Análise Crítica e Aplicabilidade dos Métodos de Imagem no Monitoramento e Diagnóstico da Disfunção Ventricular em Pacientes com Câncer

Critical Analysis and Applicability of Imaging Methods in Monitoring and Diagnosing Ventricular Dysfunction in Patients with Cancer

Claudio Tinoco Mesquita,[1,2] Marcelo Dantas Tavares de Melo,[3] Ariane Binoti Pacheco Leal,[4] André Luiz Cerqueira de Almeida[5]

Hospital Universitário Antonio Pedro/Ebserh – Universidade Federal Fluminense,[1] Niterói, RJ – Brasil
Hospital Pró-Cardíaco,[2] Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade Federal da Paraíba,[3] João Pessoa, PB – Brasil
Multiscan Inteligência Diagnóstica,[4] Vila Velha, ES – Brasil
Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana,[5] Feira de Santana, BA – Brasil

Resumo

A cardio-oncologia é uma subespecialidade da cardiologia que se tornou necessária em consequência do impacto favorável do tratamento do câncer, que aumenta as taxas de sobrevivência dos pacientes, porém os torna mais propensos aos efeitos colaterais cardiovasculares das terapias contra o câncer em curto e em longo prazo. A presença de fatores predisponentes como doenças cardiovasculares pré-existentes, fatores de risco cardiovascular, predisposição genética, terapias antineoplásicas anteriores e idade aumentada do paciente está associada a um risco maior de cardiotoxicidade no tratamento do câncer e pode agravar as suas complicações. O uso dos métodos de imagem é fundamental no manejo e na detecção das complicações do tratamento do câncer. Ecocardiograma é considerado o método padrão para avaliação da função ventricular esquerda e deve ser empregado em todos os pacientes. A ressonância magnética é a melhor alternativa para avaliação em pacientes com outras condições associadas, em especial doença coronariana avançada, e naqueles com dificuldade de obtenção de imagens ecocardiográficas adequadas. A medicina nuclear oferece opções para pacientes em que a utilização do ecocardiograma e da ressonância magnética está limitada e para os pacientes em que há conflito na avaliação clínica e laboratorial. O uso judicioso das técnicas de imagem leva a melhores desfechos em pacientes durante o tratamento do câncer.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Ecocardiografia; Tomografia Computadorizada; Ressonância Magnética; Cintilografia; Cardiotoxicidade

Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita •
R. Mario Santos Braga, 30. CEP 24020-140, Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br
Artigo recebido em 14/12/2022, revisado em 19/01/2023, aceito em 19/01/2023

DOI: https://doi.org/10.36660/abchf.20220087

Introdução

A cardio-oncologia é uma subespecialidade da cardiologia que se tornou necessária em consequência do impacto favorável do tratamento do câncer, que aumenta as taxas de sobrevivência dos pacientes, porém os torna mais propensos aos efeitos colaterais cardiovasculares das terapias contra o câncer em curto e em longo prazo. A presença de fatores predisponentes como doenças cardiovasculares pré-existentes, fatores de risco cardiovascular, predisposição genética, terapias antineoplásicas anteriores e idade aumentada do paciente está associada a um risco maior de toxicidade cardíaca no tratamento do câncer e pode agravar as suas complicações.[1-3] A nova diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia define a toxicidade relacionada com o tratamento do câncer em diversos estágios, sendo que a forma mais leve de acometimento é identificada pela presença de elevações de biomarcadores cardíacos (como a troponina cardíaca) e/ou de anormalidades no *strain* cardíaco com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada em indivíduos assintomáticos. Desta forma, podemos observar que para uma detecção das anormalidades decorrentes do tratamento do câncer é necessária uma monitoração contínua de sintomas, biomarcadores e alterações nos exames de imagem. A correta compreensão do uso destes métodos, sua aplicabilidade, vantagens, desvantagens e limitações é crucial para bons desfechos no tratamento do câncer.[2,4,5]

Princípios gerais do uso dos métodos de imagem cardiovascular na avaliação de cardiotoxicidade

Existem pontos fundamentais sobre o uso dos métodos de imagem na avaliação da cardiotoxicidade. Em primeiro lugar é importante uma avaliação clínica anterior ao início do tratamento do câncer para se identificar e tratar os fatores de risco cardiovasculares e doenças cardiovasculares pré-existentes. A partir destas informações deve ser elaborada uma estratégia envolvendo a prevenção e a vigilância adequada dos pacientes para identificação precoce de potenciais complicações do tratamento do câncer (Figura 1). Além da monitoração das complicações durante o tratamento do câncer, também deve ser traçada uma estratégica para acompanhamento do paciente em longo prazo, pois um número significativo de complicações pode surgir após fase

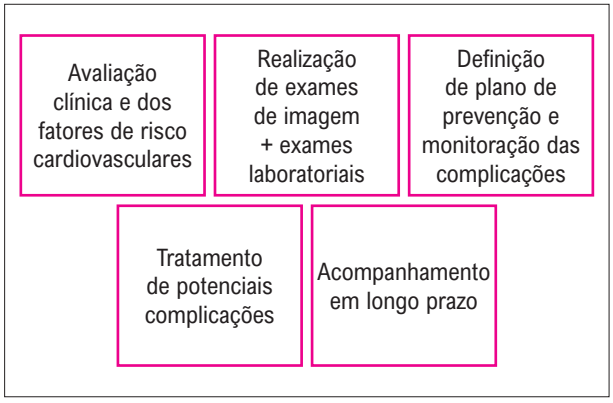

Figura 1 – *Princípios gerais do manejo dos pacientes em cardio-oncologia.*

ativa de tratamento do câncer. O uso de técnicas reprodutíveis, de fácil acesso, que tenham expertise e familiaridade local e que cause o menor número de riscos para o paciente deve ser levado em conta no momento da definição de qual técnica deverá ser empregada no acompanhamento dos pacientes.[2,3,6]

Ecocardiograma

A cardiotoxicidade por quimioterápicos, apesar do crescente interesse recente, teve a sua primeira descrição em 1967.[7] Ao se analisar um paciente que iniciará um tratamento com drogas potencialmente cardiotóxicas, nota-se uma supervalorização da fração de ejeção como critério de cardiotoxicidade por quimioterápicos. Isso leva a uma perda da acurácia diagnóstica uma vez que, a depender do tratamento realizado, a lesão-alvo é singular. Portanto, o primeiro posicionamento brasileiro sobre o uso de multimodalidade de imagem cardiovascular considera cardiotoxicidade quaisquer lesões no sistema cardiovascular dentro de uma plausibilidade fisiopatológica, podendo ser desde uma hipertensão pulmonar (desatinibe), QT longo (trióxido de arsênio), trombose venosa (talidomida), doença coronária (5-fluorouracil), miocardite (inibidores de checkpoint), e outros.[6]

O conhecimento adquirido nas últimas décadas vem permitindo mudanças de alguns paradigmas importantes. Dentre eles, a classificação de cardiotoxicidade tipo I e tipo II; nesta, a lesão miocárdica é dita reversível (trastuzumabe, por exemplo) e naquela, irreversível (antracíclicos). Em 2010, Cardinale e cols. demonstraram que dentre os pacientes com cardiotoxicidade por antracíclicos submetidos à intervenção farmacológica nos primeiros 2 meses, 64% apresentavam reversibilidade da lesão.[8] Portanto, tal classificação mencionada encontra-se em desuso. A primeira definição ecocardiográfica de cardiotoxicidade por quimioterápicos de forma mais clara e objetiva foi proposta em 2014, descrita como uma queda absoluta da FEVE de 10 pontos percentuais para valores abaixo de 53%, avaliada pelo método biplanar de Simpson modificado. Exemplo: redução da fração de ejeção de 61% para 50%. Recomenda-se reavaliação da FEVE após 2 a 3 semanas.[4] O racional para se recomendar essa reavaliação está associado a dois pontos principais: a) a variabilidade temporal intrínseca do método, que pode variar até 10 pontos percentuais pela técnica bidimensional;[5] b) as condições clínicas do paciente oncológico, que costuma apresentar grande variabilidade da pré e pós-carga do ventrículo esquerdo (VE), por exemplo, desidratação, taquicardia, polifarmácia, anemia, infecções, cirurgias, diarreia, vômitos, sangramentos, resposta inflamatória exacerbada, etc. Dessa forma, tenta-se minimizar os efeitos da variabilidade do método. É conceitual que toda disfunção sistólica apresenta disfunção diastólica associada e que esta precede à redução da fração de ejeção, principalmente pelo modelo fisiopatológico da cascada da isquemia. Porém, para surpresa dos imaginologistas, até hoje permanece bastante controversa a utilização da classificação diastólica para avaliação de cardiotoxicidade à luz da última diretriz da Sociedade Americana de Ecocardiografia, provavelmente devido à dinamicidade clínica desses pacientes, em que há constante labilidade da pré e pós-carga do VE ao longo do tratamento, como fora mencionado.[9] Recentemente, em uma coorte de neoplasia de mama, demonstrou-se que uma alteração persistente ou piora da disfunção diastólica tem uma associação pequena com o risco subsequente de desenvolver disfunção sistólica.[10] Em 1998, a aplicação clínica da análise de deformação miocárdica (*strain*) foi demonstrada pela primeira vez.[11] Apenas após a primeira década do ano 2000, os primeiros trabalhos deram robustez ao uso do *strain* global do VE como ferramenta capaz de diagnosticar a lesão miocárdica subclínica e predizer a queda da FEVE.[12,13] No estudo CECCY, foi demonstrado que o uso de betabloqueadores para prevenção de cardiotoxicidade foi associada a uma incidência de cardiotoxicidade de 13,5% a 14,5%. Apesar do carvedilol não determinar uma redução na incidência precoce de queda da FEVE, houve uma redução significativa dos níveis de troponina e na disfunção diastólica.[14] Em contrapartida, no primeiro trabalho randomizado, multicêntrico, avaliando o impacto clínico de guiar a terapêutica pelo *strain* longitudinal bidimensional em um braço e no outro pela queda da fração de ejeção pelo método tridimensional (SUCCOUR Trial), os pacientes que foram tratados no braço do *strain* apresentaram mais intervenção farmacológica e maior fração de ejeção no final do estudo.[12]

No cenário nacional de posicionamentos e diretrizes, temos a Segunda Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia[6] e o Primeiro Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagem em Cardio-oncologia.[2] Ambos os documentos estão confluentes sobre critérios de seguimento durante a quimioterapia, porém apresentam como divergência o ponto de corte para cardiotoxicidade subclínica. A diretriz manteve a queda relativa de 15% do strain global longitudinal do VE; já o posicionamento adotou o ponto de corte de 12%, em linha com o SUCCOUR Trial, por ser o trabalho mais robusto que avaliou o impacto da intervenção medicamentosa guiada pela queda do *strain*. A análise crítica desses documentos é o ônus da individualização clínica, que se traduz na cardio-oncologia no tratamento quimioterápico mais cardiotóxico, ou seja, se tiver em uso de antracíclico, a periodicidade da vigilância por imagem será guiada por tal classe de medicamento; se for com inibidores de tirosina-quinase, esta classe guiará a monitorização. Até a publicação desses 2 documentos, o ecocardiograma era recomendado antes do tratamento e a cada 3 meses na maioria das classes de quimioterápicos, sendo diferente para antracíclicos, com a realização dos subsequentes ecocardiogramas com 2 meses, 6 meses,

1 ano e depois anualmente, podendo ser realizado mais precocemente se a dose total da doxorrubicina ultrapassasse 240 mg/m^2; é recomendado repetir o ecocardiograma a cada incremento de 50 mg/m^2 na dose total acumulada. Outro cenário em que não há clareza é a monitorização durante o uso dos inibidores de checkpoints. Até o momento, nenhum trabalho conseguiu demonstrar o papel do ecocardiograma em predizer cardiotoxicidade ou miocardite por essa classe. Nesse contexto, diante da suspeita, é fortemente recomendável a realização da ressonância cardíaca. Ao longo desses anos, percebeu-se outra toxicidade: a de excesso de exames de imagem sem impacto clínico, principalmente naqueles pacientes de baixo risco para cardiotoxicidade (pacientes jovens, sem fatores de risco cardiovascular, baixas doses de antracíclicos, ausência de radioterapia). Em 2022, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou a atualização de sua diretriz de cardio-oncologia.[3] Nesse documento, há uma mudança no olhar sobre a monitorização do paciente oncológico em exposição aos quimioterápicos. Em vez de monitorizar conforme o agente cardiotóxico, a recomendação é monitorar mediante uma estratificação clínica através do escore HFA-ICOS que classifica o risco de cardiotoxicidade em baixo risco, moderado risco, alto risco e muito alto risco. Apenas aos pacientes alto/muito alto risco recomenda-se o encaminhamento ao cardiologista (Classe I), antes do início do tratamento. Quanto à relação sistemática e seriada do ecocardiograma, houve uma mudança na realização do exame, baseando-se na sua estratificação clínica, sendo recomendado um ecocardiograma basal antes do início da quimioterapia em todos os pacientes. Contudo, a realização seriada ao longo do tratamento será balizada pela sua estratificação pelo escore HFA-ICOS. Esse racional é extremamente coerente do ponto de vista clínico e de custo-efetividade. Por outro lado, a praticidade de seu uso na prática clínica diária tornou-se desafiadora, devido à singularidade de cada tratamento oncológico e da estratificação de risco dos pacientes (Tabela 1). Essa atualização europeia trouxe uma classificação de gravidade interessante, considerando o status funcional do paciente ou os dados de imagem por ecocardiograma naqueles assintomáticos.

Essa classificação é importante não apenas para estratificação prognóstica, como também para direcionar a terapêutica, o que a diferencia dos documentos prévios, que não categorizavam os pacientes assintomáticos e sintomáticos.

A incorporação de novas tecnologias para monitorização de cardiotoxicidade pelo tratamento oncológico, como o *strain* global longitudinal, permite a sua detecção subclínica e sua monitorização mais acurada durante a intervenção de cardioproteção (Figura 2).

Por último, apesar de vários trabalhos demonstrarem que a avaliação da FEVE pelo ecocardiograma tridimensional é bastante robusta, com valores que se aproximam do padrão-ouro de volumetria cardíaca (ressonância magnética do coração),[15] não há demonstração de superioridade da monitorização da cardiotoxidade utilizando-se a FEVE pelo 3D, sobre a técnica de *strain* global longitudinal do VE.[16-18] Todavia, temos que ter um olhar crítico sobre o tema, visto que a cardio-oncologia é uma ciência relativamente recente. Nos demais cenários clínicos, a avaliação da FEVE pela técnica tridimensional é uma ferramenta mais acurada quando disponível. Logo, devemos usar do máximo de informações que dispomos, combinado sempre com o racional clínico, buscando uma melhora na sobrevida desses pacientes, mitigando os riscos e morbidades.

Tabela 1 – Cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico

Sintomáticos (IC)	Leve	Paciente com sintomas leves e sem piora com tratamento oncológico
	Moderado	Paciente ambulatorial que necessita de diureticoterapia e medicação para IC
	Grave	Paciente hospitalizado
	Muito grave	Paciente com necessidade de agentes inotrópicos, suporte circulatório mecânico, ou em avaliação para transplante cardíaco
Assintomáticos	Leve	Fração de ejeção ≥ 50% e queda relativa nova de mais 15% do strain global longitudinal do VE; e/ou aumento de biomarcadores de lesão miocárdica
	Moderada	Nova queda da fração de ejeção para valores entre 40% e 49%, associada ou não à elevação de biomarcadores e à queda do strain global longitudinal do VE
	Importante	Nova queda da fração de ejeção para valores abaixo de 40%

IC: insuficiência cardíaca, VE: ventrículo esquerdo; biomarcadores: troponina. Tabela adaptada.[3]

Cardiologia nuclear

a) Ventriculografia radioisotópica na monitoração da disfunção ventricular

As bases da cardio-oncologia tiveram o uso da medicina nuclear como uma das formas estruturantes do protocolo de avaliação da função ventricular. Schwartz et al. utilizaram a ventriculografia com radionuclídeos (VRN) (comumente chamada de imagem de aquisição múltipla com gated ou MUGA) para monitorar pacientes tratados com doxorrubicina, de forma a detectar pequenas alterações na função do VE de forma a evitar doses elevadas de doxorrubicina para prevenir cardiomiopatia significativa.[19] Schwartz et al., de modo pioneiro, demonstraram que a utilização de modo rotineiro da imagem com VRN foi associada com a redução da incidência de insuficiência cardíaca clínica para 2,8%, em comparação com 20,8% naqueles pacientes recebendo tratamento padrão sem uso por imagem.[19] A partir de então a avaliação da função ventricular passou a ser realizada de modo rotineiro em pacientes tratados com antracíclicos e a VRN é hoje parte da avaliação nos mais diversos pacientes. Para a sua melhor utilização é necessária

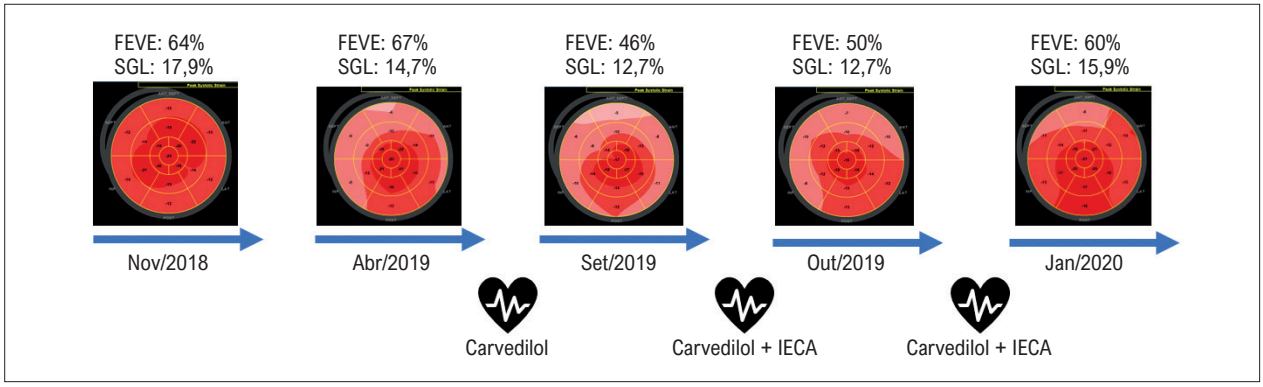

Figura 2 – *Paciente de 67 anos com leiomiossarcoma abdominal inoperável que fez uso de docetaxel com gencitabina como primeira linha, depois doxorrubicina com dacarbazina, e agora em uso de ifosfamida. Em abril de 2019, estava assintomática e foi prescrito betabloqueador pela cardiotoxicidade subclínica (queda do* strain *global longitudinal maior que 15%), porém a paciente não fez uso da medicação, retornando 5 meses após com insuficiência cardíaca e redução da fração de ejeção. Nesse momento, foi medicada com enalapril e carvedilol, evoluindo com melhora clínica e ecocardiográfica. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; SGL: strain global longitudinal.*

uma compreensão das suas características operacionais. As principais vantagens da VRN são: grande reprodutibilidade intra- e interobservador, processamento semi-automático, realização amplamente disponível em serviços de medicina nuclear, acurácia, pouca dependência do operador e ausência de contra-indicações relacionadas à disfunção renal ou alergia. As limitações da VRN incluem a utilização de radiação (especialmente pelo seu uso repetido) e o fato de a avaliação da função ventricular não vir acompanhada de uma análise estrutural do coração, do pericárdio, valvar ou do estado do miocárdio como na ressonância magnética.[1,20] Um fato importante para se ressaltar é que os valores da FEVE obtidos pelo ecocardiograma não são concordantes com os da VRN. Alguns autores constataram que o ecocardiograma proporciona valores de FEVE mais elevados do que o VRN, o que poderia levar o ecocardiograma a subestimar a cardiotoxicidade. É muito importante estar atento às especificidades dos métodos de imagem e ter familiaridade com eles para um uso adequado.[21] De modo geral, a VRN é melhor utilizada nas seguintes situações: quando os valores da FEVE pelo ecocardiograma são de difícil obtenção (janela acústica ruim); quando os valores da FEVE são conflitantes com outros resultados de exames clínicos ou laboratoriais ou com a avaliação clínica, pois a VRN é mais acurada e pouco dependente da proficiência do operador; e quando o valor da FEVE obtido pelo ecocardiograma implicará em uma mudança significativa no tratamento oncológico, como uma interrupção de uma droga oncológica de primeira linha, para confirmação da necessidade de mudança de estratégia.[1,3,20,22]

Na Figura 3, temos um exemplo de um paciente em que o ecocardiograma demonstrou valores duvidosos de FEVE e que foi necessária a realização de VRN para definição do manejo do paciente.

b) Cintilografia com 123I-MIBG na detecção de cardiotoxicidade

As alterações na função de contratilidade do VE são relativamente tardias na cascata do dano secundário ao tratamento do câncer. Formas mais precoces de detectar a cardiotoxicidade têm sido propostas, como o uso da hiperestimulação do sistema adrenérgico que é secundária ao dano ventricular pelos agentes antineoplásicos. A meta-iodobenzilguanidina com 123-Iodo (MIBG) é um traçador que tem demonstrado valor na identificação de pacientes com hiperestimulação do sistema adrenérgico e que estão em maior risco de eventos adversos quando portadores de insuficiência cardíaca com FEVE reduzida.[23] Em um estudo experimental foi demonstrado que, após o tratamento com doxorrubicina, a captação cardíaca de [123I]MIBG é significativamente reduzida 2 semanas após, seguida pela diminuição do volume diastólico final do VE e captação aumentada de [18F]FDG em 4 semanas e, finalmente, pelo aumento do volume sistólico final do VE e diminuição da FEVE em 6 semanas. A imagem da inervação cardíaca é então o mais precoce dos marcadores da cardiotoxicidade da antraciclina.[24] No Brasil, Guimarães e colaboradores demonstraram que, em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico, a avaliação da atividade simpática cardíaca com 123I-MIBG foi um marcador precoce de cardiotoxicidade.[25] Estes dados foram recentemente reforçados em uma revisão sistemática com 12 estudos utilizando o 123MIBG que apontaram o valor da técnica como método mais precoce que o ecocardiograma na detecção de cardiotoxicidade, porém, devido à variabilidade metodológica dos estudos se recomenda a realização de estudos adicionais para confirmar estes achados.[26]

c) 18F-FDG PET CT na avaliação de cardiotoxicidade

A captação de 18FDG no miocárdio aumentada parece ser um marcador de dano miocárdico precoce na terapia do câncer. Estudos experimentais com uso de radioterapia na área cardíaca mostraram que a alta captação de FDG em um campo irradiado parece estar relacionada ao dano miocárdico na microcirculação associada à lesão mitocondrial.[27] O PET com 18F-FDG é mencionado no posicionamento de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia como forma de diagnosticar a cardiotoxidade induzida pelos inibidores dos checkpoints imunológicos, visto que este permite

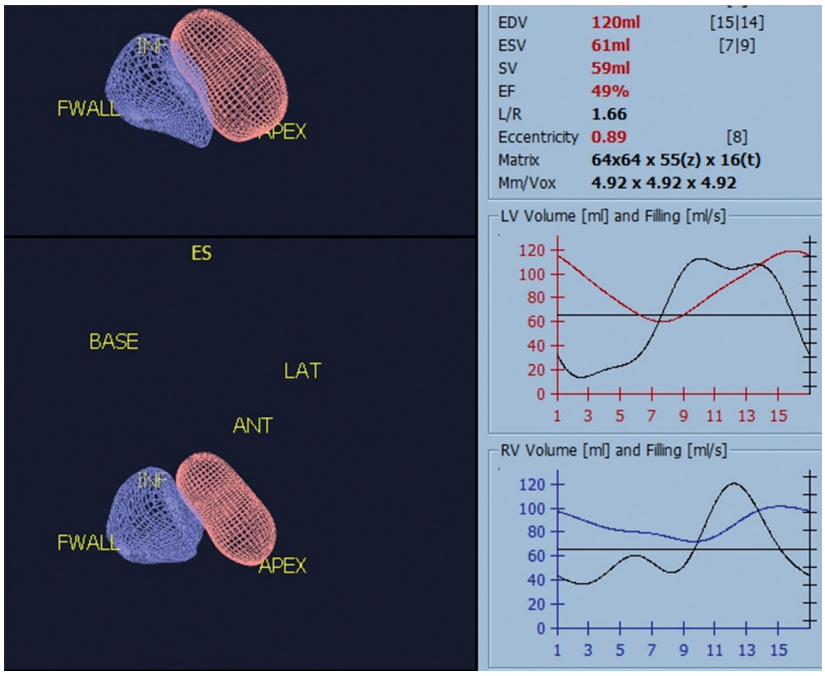

Figura 3 – *Paciente de 52 anos de idade submetida a tratamento do câncer de mama com doxorrubicina e trastuzumabe. Após o segundo ciclo o ecocardiograma demonstrou piora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 67% para 45%. Ventriculografia radionuclídica confirmou que a FEVE caiu para menos de 50% (49%) levando à suspensão temporária do uso do trastuzumabe.*

detectar, avaliar a extensão e até mesmo quantificar o processo inflamatório de diversas afecções cardiovasculares, tais como miocardite, pericardite e vasculites.[28] Na Figura 4, podemos observar que as principais aplicações da medicina nuclear na cardiotoxicidade do câncer se expandiram para além da avaliação da função ventricular esquerda.[29]

Ressonância magnética cardíaca

O aprimoramento de técnicas de ressonância magnética cardíaca (RMC) e o acesso cada vez mais disponível têm ampliado o papel da RMC em direção à cardio-oncologia. Recentemente, as imagens de strain miocárdico, T1 nativo e mapeamento de T2 oferecem informações além da quantificação da fração de ejeção, melhorando a detecção precoce da cardiotoxicidade e predizendo disfunção cardíaca sem o uso de contraste e exposição à radiação.

A ecocardiografia é a abordagem de primeira linha na avaliação inicial da função cardíaca, na estratificação de risco de doença cardiovascular pré-existente e na vigilância de cardiotoxicidade por imagem durante o tratamento do câncer.[3,6] Em algumas situações, a avaliação ecocardiográfica é um desafio, como em pacientes em tratamento de câncer de mama que possuem implantes mamário, ou naqueles que já foram submetidos à lobectomia pulmonar devido a câncer de pulmão com consequente deslocamento do coração (Figura 5), dificultando ou mesmo impossibilitando a avaliação ecocardiográfica.

Nos pacientes com janela ecocardiográfica limitada ou com achados ecocardiográficos duvidosos, a RMC é recomendada e pode agregar informações importantes com imagens de estresse na estratificação de risco de doença coronariana e na suspeita de miocardite aguda relacionada à cardiotoxicidade.[3]

a) Ressonância magnética na detecção de dano miocárdico precoce

Esperar a queda da FEVE durante o tratamento do câncer pode significar danos cardiovasculares irreversíveis e ser tarde demais para medidas de proteção. A alteração da deformação miocárdica regional ocorre antes da disfunção miocárdica nesses pacientes.[2,3]

Nesse sentido, a utilização do *strain* miocárdico pela RMC mostrou-se uma ferramenta eficaz não só na detecção precoce de cardiotoxicidade, antes da redução da fração de ejeção, mas também uma ferramenta capaz de identificar pacientes em risco de desenvolver cardiotoxicidade e aqueles com chances de recuperação após cardiotoxicidade estabelecida.

Giusca et al. utilizaram a sequência dedicada fast-SENC para demonstrar em um estudo longitudinal de RMC que o percentual de miocárdio normal, definido como o número de segmentos com *strain* circunferencial e longitudinal $\leq -17\%$ dividido por 37 (total de segmentos considerados), entre 60% e 80% identificou pacientes com risco de desenvolver cardiotoxicidade clínica ou subclínica, e que as terapias cardioprotetoras precoces ajudam na recuperação ventricular. Por outro lado, pacientes com percentual de miocárdio normal $\leq 55\%$ apresentaram alto risco de cardiotoxicidade e baixa chance de recuperação.[18]

Figura 4 – *Principais aplicações da medicina nuclear na detecção e acompanhamento da cardiotoxicidade do tratamento do câncer. MIBI: sestamibi; NH3: amônia; PET CT: tomografia por emissão de pósitrons acoplada com tomografia computadorizada; Rb: rubídio; SPECT: tomografia computadorizada de emissão de fóton único; Tc: tecnécio. Adaptado de Mesquita et al.*[29]

A deformação miocárdica por RMC também pode ser calculada usando software de pós processamento (*feature tracking*) a partir de imagens de cine-ressonância adquiridas no protocolo padrão, mesmo que a sequência específica de *strain* miocárdico não tenha sido realizada. Contudo, imagens de cine-ressonância têm menor resolução espacial e temporal para cálculo do *strain* pelo *feature tracking* do que a ecocardiografia usando o speckle tracking.[13]

b) Ressonância magnética no monitoramento da cardiotoxicidade

O risco de toxicidade cardiovascular deve ser avaliado em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento do câncer para identificar os indivíduos com doença cardiovascular pré-existente ou múltiplos fatores de risco, e desta forma, considerar estratégias de prevenção, orientar o tratamento adequado do câncer em pacientes de alto risco e, finalmente, mitigar o risco de lesão miocárdica e insuficiência cardíaca.[1]

O risco de doença arterial coronariana deve ser avaliado por escores de risco convencionais, e a RMC é uma boa opção para estratificação cardiovascular com imagem de perfusão sob estresse e realce tardio com gadolínio. Além disso, a RMC é o padrão ouro para medições de fração de ejeção, volumes e massa dos ventrículos esquerdo e direito. A sua capacidade de detectar pequenas alterações com baixa dependência do operador pode representar mudanças precoces na estratégia de tratamento e no início de medidas protetoras reduzindo a injúria miocárdica.[30]

Dados recentes acerca da agressão ao ventrículo direito relacionada à terapia anticâncer mostraram o também envolvimento desta câmera similar ao que acontece com o VE. Corroborando com esses achados, Souza et al. notaram a queda da fração de ejeção do ventrículo direito, o aumento da fibrose intersticial difusa e a diminuição da massa miocárdica em 27 mulheres em tratamento de câncer de mama com antraciclinas, alterações essas semelhantes às encontradas no VE.[31]

Sequências convencionais de RMC durante o monitoramento de pacientes em tratamento de câncer adicionam importantes informações associadas à cardiotoxicidade ou às complicações relacionadas ao câncer. Pericardite aguda secundária à quimioterapia ou radioterapia mediastinal, ou mesmo o envolvimento do pericárdio por infiltração ou disseminação metastática podem ser diagnosticados com a combinação de sequências anatômicas de sangue escuro, realce tardio e cine-ressonância. Sequências de cine-ressonância em tempo real com respiração livre e *tagging* fornecem informações adicionais em casos de evolução para pericardite constritiva.[32]

Miocardite mediada por imunobiológicos embora rara pode estar cada vez mais presente na prática clínica pelo uso crescente da imunoterapia no tratamento de câncer e a RMC tem particular importância nesse cenário por ser uma ferramenta diagnóstica não invasiva e acurada. Mapas paramétricos, embora não incluídos nos critérios de Lake Louise,[33] quando incorporados, têm mostrado evidente ganho em acurácia diagnóstica especialmente no cenário da miocardite relacionada a imunobiológicos.[34]

c) Novas técnicas de ressonância magnética para detecção de cardiotoxicidade

A caracterização tecidual pela RMC é uma promissora ferramenta para identificação precoce de cardiotoxicidade. Dados consistentes mostram que edema, inflamação e expansão do volume extracelular ocorrem antes da disfunção

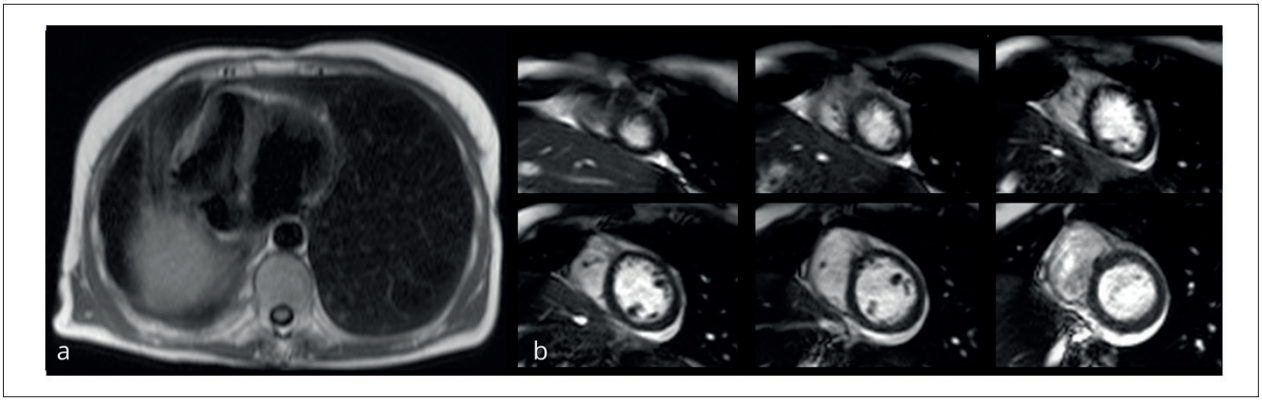

Figura 5 – *Mulher de 62 anos com passado de lobectomia inferior direita devido a câncer de pulmão apresentando arritmias cardíacas. O acentuado deslocamento do coração para o hemitórax direito visto por sequência localizatória de axial de tórax (em a) impossibilitou a avaliação ecocardiográfica, porém não houve limitação de avaliação pela RMC. Em b, imagens de cine-ressonância no eixo curto do coração.*

miocárdica nesses pacientes.[30] O aumento da intensidade de sinal no miocárdio, em sequências ponderadas em T2, revela áreas com aumento de conteúdo de água que representam o edema miocárdico. Contudo, imagens convencionais apresentam algumas limitações importantes relacionadas a artefatos de movimento e bordas subendocárdicas brilhantes devido a sangue estagnado. Em contraste, o mapeamento de T2 miocárdico surge sem essas limitações e melhora a detecção de edema. Alguns estudos propuseram a utilização do mapa T2 para identificação do edema miocárdico como a primeira alteração causada pela agressão ao miocárdio relacionada à cardiotoxicidade.

Galan-Arriola et al. correlacionaram achados histopatológicos de lesão miocárdica induzida por doxorrubicina com o mapeamento T1 e T2, quantificação do volume extracelular e FEVE em modelo animal. A RMC foi realizada semanalmente antes, durante e após o tratamento com antraciclina, e o mapeamento de T2 mostrou alterações anteriores ao mapeamento de T1, ao volume extracelular e à FEVE. A correlação histológica detectou edema intracardiomiócito sem nenhuma outra alteração evidente na estrutura do tecido miocárdico, e após a suspensão da antraciclina não houve desenvolvimento de alterações clínicas ou histológicas.[35]

No entanto, estudos em humanos falharam em demonstrar o papel significativo dos valores de T2 no cenário de cardiotoxicidade. Tahir et al. estudaram alterações no mapeamento de T2 e T1 e no *strain* miocárdico em humanos na detecção precoce de cardiotoxicidade e constataram que o mapeamento de T1 foi capaz de detectar melhor a cardiotoxicidade do que o mapeamento de T2. Os autores acreditam que essa diferença se deve ao fato de terem realizado a RMC de controle mais tardiamente e com menos frequência que Galan-Arriola et al., portanto, o T2 seria menor ou já estaria normalizado, enquanto o T1 ainda estaria alto.[35] Esse fato poderia explicar por que o mapeamento de T1 tem uma correlação de dados mais forte com a cardiotoxicidade do que o mapeamento de T2.

A sequência de T1 nativo identifica lesão miocárdica focal e/ou difusa, sem o uso de contraste, antes que esta possa ser detectada pelo realce tardio com gadolínio.[36] Além disso, o mapeamento de T1 pós-contraste oferece o benefício adicional de quantificar o volume extracelular já validado para medição de fibrose. Considerando o padrão difuso de fibrose mais comumente encontrado nesse contexto, o mapeamento de T1 e o cálculo do volume extracelular predizem melhor a presença de fibrose que o realce tardio, visto que a fibrose focal foi detectada pelo realce tardio em apenas 6% dos pacientes tratados com quimioterapia à base de antraciclina (Figura 6).[37]

Numerosos estudos demonstraram o potencial do mapeamento de T1 e T2 miocárdico e do cálculo do volume extracelular na detecção precoce de cardiotoxicidade,[18,30,34,36,37] no entanto, a grande heterogeneidade entre as sequências de aquisição, variando inclusive entre os fabricantes limitam o seu uso na prática clínica, especialmente na comparação longitudinal dos pacientes. Para pacientes em vigilância de cardiotoxicidade, realizar o acompanhamento sempre com o mesmo tipo de sequência respeitando os mesmos parâmetros de aquisição pode mitigar essas limitações.[38]

Conclusão

O cuidado de pacientes com câncer evoluiu muito nas últimas décadas com a maioria dos pacientes sobrevivendo ao tratamento inicial. O manejo dos pacientes com câncer envolve o planejamento de estratégias para acompanhamento das potenciais complicações deste tratamento, em especial em pacientes que já apresentam fatores de risco cardiovasculares ou doenças cardiovasculares já manifestas. Muitos sobreviventes do tratamento do câncer experimentarão vários problemas relacionados ao câncer e ao tratamento e efeitos tardios ao longo da vida. Por isso, é crucial utilizar técnicas confiáveis de acompanhamento da função ventricular para o sucesso do tratamento, garantindo uma adequada expectativa e qualidade de vida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao

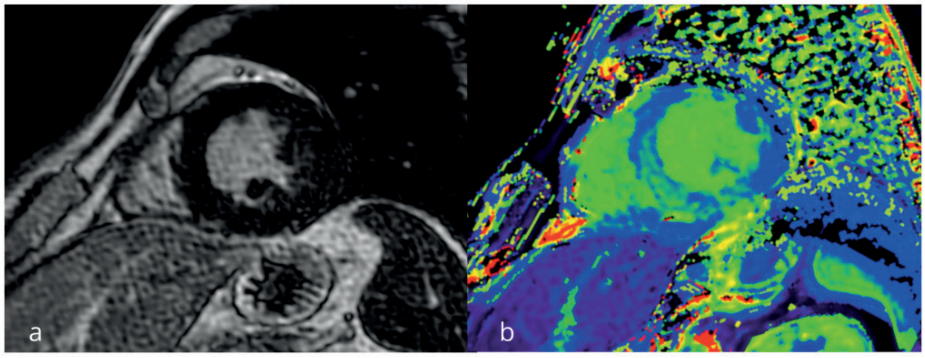

Figura 6 – *Imagem de realce tardio sem evidência de fibrose miocárdica em a, porém com aumento do T1 nativo visto em b, em homem de 53 anos submetido a tratamento de linfoma de Hodgkin com doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina e radioterapia.*

conteúdo intelectual importante: Mesquita CT, Melo MDT, Leal ABP, Almeida ALC.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e FAPERJ.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Totzeck M, Aide N, Bauersachs J, Bucerius J, Georgoulias P, Herrmann K, et al. Nuclear Medicine in the Assessment and Prevention of Cancer Therapy-Related Cardiotoxicity: Prospects and Proposal of Use By the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50(3):792-812. doi: 10.1007/s00259-022-05991-7.
2. Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(4):845-909. doi: 10.36660/abc.20200266.
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
4. 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. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15(10):1063-93. doi: 10.1093/ehjci/jeu192.
5. 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. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006.
6. Hajjar LA, Costa IBSDSD, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
7. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an Antitumor Antibiotic, in the Treatment of Neoplastic Disease. Clinical Evaluation with Special Reference to Childhood Leukemia. Cancer. 1967;20(3):333-53. doi: 10.1002/1097-0142(1967)20:3<333::aid-cncr2820200302>3.0.co;2-k.
8. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. J Am Coll Cardiol. 2010;55(3):213-20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
10. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1 Pt 2):198-210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018.
11. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-Time Strain Rate Imaging of the Left Ventricle by Ultrasound. J Am Soc Echocardiogr. 1998;11(11):1013-9. doi: 10.1016/s0894-7317(98)70151-8.
12. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. J Am Coll Cardiol. 2021;77(4):392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.
13. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, et al. Myocardial Strain Imaging: Review of General Principles, Validation, and Sources of Discrepancies. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(6):605-19. doi: 10.1093/ehjci/jez041.

14. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MRB Jr, Cruz FD, Brandão SMG, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2281-90. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.

15. Bottinor W, Trankle CR, Hundley WG. The Role of Cardiovascular MRI in Cardio-Oncology. Heart Fail Clin. 2021;17(1):121-33. doi: 10.1016/j.hfc.2020.08.009.

16. Burrage MK, Ferreira VM. The Use of Cardiovascular Magnetic Resonance as an Early Non-Invasive Biomarker for Cardiotoxicity in Cardio-Oncology. Cardiovasc Diagn Ther. 2020;10(3):610-24. doi: 10.21037/cdt-20-165.

17. Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, Nakai H, et al. Measurement of Left Ventricular Mass by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: Validation Against Magnetic Resonance and Comparison with Two-Dimensional and M-Mode Measurements. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(9):1001-5. doi: 10.1016/j.echo.2008.07.008.

18. Giusca S, Korosoglou G, Montenbruck M, Geršak B, Schwarz AK, Esch S, et al. Multiparametric Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity Using Myocardial Strain, T1 and T2 Mapping, and Biochemical Markers: A Longitudinal Cardiac Resonance Imaging Study During 2 Years of Follow-Up. Circ Cardiovasc Imaging. 2021;14(6):e012459. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.012459.

19. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction Complicating Doxorubicin Therapy. Seven-year Experience Using Serial Radionuclide Angiocardiography. Am J Med. 1987;82(6):1109-18. doi: 10.1016/0002-9343(87)90212-9.

20. Kahanda MG, Hanson CA, Patterson B, Bourque JM. Nuclear Cardio-Oncology: From its Foundation to its Future. J Nucl Cardiol. 2020;27(2):511-8. doi: 10.1007/s12350-019-01655-6.

21. Fatima N, Zaman MU, Hashmi A, Kamal S, Hameed A. Assessing Adriamycin-Induced Early Cardiotoxicity by Estimating Left Ventricular Ejection Fraction Using Technetium-99m Multiple-Gated Acquisition Scan and Echocardiography. Nucl Med Commun. 2011;32(5):381-5. doi: 10.1097/MNM.0b013e328343ceb9.

22. Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(4):845-909. doi: 10.36660/abc.20200266.

23. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55(20):2212-21. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.014.

24. Oudot A, Courteau A, Guillemin M, Vrigneaud JM, Walker PM, Brunotte F, et al. [123I]MIBG is a Better Early Marker of Anthracycline Cardiotoxicity Than [18F]FDG: A Preclinical SPECT/CT and Simultaneous PET/MR Study. EJNMMI Res. 2021;11(1):92. doi: 10.1186/s13550-021-00835-1.

25. Guimarães SL, Brandão SC, Andrade LR, Maia RJ, Markman B Filho. Cardiac Sympathetic Hyperactivity after Chemotherapy: Early Sign of Cardiotoxicity? Arq Bras Cardiol. 2015;105(3):228-34. doi: 10.5935/abc.20150075.

26. Arrais TR, Cavalli GD, Santos BT, Pereira GB, Migliavaca CB, Grossman GB, et al. MIBG Cardiac Imaging Compared to Ejection Fraction in Evaluation of Cardiotoxicity: A Systematic Review. J Nucl Cardiol. 2022;29(5):2274-91. doi: 10.1007/s12350-021-02610-0.

27. Yan R, Song J, Wu Z, Guo M, Liu J, Li J, et al. Detection of Myocardial Metabolic Abnormalities by 18F-FDG PET/CT and Corresponding Pathological Changes in Beagles with Local Heart Irradiation. Korean J Radiol. 2015;16(4):919-28. doi: 10.3348/kjr.2015.16.4.919.

28. Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(4):845-909. doi: 10.36660/abc.20200266.

29. Mesquita CT, Rezende MF. Precision Medicine: Can 18F-FDG PET Detect Cardiotoxicity Phenotypes? Arq Bras Cardiol. 2022;119(1):109-110. doi: 10.36660/abc.20220393.

30. Tahir E, Azar M, Shihada S, Seiffert K, Goy Y, Beitzen-Heineke A, et al. Myocardial Injury Detected by T1 and T2 Mapping on CMR Predicts Subsequent Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Patients with Breast Cancer Treated by Epirubicin-Based Chemotherapy or Left-Sided RT. Eur Radiol. 2022;32(3):1853-65. doi: 10.1007/s00330-021-08260-7.

31. Souza TF, Silva TQ, Antunes-Correa L, Drobni ZD, Costa FO, Dertkigil SSJ, et al. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Right Ventricular Remodeling after Anthracycline Therapy. Sci Rep. 2021;11(1):17132. doi: 10.1038/s41598-021-96630-y.

32. Saunderson CED, Plein S, Manisty CH. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Cardio-Oncology. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;22(4):383-96. doi: 10.1093/ehjci/jeaa345.

33. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol. 2009;53(17):1475-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.

34. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, Mahmood SS, Cabral M, et al. Myocardial T1 and T2 Mapping by Magnetic Resonance in Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):1503-16. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.050.

35. Galán-Arriola C, Lobo M, Vílchez-Tschischke JP, López GJ, Molina-Iracheta A, Pérez-Martínez C, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. J Am Coll Cardiol. 2019;73(7):779-91. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.046.

36. Muehlberg F, Funk S, Zange L, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Blaszczyk E, Schulz A, et al. Native Myocardial T1 Time can Predict Development of Subsequent Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2018;5(4):620-29. doi: 10.1002/ehf2.12277.

37. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T(1) Mapping for the Diagnosis of Acute Myocarditis Using CMR: Comparison to T2-Weighted and late Gadolinium Enhanced Imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(10):1048-58. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008.

38. Fernandesv JL. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Perspectives - T1 and T2 Maps: Fundamentals and Clinical Utility. Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015;28(3):175-184. doi: 10.5935/2318-8219.20150021.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons