

Cardiotoxicidade no Tratamento Oncológico: Novas Fronteiras na Abordagem Diagnóstica Multimodalidade

Cardiotoxicity in cancer treatment: new frontiers in the multimodality diagnostic approach

José de Arimateia Batista Araujo Filho^{1,2}, Marcelo Dantas Tavares de Melo³, Roberto Vitor Almeida Torres^{1,3}, Cesar Higa Nomura^{1,3}

Hospital Sírio-Libanês,¹ São Paulo, SP, Brasil; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,² Nova Iorque, Estados Unidos; Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP, Brasil.

As melhorias contínuas na eficácia do tratamento oncológico levaram à atual existência de milhões de sobreviventes de diferentes tipos de câncer pediátrico e adulto no mundo inteiro. No entanto, um aumento paralelo na incidência da morbimortalidade relacionada à toxicidade de muitas das drogas utilizadas gerou um novo desafio epidemiológico nessa população. Com amplo espectro de acometimento, a toxicidade cardiovascular é um dos efeitos colaterais mais agressivos da terapia antineoplásica e é, atualmente, uma das principais causas de mortalidade em sobreviventes de câncer no mundo inteiro.¹ Diferentes mecanismos se associam para tal, dentre os quais: danos diretos aos cardiomiócitos, injúrias endoteliais, alterações hemodinâmicas ou metabólicas, distúrbios de condução e eventos trombóticos. Essa cascata de acometimento está potencialmente associada a diferentes quimioterápicos citotóxicos, imunoterápicos ou à radiação empregada, podendo iniciar-se agudamente ou levar anos para ser consolidada.²

A descoberta recente e o uso crescente de novas drogas com alvo molecular (terapias-alvo) no tratamento oncológico, bem como os esquemas de tratamento multimodais e multidrogas, criaram novos desafios e incrementaram o especial interesse de cardiologistas e oncologistas sobre o assunto. O grande foco dos profissionais envolvidos reside atualmente na detecção precoce do acometimento miocárdico e na predição e tratamento precoces da disfunção cardíaca associada. As atuais diretrizes da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomendam a estratificação de risco para disfunção cardíaca antes do início de qualquer droga potencialmente cardiotoxica.³

Apesar do crescente interesse da comunidade científica, não há definição universal de cardiotoxicidade, e múltiplas controvérsias ainda persistem acerca do tema. "Cardiotoxicidade" é um termo genérico, que pode abranger desde Doença Arterial Coronariana (DAC), doença vascular periférica, hipertensão arterial sistêmica ou pulmonar, arritmias e insuficiência cardíaca, até o acometimento valvar ou pericárdico. No tocante ao acometimento cardíaco,

o diagnóstico de cardiotoxicidade mais amplamente reconhecido é baseado em alterações na função sistólica do Ventrículo Esquerdo (VE) medidas por um único método, geralmente a Fração de Ejeção do VE (FEVE), por vezes em uma única ocasião.⁴ Uma significativa mudança absoluta (abaixo de determinado nível) ou relativa (em relação ao valores pré-tratamento) na FEVE deve ser considerada para o diagnóstico, mas os limiares considerados relevantes para a tomada de decisões clínicas variam nas distintas diretrizes disponíveis. Segundo a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), publicada em 2011, em consonância com o *National Institutes of Health* (NIH), define-se cardiotoxicidade como a redução assintomática da FEVE entre 10% e 20% (grau I), a redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal (grau II), ou o aparecimento de insuficiência cardíaca sintomática (grau III).⁵ Inúmeros estudos mais recentes contestam esses critérios, sobretudo por selecionarem apenas pacientes com disfunção estabelecida (fase tardia) e por não considerarem o acometimento miocárdico subclínico, quando outros parâmetros, sobretudo o *strain* miocárdico, são sabidamente mais sensíveis. Inobstante tais controvérsias, a mais disseminada definição de cardiotoxicidade atualmente considera uma queda da FEVE $\geq 10\%$ para um valor $< 53\%$ (sugerindo confirmação em novo exame após 2-3 semanas), de acordo com o Consenso da Sociedade Americana de Ecocardiografia.⁶ Sabemos ainda que a medida da FEVE está sujeita a considerável variabilidade intra e interobservador, bem como a frequentes discrepâncias entre distintas modalidades de imagem.⁴ Por tudo isso, limitar a detecção de cardiotoxicidade a uma única medida da FEVE subestima o significado clínico de outras manifestações associadas. O conjunto dessas lacunas e controvérsias pode contribuir para o atual entedimento de que a cardiotoxicidade pode ser uma condição clínica subdiagnosticada.

Nesse contexto, o uso de biomarcadores séricos, especialmente as troponinas e os peptídeos natriuréticos, é estratégia comumente adotada para identificar precocemente o dano miocárdico subclínico e o acompanhamento intensivo desses pacientes,⁵ muitas vezes indicando a necessidade de complementação propedêutica. A ecocardiografia continua sendo o principal pilar na avaliação por imagem da toxicidade cardíaca,⁷ especialmente com as técnicas avançadas em tres dimensões (3D), *strain* e Doppler tecidual. Outras modalidades de imagem, como Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RMC) Cardíacas, podem agregar importantes informações em uma abordagem

Palavras-chave

Cardiotoxicidade; Tratamento Farmacológico; Ecocardiografia.

Correspondência: José de Arimateia Batista Araujo-Filho •

E-mail: ariaraujoc@hotmail.com

DOI: 10.5935/2318-8219.20200002

multimodalidade, frequentemente em caráter complementar e diante de situações clínicas específicas.⁸ Por exemplo, a elevada sensibilidade da TC cardíaca para detectar derrames e espessamentos pericárdicos é sabidamente superior à ecocardiografia.⁸ No entanto, o papel da TC cardíaca em cardio-oncologia é restrito principalmente à avaliação do cálcio coronariano ou valvar e na DAC obstrutiva.⁸

A alta precisão na análise funcional ventricular, bem como na caracterização de edema, inflamação e fibrose miocárdicas, tornou a RMC um método de grande versatilidade e potencialidade na avaliação da cardiotoxicidade. Em cardio-oncologia, a RMC teve suas primeiras indicações na avaliação complementar da FEVE em pacientes com janela ecocardiográfica limitada ou diante de parâmetros funcionais limítrofes, especialmente quando medidas mais confiáveis e precisas da FEVE fossem necessárias para fundamentar a eventual descontinuação da quimioterapia. Na era da terapia-alvo, a miocardite tornou-se a mais temida das complicações cardíacas do tratamento oncológico (especialmente associada a uma classe de imunoterápicos com vertiginoso sucesso conhecida como inibidores do *check point* imunológico), e a RMC foi, então, alçada a um novo patamar, por suas elevadas sensibilidade e especificidades nesse diagnóstico por meio de uma combinação de técnicas de realce tardio, mapeamento T1 e T2.⁹ Técnicas avançadas em RMC (Figura 1) são ainda de extrema valia na avaliação da fibrose classicamente relacionada à radioterapia e a alguns antracíclicos, bem como na detecção dos depósitos miocárdicos de material amiloide (causando aumento do volume extracelular no mapeamento T1) ou ferro (com redução do tempo T2*) potencialmente associados ao uso de alguns quimioterápicos. Além disso, a RMC tem papel central no diagnóstico de trombos intracavitários, na avaliação de complicações vasculares (angio-RM) e pode ser alternativa na avaliação da isquemia (RMC com estresse) em pacientes que recebem terapias potencialmente associadas a vasoespasmos ou aterosclerose acelerada.⁷ Mais recentemente, a análise de deformação miocárdica (*strain*) por RM em pacientes submetidos à

quimioterapia demonstrou a capacidade do método em detectar importantes alterações subclínicas.⁹

Embora estudos recentes tenham demonstrado potencial uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons/Tomografia Computadorizada (PET-CT) na detecção precoce da cardiotoxicidade,¹⁰ o papel da medicina nuclear no rastreamento da cardiotoxicidade é limitado, pelo elevado custo e pela limitada disponibilidade desses métodos. Técnicas com cintilografia estão em atual desuso nesse contexto; no entanto, a alta precisão na análise de perfusão miocárdica por Tomografia por Emissão de Pósitrons/Tomografia por Emissão de Fóton Único (PET/SPECT) tem seu papel na estratificação de risco de DAC em alguns pacientes. Recentes evidências sugerem que a Tomografia por Emissão de Pósitrons/Ressonância Magnética (PET-RM) cardíaca possa ter valor incremental na avaliação da miocardite em comparação à PET-CT ou à RMC isolados.¹¹

Sobre o futuro, o papel da imagem em cardio-oncologia depende de como seremos capazes de prever melhor e mais precocemente o envolvimento cardíaco subclínico, na tentativa de evitar ou intervir na progressão desse processo.¹² Novas ferramentas com inteligência artificial são promissoras, especialmente na identificação e na compreensão de novos parâmetros, além da análise visual convencional.¹³ A população de pacientes em risco para cardiotoxicidade difere em muitos aspectos daquela com risco cardiovascular primário, corroborando a necessidade de colaboração entre todos os membros da equipe multidisciplinar envolvida no desenvolvimento de estratégias propedêuticas e terapêuticas individualizadas. As corretas indicação e interpretação dos diferentes métodos diagnósticos disponíveis – com suas específicas vantagens e limitações (Quadro 1), em uma abordagem multimodalidade que contemple custos e benefícios – é parte central desse processo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

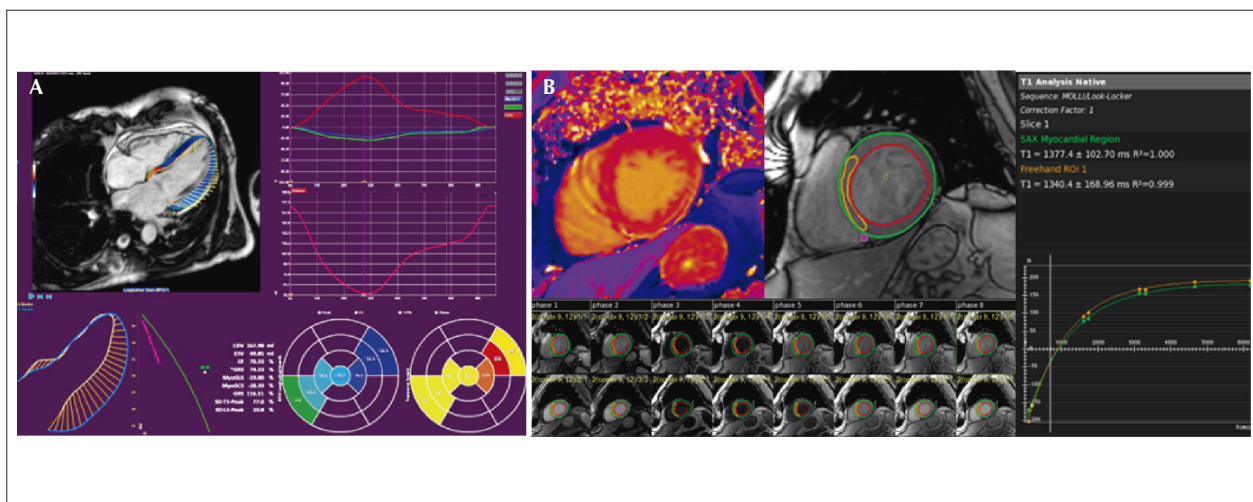


Figura 1 – Técnicas avançadas em ressonância magnética cardíaca: (A) deformação miocárdica ventricular esquerda por *strain* (global e segmentar) normal; (B) mapeamento T1 alterado do ventrículo esquerdo (valores de T1 elevados e aumento do volume extracelular no septo de um paciente com miocardite).

Quadro 1 - Principais aspectos na abordagem diagnóstica multimodalidade da cardiotoxicidade.

| Modalidade diagnóstica | Vantagens | Desvantagens |
|-------------------------------------|--|--|
| Ecocardiografia | Baixo custo e ampla disponibilidade (bidimensional) Boa resolução temporal (tridimensional) Capacidade de detectar acometimento subclínico (<i>strain</i>) | Operador-dependente Pacientes com janela acústica limitada Resolução espacial variável |
| Tomografia computadorizada cardíaca | Não invasivo Excelente sensibilidade e especificidades para confirmar/ afastar doença coronariana | Radiação Limitado papel na caracterização tecidual miocárdica |
| Ressonância magnética cardíaca | Padrão-ouro na avaliação volumétrica/ funcional e na caracterização tecidual | Alto custo e limitada disponibilidade em pequenos centros |
| Medicina nuclear | Avaliação funcional e metabólica com relativa acurácia e reprodutibilidade Alta precisão na análise perfusional miocárdica (PET/ SPECT) | Radiação Alto custo e limitada disponibilidade em pequenos centros (PET-CT) |

PET/SPECT: tomografia por emissão de pósitrons/tomografia por emissão de fóton único; PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada.

Referências

- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271-89.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al.; Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 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 J Heart Fail.* 2017;19(1):9-42.
- 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.
- Chung R, Ghosh AK, Banerjee A. Cardiotoxicity: precision medicine with imprecise definitions. *Open Heart.* 2018;5(2):e000774.
- Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdell P, Galas FR, et al. [I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
- 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;27:911-39.
- Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1173-86.
- Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al.; European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):1013-32. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(11):1305. Bergler, Jutta [corrected to Bergler-Klein, Jutta].
- Jordan JH, Todd RM, Vasu S, Hundley WG. Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1150-72.
- Seraphim A, Westwood M, Bhuvana AN, Crake T, Moon JC, Menezes LJ, et al. Advanced Imaging Modalities to Monitor for Cardiotoxicity. Current treatment options in oncology. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(9):73.
- Chen W, Jeudy J. Assessment of Myocarditis: Cardiac MR, PET/CT, or PET/MR? *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(8):76.
- Steingart RM, Chandrashekar Y, Marwick TH. Imaging in Cardio-Oncology. Where Are We and Where Should We Be Going? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1209-11.
- Araujo-Filho JAB, Nascimento-Jr A, Gutierrez MA, Nomura CH. Inteligência Artificial e Imagem Cardíaca: Precisamos Falar sobre Isso. *Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc.* 2019;32(3):154-6.