

## O Papel do Ecocardiograma na Quimioterapia

### *The Role of Echocardiography in Chemotherapy*

Angelo Antunes Salgado<sup>1,2,3,4</sup>, Celso Dias Coelho Filho<sup>1,2</sup>, Camila Aparecida de Souza Segrégio Reis<sup>1</sup>

Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ<sup>1</sup>, Hospital Procardíaco<sup>2</sup>, Instituto Nacional de Cardiologia<sup>3</sup>, Clínica Amacor<sup>4</sup>

### Resumo

Trata-se de uma revisão a respeito da importância do ecocardiograma na detecção precoce da disfunção cardíaca diastólica e/ou sistólica nos pacientes submetidos à quimioterapia, visando a evidência precoce das alterações anatômicas causadas por estes agentes antes do seu estabelecimento de forma irreversível. Serão abordados tanto os parâmetros clássicos na avaliação sisto-diastólica, como a definição do papel do strain bidimensional na atualidade.

### Introdução

Com o aumento da sobrevivência da população brasileira, e com a massificação das campanhas de detecção precoce, houve um aumento substancial na descoberta precoce de diversos tipos de neoplasias<sup>1</sup>.

A evolução do tratamento oncológico, tanto em relação à quimioterapia quanto a radioterapia, não diminuíram a importância da monitorização cardiológica destes pacientes, visto que o potencial cardioprotóxico das drogas usualmente empregadas, como as antraciclina (doxorubicina, epirrubina, idarubicina) e os agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida) são bem conhecidos e de caráter potencialmente letal<sup>1,2</sup>.

A importância da detecção precoce da ação cardioprotóxica dessas drogas, quando a sua suspensão pode ainda evitar a deterioração cardíaca e até mesmo restabelecer a sua normalidade, já é muito bem estabelecida na ecocardiografia<sup>1,3</sup>.

A cardiotoxicidade causada pelos quimioterápicos pode ocorrer dias após a sua infusão, ou mesmo após vários anos, demonstrando a importância do acompanhamento cardiológico em longo prazo nesses pacientes; podendo ser aguda, subaguda ou crônica, e caracterizada, sobretudo, por alterações eletrocardiográficas, miocardite, pericardite e ainda por disfunção cardíaca<sup>2</sup>.

### Palavras-chave

Ecocardiografia; Quimioterapia; Antineoplásicos; Cardiotoxinas; Disfunção Ventricular.

Correspondência: Angelo Antunes Salgado •  
Rua Magalhães Couto, 237, Apt.101, 20735-180, Méier, Rio de Janeiro RJ - Brasil.  
E-mail: angeloasalgado@gmail.com  
Artigo recebido em 03/07/2013; aceito em 14/10/2013.

A cardiotoxicidade depende do tipo de agente infundido (antraciclina sendo os agentes que ocasionam mais disfunção), geralmente ocorrendo mais nos extremos da idade (< 4 anos e > 60 anos), em pacientes do sexo feminino, com disfunção cardíaca prévia e história de irradiação mediastinal associada. A dose acumulada do agente quimioterápico tem relação direta com o grau de lesão cardíaca, sendo mais evidente a disfunção com dose acumulada de antraciclina acima de 400 mg/m<sup>2</sup> e em infusão em **bolus**<sup>2,4</sup>.

A incidência de cardiotoxicidade causada pela antraciclina varia de 18% à 26%, podendo chegar à 36% em pacientes que recebam dose acumulada acima de 600 mg/m<sup>2</sup>. Em alguns casos a insuficiência cardíaca pode ocorrer até 20 anos após a administração do fármaco<sup>5</sup>.

Mais recentemente foi demonstrado que um novo agente imuno-modulador trastuzumab utilizado para o tratamento de neoplasia de mama em pacientes com expressão acentuada do receptor do fator do crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER-2) também pode apresentar danos aos cardiomiócitos. Apesar do efeito miotóxico ser desconhecido, ele apresenta a capacidade de reverter a disfunção cardíaca, após a sua suspensão, o que não ocorre com as antraciclina e agentes alquilantes. Entretanto, a utilização do trastuzumab em pacientes que já fizeram uso de antraciclina previamente, aumenta a incidência de alterações cardíacas<sup>2,5</sup>.

Os métodos de avaliação da função cardíaca ventricular pré-quimioterapia mais habituais são a ecocardiografia e a ventriculografia radioisotópica. Esses métodos são bastante sensíveis na detecção da cardiotoxicidade. Porém os seus valores não são intercambiáveis, ou seja, se a análise inicial foi feita pelo ecocardiograma, a evolução também deve ser feita através deste método. A ressonância magnética, considerada padrão ouro na análise da função ventricular, também pode ser utilizada. Porém sua indisponibilidade no serviço público e o seu alto custo limitam muito a sua utilização<sup>6</sup>.

A ecocardiografia, portanto, apresenta-se como um dos exames de escolha na avaliação dos pacientes submetidos a quimioterapia com as drogas cardioprotóxicas, sobretudo pela sua praticidade, baixo custo e alta definição. A ecocardiografia pode definir o início da disfunção cardíaca, através da fração de ejeção, da avaliação do índice de desempenho miocárdico e por técnicas mais modernas, como o strain, strain rate e o strain bidimensional<sup>1,6</sup>.

### Avaliação da cardiotoxicidade pela ecocardiografia

#### Fração de ejeção

A fração de ejeção é um dos parâmetros mais utilizados para a avaliação da função cardíaca, sendo amplamente utilizado para identificar e monitorar a cardiotoxicidade. Entretanto, a aferição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Teichholz, baseia-se apenas na análise unidimensional dos movimentos sistó-diastólicos dos segmentos médios da parede septal e da parede posterior, não levando em consideração o estado contrátil das demais paredes, tornando a análise da fração de ejeção por estes métodos isolados, incompleta e sujeita a críticas<sup>5,6</sup>.

A utilização da análise da fração de ejeção pelo método de Simpson resolveu parcialmente este problema, sendo que para a sua aquisição, é necessária a análise dos bordos endocárdicos ventriculares, em sístole e diástole, e em dois cortes distintos e perpendiculares entre si, aumentando a acurácia na obtenção dos volumes ventriculares, e conseqüentemente, da fração de ejeção. Entretanto esse cálculo não pode ser realizado nos pacientes em que a definição dos bordos endocárdicos não é possível ou não esteja nítida. Além disso, a não obtenção de uma imagem em que a região apical do ventrículo esquerdo seja bem demonstrada pode ocasionar falsos resultados<sup>5,7</sup>.

Com a introdução da metodologia tridimensional, a análise dos volumes ventriculares e da fração de ejeção, tornou-se muito mais fidedigna e reprodutível, apresentando excelente correlação com os volumes medidos pela ressonância magnética. Entretanto o alto custo desses aparelhos e dificuldades técnicas para a aquisição e processamento das imagens, ainda limitam consideravelmente a utilização desse método<sup>8</sup>.

Antes do início da quimioterapia, valores da fração de ejeção menores que 50% são considerados como inadequados para a administração de drogas com alto poder cardiotoxíco, devendo ter cuidado na administração destas drogas e preferir, se possível, drogas com menos poder cardiotoxíco<sup>9</sup>.

Durante a quimioterapia, com o uso de antraciclina, se houver uma queda da fração de ejeção superior a 10% do valor inicial, ou seja, da avaliação pré tratamento, recomenda-se a reavaliação do uso daquele quimioterápico específico<sup>1</sup>.

Entretanto, como os quimioterápicos causam lesões definitivas, habitualmente não há normalização da fração de ejeção após esta suspensão, e não raro a deterioração funcional geralmente é rápida. À exceção de certos agentes antineoplásicos, como os anticorpos monoclonais, em que a incidência de disfunção cardíaca é baixa (2%), e a suspensão da sua administração pode causar reversão da disfunção ventricular<sup>1,3</sup>.

#### Índice de desempenho miocárdico (índice de TEI)

É definido como a soma do tempo de contração isovolumétrica com o tempo de relaxamento isovolumétrico dividida pelo tempo de ejeção, refletindo a combinação da função sistó-diastólica cardíaca, e foi relacionado com

morbidade e mortalidade em pacientes com amiloidose cardíaca, cardiopatia dilatada (idiopática ou isquêmica), e hipertensão arterial pulmonar primária. O índice de desempenho miocárdico é facilmente obtido, reproduzível, independente das condições de pré e pós cargas, relativamente independente da frequência cardíaca e não depende da definição dos bordos endocárdicos, o que o torna ideal para a análise da função cardíaca em estudos longitudinais. Valores acima de 0,45 são indicativos de disfunção ventricular<sup>5</sup>.

Este índice pode estar aumentado após a terapia com antraciclina, devido ao prolongamento do tempo de contração isovolumétrica e encurtamento do tempo de ejeção, mesmo em pacientes com doses cumulativas baixas; sendo que o seu valor prognóstico em pacientes submetidos à quimioterapia, ainda não foi definido<sup>8</sup>.

#### Parâmetros diastólicos

Alterações dos parâmetros diastólicos como aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico do VE, diminuição da velocidade de enchimento precoce (velocidade da onda E) e diminuição da relação E/A podem ocorrer em vigência de cardiotoxicidade (figuras 1 e 2).

As alterações na função diastólica podem anteceder as alterações sistólicas na cardiomiopatia induzida pelos quimioterápicos. Entretanto, os estudos realizados para definir o papel das alterações diastólicas na quimioterapia são unicêntricos e poucos representativos. Além disso, apesar do Doppler ser usado para a avaliação do relaxamento e do compliance do VE, a sua avaliação é sujeita as condições de enchimento cardíaco e da frequência cardíaca.

Estudo com 43 pacientes em uso de antraciclina e trastuzumab para terapia de câncer de mama não demonstrou a importância das alterações dos parâmetros diastólicos para prever cardiotoxicidade<sup>10</sup>.

Em estudo com 26 pacientes, Stoddard et al evidenciaram que o prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) precedia o desenvolvimento da disfunção sistólica em vigência de terapia com antraciclina; entretanto o baixo número de pacientes estudados e a ausência de estudos prospectivos restringem a utilização definitiva do TRIV na detecção precoce da cardiomiotoxicidade<sup>11</sup>.

Todas estas variáveis diastólicas são altamente influenciadas pela pré-carga e pós-carga<sup>11</sup>. Portanto, estudos maiores e multicêntricos precisam ser realizados para melhor definir o papel da disfunção diastólica na definição da cardiotoxicidade quimioterápica.

#### Strain e Strain bidimensional

Com a evolução da ecocardiografia, novos processos de análise estão sendo incorporados ao método, sendo ainda pouco definida a sua relevância prognóstica no estudo de várias cardiopatias. Entre estes novos procedimentos se destaca o strain bidimensional, técnica que demonstra a deformidade do tecido miocárdico em suas variáveis camadas, longitudinal,

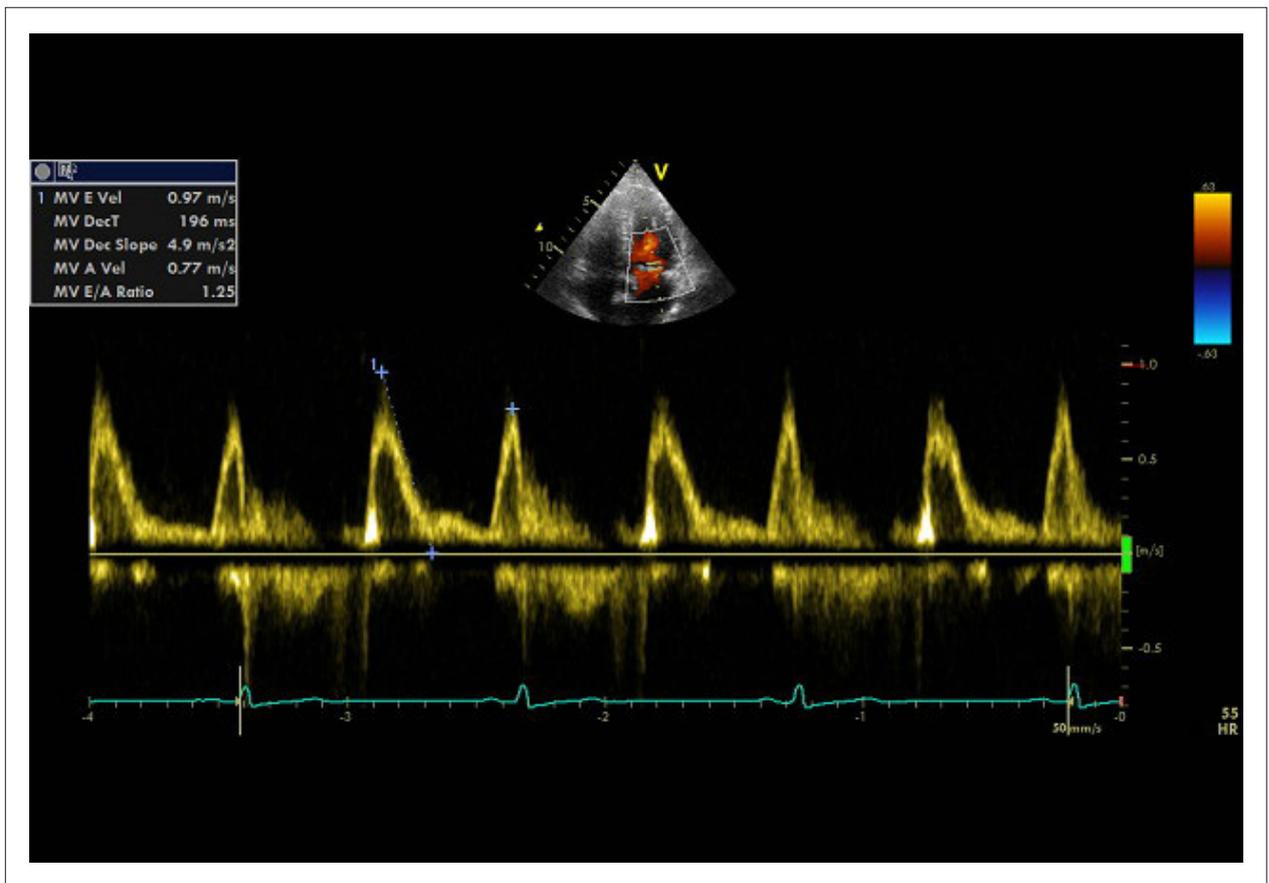


Figura 1 - Paciente em pré-quimioterapia com daunorrubicina. Observe a relação E/A de 1.25 e o TDE de 196 ms.

radial e circunferencial. Este processo apresenta excelente correlação com a ressonância magnética, padrão ouro, e tem a capacidade de demonstrar déficit de deformação, em paredes com sua contratilidade ainda preservada, na avaliação por outros parâmetros ecocardiográficos. Diferentemente do cálculo da fração de ejeção, a medição do strain não é alterada pela geometria cardíaca, podendo ainda ser realizada em circunstâncias em que os bordos endocárdicos não são bem visualizados e pode estimar tanto a função sistólica quanto diastólica<sup>12</sup>.

O *strain* surgiu como um método quantitativo para estimar a função e a contratilidade mediante a avaliação da sua deformação. O strain é uma medida dada em termos percentuais, relativa à deformação do segmento estudado, com relação à sua dimensão original<sup>8,13</sup>.

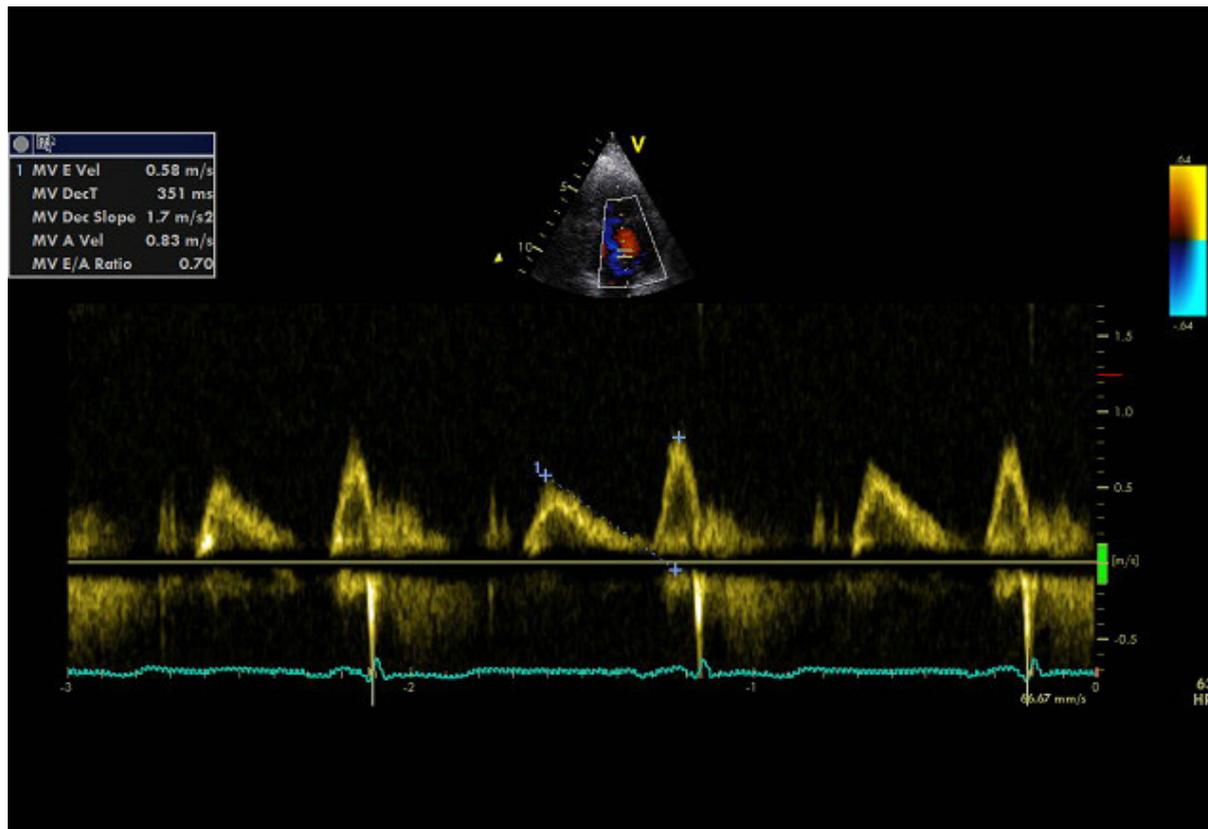
É importante lembrar que o *strain* é uma medida de avaliação de deformação e, como toda a deformação, é dependente de volume. Além disso, a obtenção do strain em diferentes marcas de aparelho não possibilita a comparação dos seus valores, já que os fabricantes utilizam algoritmos diferentes para a obtenção do valor do strain. De tal forma que, para comparação da alteração da deformação miocárdica dos pacientes em tratamento quimioterápico, é essencial que os valores obtidos sejam oriundos do mesmo aparelho.

Paralelamente o strain bidimensional detecta ecos espontâneos intra-miocárdicos (speckles) e avalia a movimentação desses speckles ao longo do ciclo cardíaco, calculando desta forma, a sua deformação. É um método de rápida e fácil aquisição, apresentando menor variabilidade inter e intra observador do que o strain convencional, além de que, ao contrário desse último, ser ângulo independente. O strain avalia apenas a deformação longitudinal, enquanto o strain bidimensional avalia também a deformação radial e circunferencial, potencializando a avaliação da função cardíaca<sup>12</sup>.

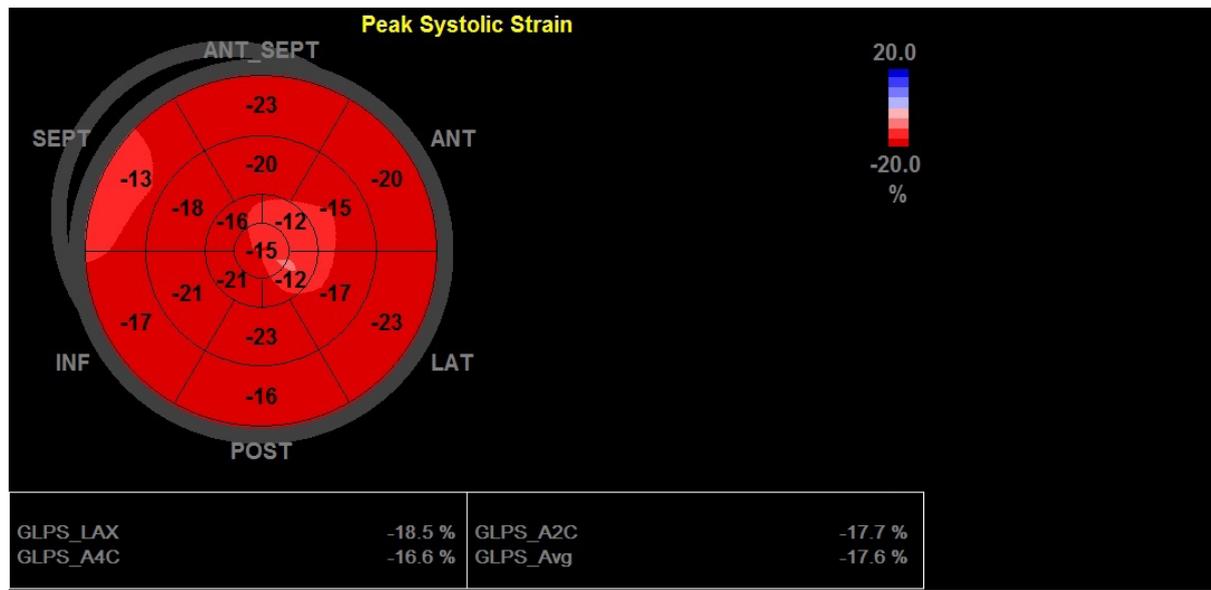
A avaliação da deformação miocárdica longitudinal pode ser considerada como um marcador mais sensível para detectar a disfunção cardíaca precoce, do que a avaliação da função contrátil radial (modo M) ou global cardíaca (Simpson)<sup>5</sup>.

Sawaya et al não encontraram correlação de alteração de fração de ejeção ou de função diastólicas na detecção precoce da cardiotoxicidade. Neste estudo, englobando 43 pacientes, os fatores relacionados com a cardiotoxicidade foram a queda do strain longitudinal global cardíaco e a elevação de troponina I no 3º mês do estudo. Esse estudo indica que esses dois parâmetros podem funcionar como marcadores precoces de toxicidade, e servem para demonstrar se o quimioterápico pode ter a sua administração continuada de forma segura ou não (figuras 3 e 4). Analisando separadamente o strain longitudinal

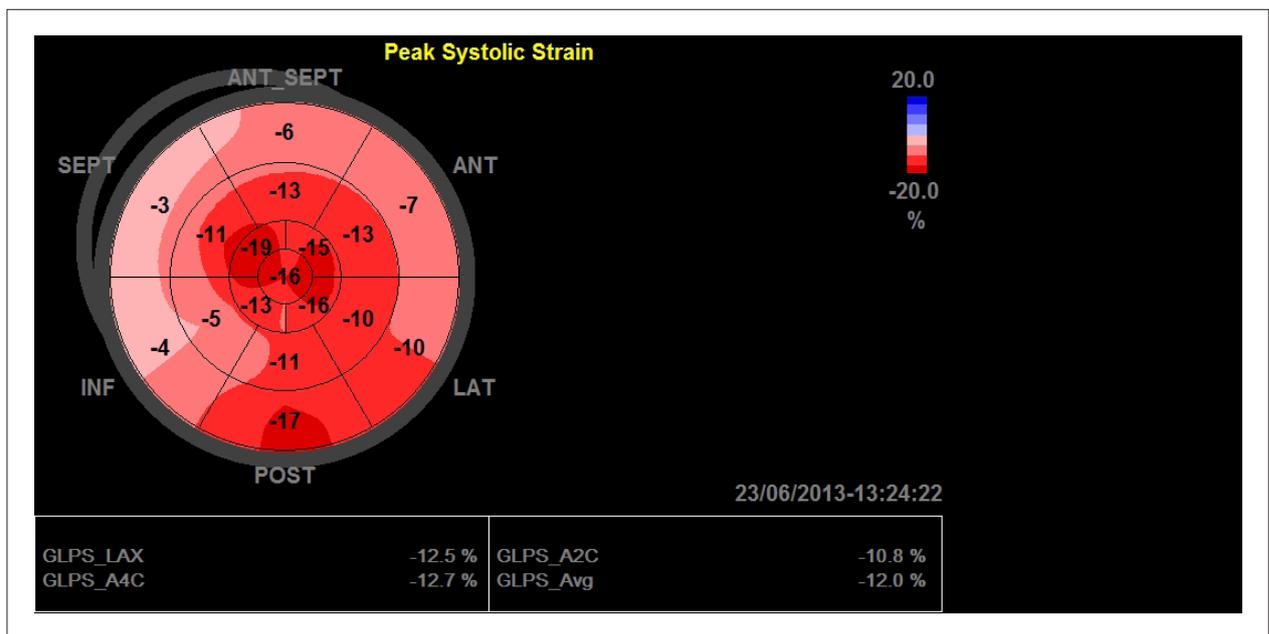
## Artigo de Revisão



**Figura 2** - Mesmo paciente da figura 1 após 3 meses de tratamento. Apesar da manutenção da fração de ejeção, houve piora dos parâmetros diastólicos, com relação E/A de 0.7 e o TDE de 351 ms. Após 2 meses, evoluiu com disfunção sistólica, com indicativo de cardiotoxicidade.



**Figura 3** - Strain bidimensional longitudinal em pré-quimioterapia com daunorubicina. Observe deformação miocárdica homogênea, com valor global médio de -17.6%.



**Figura 4** - Strain bidimensional longitudinal após 6 meses de quimioterapia no mesmo paciente da figura anterior. Observe deformação miocárdica heterogênea, mais preservada em segmentos apicais, com queda maior que 10% do valor global médio em relação ao basal (-12%).

medido no 3º mês, a sua queda > 10% infere sensibilidade de 78% e especificidade de 79% e valor preditivo negativo de 93% para demonstrar cardiotoxicidade no 6º mês pós início do tratamento. Alterações da fração de ejeção ou da função diastólica no 3º mês não demonstraram precocidade no diagnóstico de disfunção cardíaca<sup>10</sup>.

Park et al.<sup>14</sup> com avaliação de 13 crianças submetidas à quimioterapia com antraciclina também demonstrou queda no strain radial e longitudinal após a primeira dose, enquanto a queda na fração de ejeção ocorreu apenas após a segunda sessão de quimioterapia, demonstrando a precocidade das alterações de deformação em relação as alterações de contratilidade clássicas. Houve também aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico do VE e diminuição da amplitude do fluxo diastólico mitral precoce (onda E)<sup>14</sup>.

Em outro estudo, em que 35 pacientes com neoplasia de mama foram tratados com trastuzumab, 18 pacientes (51%) apresentaram redução significativa do strain longitudinal, demonstrando disfunção miocárdica subclínica, antes mesmo da queda da fração de ejeção<sup>15</sup>.

Apesar dos estudos promissores, o real papel do strain bidimensional no auxílio da detecção da disfunção cardíaca

está para ser definido, necessitando ainda de estudos mais amplos e multicêntricos.

## Conclusão

A fração de ejeção e a fração de encurtamento do VE são importantes parâmetros preditores de morbidade e mortalidade em pacientes em uso de quimioterápicos cardiotoxícos e ainda devem ser utilizados como marcadores de cardiotoxicidade, conforme diretrizes atuais. A queda da fração de ejeção ainda funciona como parâmetro de excelência para a detecção de cardiotoxicidade pelos quimioterápicos, com queda maiores de 10% como indicador da interrupção na administração deste fármaco. Entretanto, a mudança destes parâmetros durante o tratamento, bem como as alterações dos diâmetros do VE, massa ventricular e espessura de parede, são achados mais tardios no curso da terapêutica e, não raro, aparecem apenas quando as lesões miocárdicas já são irreversíveis. A presença de marcadores precoces da disfunção, como o strain e strain bidimensional, podem ser ferramentas úteis para a detecção subclínica desta disfunção miocárdica, podendo servir de alerta para possível interrupção precoce da terapia ou troca por drogas menos cardiotoxícas<sup>16</sup>.

### Referências

1. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff P, Diz Mdél P, Galas FRB, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(2 supl.1):1-52.
2. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancertherapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs.* 2010;21(6):578-90.
3. Karanth NV, Roy A, Joseph M, de Pasquale C, Karapetis C, Koczwara B. Utility of prechemotherapyechocardiographical assessment of cardiac abnormalities. *Support Care Cancer.* 2011;19(12):2021-6.
4. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7(10):564-75.
5. Eidem BW. Identification of anthracycline cardiotoxicity:leftventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1290-2.
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz para Indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica *Arq. Bras. Cardiol.* 2004; 82 (suppl.2):11-34.
7. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J ClinOncol.* 2008;26(8):1201-3.
8. Jassal DS, Han SY, Hans C, Shharma A, Fang T, Ahmadie R. Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(4):418-24.
9. Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart.* 2008;94(11):1503-9.
10. 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; 107(9):1375–80.
11. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kypeersmith J.. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-Induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol..* 1992; 30 (1):62-9.
12. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle Strain. *Circ Cardiovasc Imaging.*2009;2(3):356-64.
13. Sawaya H, Plana JC, Schereer- Crosbie M.. Newest echocardiographic techniques for the detection of cardiotoxicity and heart failure during chemotherapy. *Heart Fail Clin.* 2011; 7(3):313-21.
14. Park JH, Kim YH, Hyun MC, Kim HS. Cardiac functional evaluation using vector velocity imaging after chemotherapy including anthracyclines in children with cancer. *Korean Circ J.* 2009;39(9):352-8.
15. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging todetect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J.* 2009;158(2):294–301.
16. Porea TJ, Dreyer ZE, Bricker JT, Mahoney DH Jr. Evaluation of leftventricular function in asymptomatic children about to undergo anthracycline-based chemotherapy for acute leukemia: an outcome study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(7):420-3.