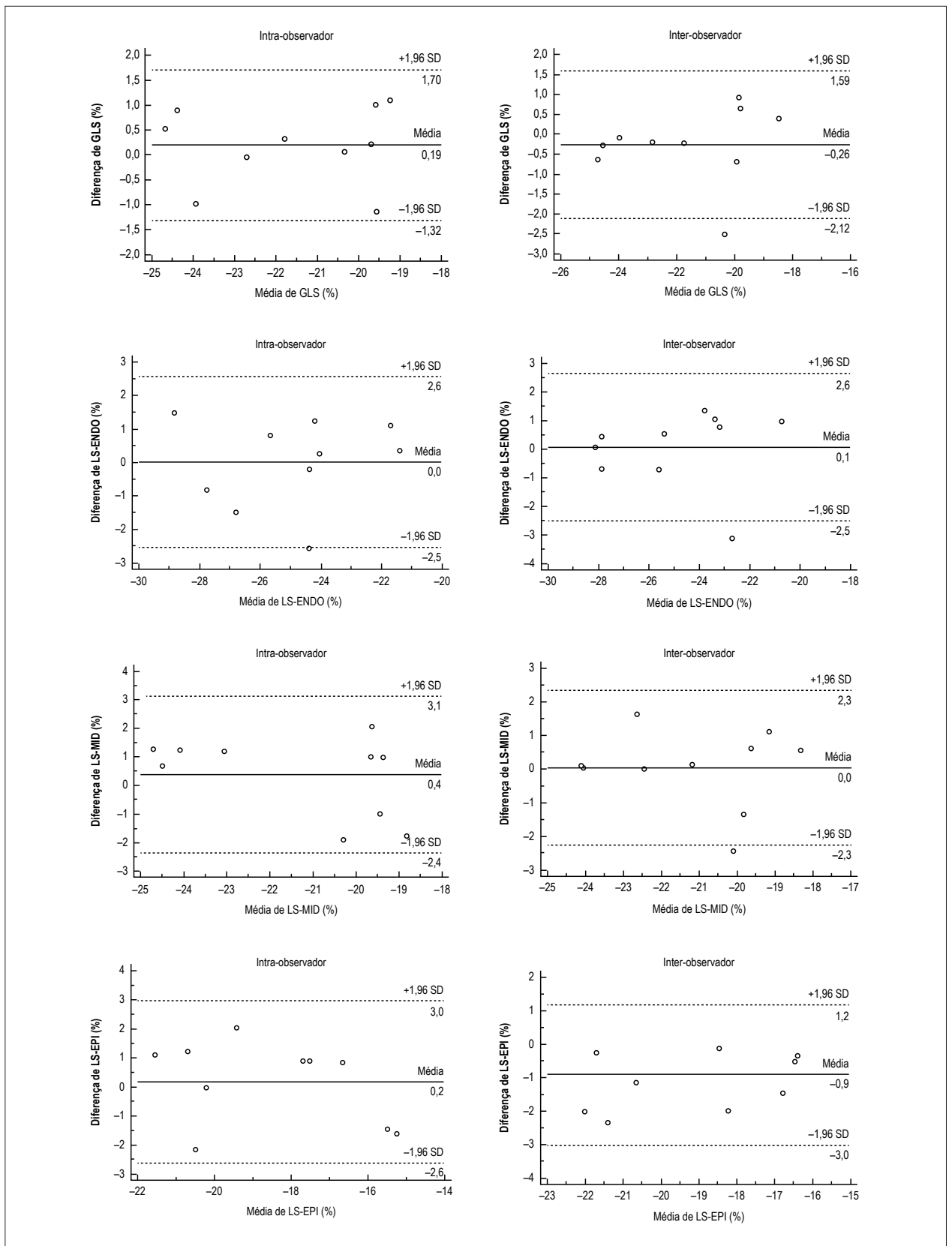


Figura 2 – Análise de Bland-Altman da reprodutibilidade inter-intra-observação.

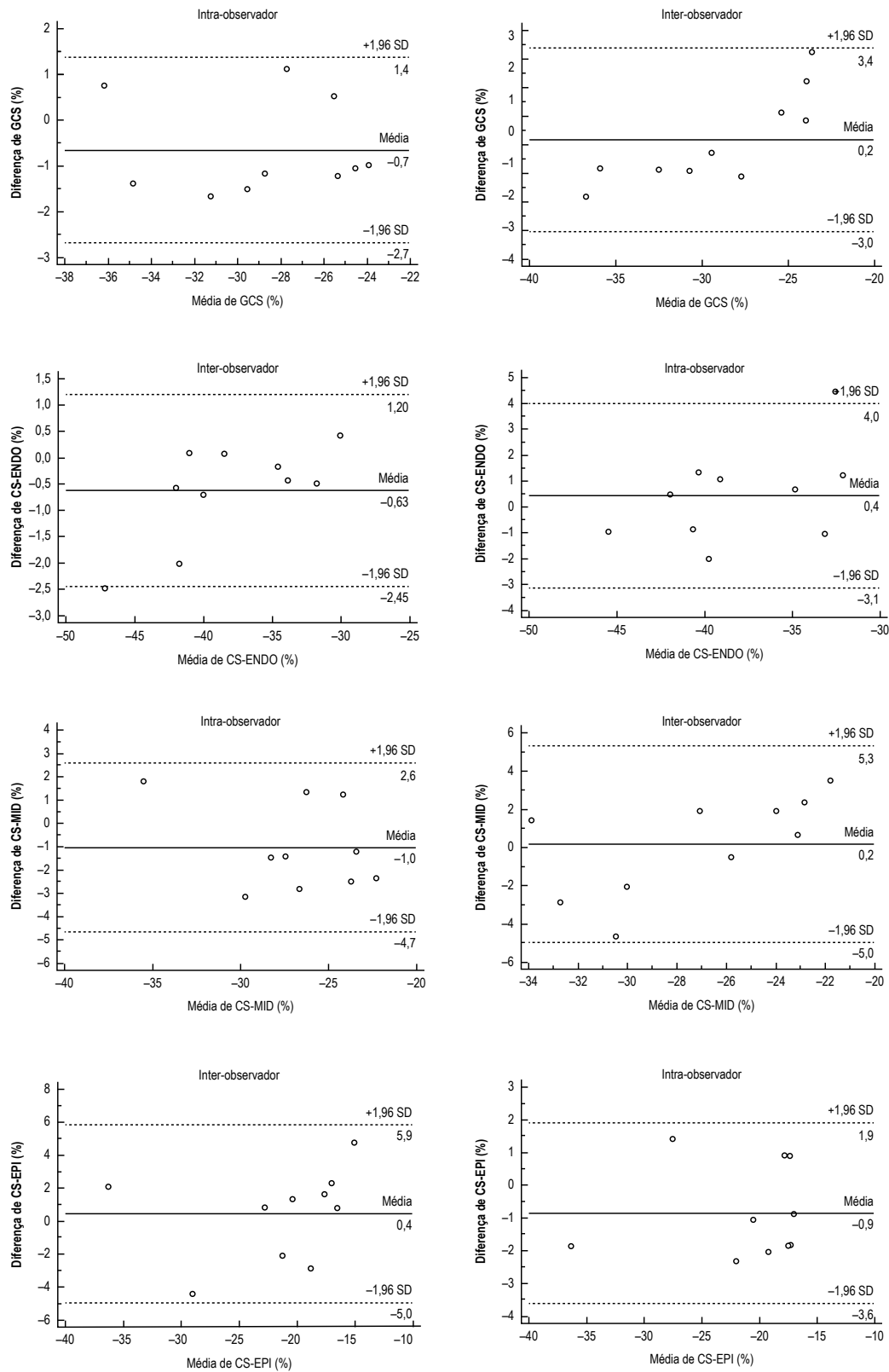


Figura 2 – Análise de Bland-Altman da reprodutibilidade inter-intra-observação.

## Discussão

Globalmente, o câncer é diagnosticado em 12,7 milhões de pessoas por ano, com uma incidência projetada para aumentar em 40% em países de alta renda de 2008 para 2030.<sup>10</sup>

As antraciclina são poderosos agentes citotóxicos, disponíveis para tratar um amplo espectro de neoplasias hematológicas e tumores sólidos. No entanto, as sequelas cardíacas das antraciclina continuam a ser um problema, com uma gama de 5 a 23% dos pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca de início tardio secundária à cardiotoxicidade induzida por antraciclina.<sup>11</sup>

Métodos confiáveis, sensíveis e não invasivos na detecção da função cardíaca são de vital importância nestes pacientes. O presente estudo demonstrou que a cardiotoxicidade subclínica existia em sobreviventes longos após ter recebido tratamento com antraciclina, embora fossem achados ecocardiográficos convencionais normais, implicando a natureza mais sensível desses parâmetros no monitoramento de cardiotoxicidade por antraciclina.

Recentemente, a ressonância magnética proporcionou uma análise quantitativa detalhada das diferenças transmural do ventrículo esquerdo na deformação miocárdica.<sup>12</sup> Análise de ecocardiografia de speckle-tracking do strain, o qual é independente do ângulo, fornece um meio não invasivo para avaliar a mecânica do ventrículo esquerdo, traduzindo aspectos clinicamente relevantes do desempenho cardíaco do "laboratório ao paciente". Além disso, os gradientes transmural derivados da ecocardiografia de speckle-tracking foram recentemente validados contra o cristal de sonomicrometria em um modelo de ovelha.<sup>13</sup> Conforme demonstrado em estudos prévios,<sup>14-16</sup> as nossas observações mostraram alta concordância inter e intra-observador, sugerindo uma reprodutibilidade razoável dos parâmetros do strain derivados do speckle tracking multi-layer.

O presente estudo confirmou a presença de gradiente transmural e transnível em strains miocárdicos longitudinais e circunferenciais, com valores mais elevados na camada miocárdica subendocárdica e no nível apical tanto nos indivíduos normais quanto nos pacientes expostos à antraciclina, como é melhorado por Shi et al.<sup>16</sup> A diferença no grau de contração do miocárdio entre as regiões subendocárdicas e subepicárdicas estava relacionada com o padrão de orientação das fibras do miocárdio no coração. Foi descrito que no coração normal, a contração é maior na camada de miocárdio subendocárdico do que na camada miocárdica subepicárdica.<sup>17</sup> No entanto, com maior contração e maiores necessidades energéticas, a camada subendocárdica foi mais suscetível a lesões, o que pode ser detectado por análise de strain multi-layer speckle tracking speckle tracking. Beck et al.,<sup>18</sup> demonstraram que uma análise multi-layer do strain miocárdico é altamente precisa na diferenciação entre os diferentes graus de transmuralidade da cicatriz avaliada pela MRI. Em particular, a análise de strain multi-layer proporcionou uma maior precisão para discriminar infarto não-transmural versus não infarto ou infarto transmural versus não-transmural em comparação com a strain global. Altiok et al.,<sup>19</sup> descobriu também que a análise do strain circunferencial endocárdico permitiu uma distinção clara entre os segmentos com infarto

não transmural vs aqueles sem infarto e entre segmentos com infarto transmural vs não transmural como é definido por posterior ressonância magnética cardiovascular com realce de gadolínio. No presente estudo, nós adotamos uma abordagem multi-layer do strain para analisar a deformação ventricular layer específica e observar os valores decrescentes de strain circunferencial e de gradiente transmural circunferencial subendocárdico em sobreviventes a longo prazo expostos a antraciclina. Foi demonstrado em modelos animais de cardiotoxicidade de antraciclina que a miocitólise severa afeta principalmente o subendocárdio do ventrículo.<sup>20</sup> Além disso, Perel et al.,<sup>21</sup> observaram um padrão regional e difuso de aprimoramento subendocárdico usando ressonância magnética cardíaca em pacientes com cardiomiopatia induzida por antraciclina. Portanto, os achados em nosso estudo da redução dos valores de strain circunferencial subendocárdico e do gradiente circunferencial transmural, mas strain circunferencial subepicárdico preservado, foram consistentes com a mesma hipótese de lesão subendocárdica induzida por antraciclina. Além disso, verificou-se<sup>22</sup> que, em pacientes com cardiomiopatia isquêmica crônica, o strain circunferencial subendocárdico era um poderoso preditor de eventos cardíacos e parecia ser um parâmetro melhor do que a FEVE e outras variáveis de strain analisadas por ecocardiografia. Portanto, acreditamos que talvez seja necessário dar mais importância às mudanças dos strains circunferenciais subendocárdicos. Observamos que após a exposição à antraciclina, os strains longitudinais de todas as três camadas diminuíram significativamente. No entanto, o gradiente de strain longitudinal transmural não apresentou diferença em relação ao grupo normal. É relatado que o subendocárdio é predominantemente composto de fibra miocárdica longitudinal. A deformação subendocárdica é maior na direção longitudinal e verifica o gradiente endo-epicárdico em ventrículos esquerdos normais na imagem por ressonância magnética.<sup>23,24</sup> Assim, a mecânica ventricular esquerda longitudinal é predominantemente governada pela região subendocárdica do miocárdio, o que provavelmente explica os achados da redução de todas as três camadas de valores de strain longitudinal e a ausência de diferença no gradiente transmural longitudinal.

A falta de diferença no strain radial entre dois grupos em nosso estudo talvez não seja surpreendente, o que foi concordante com alguns estudos anteriores.<sup>25,26</sup> Foi recentemente publicado que o strain radial pico diferiu amplamente em diferentes softwares e algoritmos, e pequenas mudanças de largura podem alterar grandes diferenças de RS.<sup>27</sup> No presente estudo, a variação interobservador não mostrou reprodutibilidade satisfatória da medida de RS. Por isso, pode sugerir que os índices de deformação radial não são tão sensíveis quanto os strains circunferenciais e longitudinais na detecção de disfunção ventricular esquerda subclínica.

A ausência de associação entre os parâmetros de strain e a antraciclina acumulada apontou a falta de uma dose segura que não tenha cardiotoxicidade. Verificou-se que mesmo as crianças que receberam uma dose cumulativa de doxorubicina tão baixa quanto 45mg/m<sup>2</sup> tiveram redução da massa ventricular esquerda<sup>28</sup> e o dano da antraciclina em todas as estruturas cardíacas pode começar com a primeira dose da mesma.<sup>29</sup>



### Limitações

Várias limitações a este estudo merecem ser comentadas. Este foi um estudo transversal de uma coorte de pacientes relativamente pequena, que não forneceu informações sobre o valor dos parâmetros de deformação miocárdica no prognóstico. Serão necessários mais estudos avançados com metas clínicas profundas para determinar o significado clínico de nossos achados. Em segundo lugar, embora a ecocardiografia de speckle tracking permita a interrogação do strain global, esses parâmetros não são totalmente dependentes da carga e precisam ser interpretados com cautela quando se antecipa uma alteração do estado cardíaco com mudanças agudas na carga.

### Conclusão

Apesar da fração normal de ejeção do ventrículo esquerdo, anormalidades sutis na função sistólica do miocárdio estavam presentes em sobreviventes de longa duração após a exposição à antraciclina. Isso forneceu a evidência de comprometimento preferencial da deformação subendocárdica em sobreviventes de longa duração após exposição a antraciclina. A ecocardiografia multi-layer speckle tracking, uma ferramenta potencial não invasiva para a detecção de anormalidades miocárdicas induzidas por antraciclina subclínica, pode facilitar o seguimento longitudinal dessa coorte de pacientes em risco.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kang Y, Shen X; Obtenção de dados: Kang Y, Xiao F, Chen H, Wang W,

Zhao H; Análise e interpretação dos dados: Kang Y, Xiao F, Chen H, Wang W; Análise estatística: Kang Y, Xiao F, Chen H, Shen L, Zhao H; Obtenção de financiamento: Chen F, He B; Redação do manuscrito: Kang Y, Xiao F, Chen H, Shen L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chen F, He B.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo National Nature Science Foundation of China (81401411) e Nature Science Foundation of Shanghai (14ZR1425200, 16ZR1420600).

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Renji Hospital sob o número de protocolo 2014(N012). Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

### Referências

1. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629-36. doi: 10.1200/JCO.2005.12.121.
2. Van Dalen EC, van den Brug M, Caron HN, Kremer LC. Anthracycline-induced cardiotoxicity: comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. *Heart*. 2006;42(18):3199-205. doi: 10.1016/j.ejca.2006.08.002.
3. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2006;47(4):789-93. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.040.
4. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2006;97(11):1661-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.063.
5. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.531558.
6. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 2004;17(6):630-3. doi: 10.1016/j.echo.2004.02.011.
7. 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 epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(3):300-8. doi: 10.1002/ehf.8.
8. Kang Y, Cheng L, Li L, Chen H, Sun M, Wei Z, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiol J*. 2013;20(6):592-9. doi: 10.5603/CJ.2013.0158.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
10. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Circulation*. 2010;55(3):213-20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
11. Delfino JG, Fornwalt BK, Eisner RL, Leon AR, Oshinski JN. Determination of transmural, endocardial, and epicardial radial strain and strain rate from phase contrast MR velocity data. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(3):522-8. doi: 10.1002/jmri.21211.
12. Ishizu T, Seo Y, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, Kawamura R, et al. Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(4):377-85. doi: 10.1093/ejehocardiography/ejp221.
13. Zhang Q, Fang F, Liang YJ, Xie JM, Wen YY, Yip GW, et al. A novel multi-layer approach of measuring myocardial strain and torsion by 2D speckle tracking imaging in normal subjects and patients with heart disease. *Int J Cardiol*. 2011;147(1):32-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.07.041.

14. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Kamata T, Kanaeda A, Saito M, et al. Characteristic myocardial strain identified in hypertrophic cardiomyopathy subjects with preserved left ventricular ejection fraction using a novel multi-layer transthoracic echocardiography technique. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:237-43. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.070
15. Götte MJ, Germans T, Rüssel IK, Zwanenburg JJ, Marcus JT, van Rossum AC, et al. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):2002-11. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.048
16. Shi J, Pan C, Kong D, Cheng L, Shu X. Left Ventricular longitudinal and circumferential layer-specific myocardial strains and their determinants in healthy subjects. *Echocardiography*. 2016;33(4):510-8. doi: 10.1111/echo.13132.
17. Tsutsui H, Uematsu M, Yamagishi M, Haruta S, Shimakura T, Miyatake K. Usefulness of the subendocardial myocardial velocity gradient in low-dose dobutamine stress echocardiography. *Heart Vessels*. 2000;15(1):11-7. PMID: 11001480.
18. Becker M, Ocklenburg C, Altiok E, Fütting A, Balzer J, Krombach G, et al. Impact of infarct transmural on layer specific impairment of myocardial function. *Eur Heart J*. 2009;30(12):1467-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehp112
19. Altiok E, Neizel M, Tiemann S, Krass V, Becker M, Zwicker C, et al. Layer-specific analysis of myocardial deformation for assessment of infarct transmural: comparison of strain encoded cardiovascular magnetic resonance with 2D speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):570-8. doi: 10.1093/ehjci/jes229.
20. Milei J, Boveris A, Llesuy S, Molina HA, Storino R, Ortega D, et al. Amelioration of adriamycin-induced cardiotoxicity in rabbits by prenylamine and vitamins A and E. *Am Heart J*. 1986;111(1):95-102. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90559-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(86)90559-4)
21. Perel RD, Slaughter RE, Strugnell WE. Subendocardial late gadolinium enhancement in two patients with anthracycline cardiotoxicity following treatment for Edwig's sarcoma. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(6):789-91. doi: 10.1080/10976640600737664.
22. Hamada S, Schroeder J, Hoffmann R, Altiok E, Keszei A, Almalla M, et al. Prediction of outcomes in patients with chronic ischemic cardiomyopathy by layer-specific strain echocardiography: a proof of concept. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(5):412-20. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.001.
23. Hashimoto I, Li X, Hejmadi Bhat A, Jones M, Zetts AD, Sahn DJ. Myocardial strain rate is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1574-83. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.05.002>
24. Moore CC, Lugo-Olivieri CH, McVeigh ER, Zerhouni EA. Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: characterization with tagging MR imaging. *Radiology*. 2000;214(2):453-66. doi: 10.1148/radiology.214.2.r00fe17453
25. Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart*. 2010;96(14):1137-41. doi: 10.1136/hrt.2010.194118.
26. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):141-6. doi: 10.1016/j.euje.2005.04.009.
27. Biaggi P, Carasso S, Garceau P, Greutmann M, Gruner C, Tsang W, et al. Comparison of two different speckle tracking software systems: does the method matter? *Echocardiography*. 2011;28(5):539-47. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01386.x.
28. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Circulation*. 2005;23(12):2629-36. doi: 10.1200/JCO.2005.12.121.
29. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997;96(8):2641-8. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.8.2641>

