

Revisão sistemática das avaliações eletrocardiográficas e ecocardiográficas de cardiotoxicidade em pacientes diagnosticados com linfoma submetidos a quimioterapia

Anne Vitoria Ramos Beltrão; Universidade Federal do Amazonas; annevitoriabeltrao@gmail.com;

Anderson da Silva Terrazas; Universidade Federal do Amazonas;

Hannah Olívia Prestes de Oliveira; Universidade Federal do Amazonas;

Louise Giovanna do Nascimento Moura; Universidade Federal do Amazonas;

1. Introdução

O câncer representa atualmente uma das principais causas de mortalidade mundial, constituindo um desafio significativo para os sistemas de saúde¹. Entre as diversas neoplasias, o linfoma configura-se como um grupo heterogêneo de malignidades hematológicas que afetam o sistema linfático, caracterizado pela proliferação clonal de células B, células T e subconjuntos de células natural killer (NK) em diferentes estágios de maturação². A quimioterapia, embora fundamental no controle da progressão da doença linfática e no aumento da sobrevida dos pacientes oncológicos, está associada a complicações cardiovasculares significativas, incluindo a cardiotoxicidade³.

A cardiotoxicidade induzida por quimioterapia representa uma preocupação crescente na prática clínica oncológica, podendo levar a complicações cardiovasculares graves e comprometer substancialmente a qualidade de vida dos pacientes⁴. Entre os agentes quimioterápicos associados à cardiotoxicidade, destacam-se as antraciclinas, como a doxorrubicina, que podem causar lesão direta às células cardíacas, resultando em miocardiopatia com ou sem insuficiência cardíaca, disfunção endotelial e arritmias⁵.

O monitoramento cardiovascular durante e após o tratamento quimioterápico é essencial para detectar precocemente os sinais de cardiotoxicidade⁶. Nesse contexto, a avaliação eletrocardiográfica (ECG) e ecocardiográfica emergem como ferramentas fundamentais para a detecção precoce de alterações cardíacas. A Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) por ecocardiografia antes, durante e após a quimioterapia, sendo a medição da deformação longitudinal global (GLS) e dos biomarcadores cardíacos considerados essenciais para detectar lesão miocárdica precoce⁷.

2. Material e Métodos

Esta revisão sistemática adotou uma abordagem qualitativa e descritiva, seguindo as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁸. A pesquisa bibliográfica foi baseada na pergunta: "Quais são os achados das avaliações eletrocardiográficas e ecocardiográficas em pacientes diagnosticados com linfoma e submetidos a quimioterapia?", utilizando o modelo PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho).

Os artigos foram pesquisados nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed, publicados de janeiro de 2016 a janeiro de 2024, em português e inglês, utilizando descritores provenientes do DeCS e MeSH terms: "eletrocardiografia", "ecocardiografia", "cardiotoxicidade", "linfoma" e "quimioterapia", combinados com operadores booleanos "e" e "ou". A estratégia de busca no PubMed foi: ("electrocardiography" OR "echocardiography") AND "cardiotoxicity" AND "lymphoma" AND "chemotherapy", resultando em 43 registros, enquanto SciELO apresentou 2 registros e LILACS nenhum.

Foram excluídos artigos publicados antes de janeiro de 2016, estudos retrospectivos, duplicatas, livros, teses, editoriais, relatos de casos clínicos, revisões, publicações em outros idiomas, fora da temática, artigos indisponíveis na íntegra e com informações insuficientes. A triagem foi realizada pela leitura de títulos e resumos para verificar elegibilidade, seguida pela leitura completa dos artigos selecionados e verificação da qualidade metodológica.

3. Resultados e Discussão

A busca sistemática resultou em 45 registros iniciais, sendo 43 provenientes do PubMed, 2 do SciELO e nenhum da base Lilacs. Após a eliminação de 2 duplicatas, 43 artigos foram submetidos à triagem inicial. Na fase de triagem por título, 17 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. A análise crítica dos resumos conduziu à exclusão adicional de 6 estudos, restando 20 publicações para avaliação completa. A análise integral do texto dessas 20 publicações resultou na exclusão de 13 estudos devido ao não cumprimento dos critérios de inclusão ou insuficiente qualidade metodológica, resultando em 7 estudos incluídos na síntese qualitativa.

Quanto às características amostrais, observou-se predominância de pacientes com Linfomas Não Hodgkin (LNH), especialmente do subtipo Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), com amostras variando de 23 a 110 indivíduos, abrangendo desde adultos até pacientes pediátricos. Esta heterogeneidade, embora represente a realidade clínica, pode limitar a comparabilidade e generalização dos resultados. Os protocolos quimioterápicos utilizados foram predominantemente baseados no regime R-CHOP, que inclui doxorubicina, um agente antraciclínico amplamente reconhecido por sua cardiotoxicidade dose-dependente.

A incidência de cardiotoxicidade demonstrou variação significativa entre os estudos, oscilando entre 14,9% e 16% , dependendo do regime quimioterápico e do critério diagnóstico empregado⁹⁻¹⁰.

Foi observada redução $\geq 10\%$ da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em 14,9% dos pacientes, acompanhada de aumento do diâmetro telesistólico, sugerindo disfunção diastólica precoce⁹. Em outro estudo, 16% dos pacientes desenvolveram cardiotoxicidade definida como FEVE $< 50\%$ com queda $> 10\%$, além de apresentarem redução significativa de strain longitudinal, circunferencial, radial e de área já a partir do terceiro ciclo de quimioterapia¹⁰. Outros protocolos como ABVD foram menos frequentes, mas também associaram-se a sinais de cardiotoxicidade, de forma geralmente compatível com os achados em regimes contendo antraciclinas¹¹.

Os tempos de acompanhamento apresentaram ampla variação, desde avaliações após poucos ciclos de quimioterapia até 12 meses pós-tratamento, permitindo identificação de efeitos agudos, subagudos e tardios da cardiotoxicidade. Alterações subclínicas na rotação e torsão do ventrículo esquerdo foram descritas já após o segundo ciclo por ecocardiografia tridimensional speckle tracking (3D-STE)¹¹, enquanto acompanhamentos de até 12 meses mostraram remodelamento ventricular e disfunção diastólica progressiva⁹.

Avaliações realizadas após 2 e 4 ciclos de quimioterapia detectaram alterações subclínicas significativas na rotação e torsão do ventrículo esquerdo por meio de ecocardiografia tridimensional speckle tracking (3D-STE), permitindo identificar disfunção

precoce antes da redução da fração de ejeção¹². Em seguimento de 12 meses, foram observados remodelamento ventricular e disfunção diastólica precoce, sugerindo comprometimento cardíaco progressivo⁹.

O emprego de ecocardiografia avançada destacou-se como ferramenta fundamental, especialmente o uso do strain longitudinal global (GLS), que demonstrou sensibilidade superior para detecção precoce da disfunção ventricular esquerda, mesmo quando a fração de ejeção permanecia normal. Além disso, índices como o trabalho miocárdico global, o trabalho contrátil desperdiçado e a eficiência do trabalho miocárdico mostraram-se significativamente reduzidos em comparação com controles, apesar de valores normais de FEVE e biomarcadores séricos¹³.

O strain longitudinal global (GLS) mostrou-se sensível para detectar disfunção cardíaca relacionada ao tratamento, enquanto índices como trabalho miocárdico global, trabalho contrátil desperdiçado e eficiência do trabalho miocárdico apresentaram valores significativamente menores em comparação aos controles, mesmo com a FEVE e os marcadores séricos permanecendo dentro da faixa normal¹³.

A avaliação do do ventrículo direito demonstrou relevância significativa, uma vez que a disfunção pôde ser detectada antes da alteração na fração de ejeção ventricular direita. Parâmetros como o strain longitudinal livre do ventrículo direito e os volumes sistólicos mostraram-se preditores sensíveis de cardiotoxicidade¹⁴. Foi identificada disfunção subclínica do ventrículo direito associada à dose acumulada ≥ 200 mg/m², mesmo sem queda significativa da FEVE, o que reforça a relevância da avaliação biventricular¹⁵.

A avaliação do ventrículo direito demonstrou disfunção detectada antes da alteração na fração de ejeção ventricular direita, com destaque para parâmetros como strain longitudinal livre do ventrículo direito e volumes sistólicos, que se mostraram preditores sensíveis de cardiotoxicidade¹⁴. Além disso, foi identificada disfunção subclínica do ventrículo direito associada à dose acumulada ≥ 200 mg/m², mesmo sem queda significativa da FEVE, reforçando a relevância da avaliação biventricular¹⁵.

O índice de Tei mostrou-se um marcador precoce eficaz na identificação da cardiotoxicidade, mesmo antes de alterações na função sistólica serem evidentes na ecocardiografia convencional. Este índice, que avalia a função global ventricular, pode ser ferramenta útil para estratificação individualizada de risco e planejamento terapêutico personalizado¹¹.

Uma limitação significativa identificada foi a escassa inclusão de avaliações eletrocardiográficas sistemáticas nos estudos revisados (apenas 2 dos 7 estudos mencionaram ECG sistematicamente), representando uma lacuna metodológica importante. A ausência quase total de monitoramento eletrocardiográfico sistemático pode levar à subestimativa da cardiotoxicidade arritmica e outras alterações elétricas precoces, indicando necessidade de futuras pesquisas que integrem abordagens multimodais, combinando eletrocardiograma, ecocardiografia convencional e avançada para melhor caracterização da cardiotoxicidade.

4. Conclusões

Esta revisão sistemática evidenciou que a cardiotoxicidade em pacientes com linfoma submetidos à quimioterapia, especialmente com regimes contendo antraciclinas, é frequente e pode ser detectada precocemente por métodos ecocardiográficos sensíveis. O strain longitudinal

global (GLS), a ecocardiografia tridimensional speckle tracking (3D-STE) e o índice de Tei demonstraram ser ferramentas valiosas para detecção precoce de disfunções ventriculares subclínicas. A incorporação de avaliações multimodais ecocardiográficas e eletrocardiográficas deve ser incentivada para otimizar o diagnóstico precoce, prevenir complicações e melhorar o prognóstico cardíaco desses pacientes. A padronização dos protocolos de avaliação é fundamental para facilitar a comparabilidade e aplicabilidade dos resultados, visando minimizar os impactos da cardiotoxicidade e melhorar a qualidade de vida durante e após o tratamento quimioterápico.

Palavras-Chave: Cardiotoxicidade; Linfoma; Quimioterapia; Ecocardiografia; Eletrocardiografia.

Agradecimentos

Agradecemos à Universidade Federal do Amazonas e ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) pelo apoio ao desenvolvimento desta pesquisa.

Divulgação

O (s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

Referências

1. MUGNAINI, E. N.; GHOSH, N. Lymphoma. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 43, n. 4, p. 661-675, 2016.
2. MATASAR, M. J.; ZELENETZ, A. D. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiologic Clinics of North America*, v. 46, n. 2, p. 175-198, 2008.
3. FERNANDES, F. et al. Insuficiência cardíaca induzida pela quimioterapia: mecanismos e tratamentos. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, p. 544-554, 2009.
4. ADÃO, R. et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 32, n. 5, p. 395-409, 2013.
5. CARDINALE, D. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, v. 131, n. 22, p. 1981-1988, 2015.
6. HENRIKSEN, P. A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*, v. 104, n. 12, p. 971-977, 2018.
7. BOZKURT, B. et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 134, n. 23, p. e579-e646, 2016.
8. MOHER, D. et al. Itens de relato preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises: a declaração PRISMA. *Anais de Medicina Interna*, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.
9. MIZIA-STECK, K. et al. Chemotherapy and echocardiographic indices in patients with non-Hodgkin lymphoma: the ONCO-ECHO study. *Medical Oncology*, v. 35, n. 1, p. 14, 2018.

10. MIHALCEA, D. et al. 3D echocardiography, arterial stiffness, and biomarkers in early diagnosis and prediction of CHOP-induced cardiotoxicity in non-Hodgkin's lymphoma. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 18473, 2020.
11. PUZZOVIVO, A. et al. Echocardiography monitoring during anthracycline administration in Hodgkin and non-Hodgkin's lymphoma: the Tei Index evaluation. *Journal of Personalized Medicine*, v. 12, n. 2, p. 290, 2022.
12. SONG, F. et al. The early variation of left ventricular twisting function in patients with lymphoma received anthracycline therapy assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiology Journal*, v. 24, n. 5, p. 484-494, 2017.
13. CHEN, J. et al. Assessment of left heart dysfunction to predict doxorubicin cardiotoxicity in children with lymphoma. *Frontiers in Pediatrics*, v. 11, p. 1163664, 2023.
14. ZHAO, R. et al. Early detection and prediction of anthracycline-induced right ventricular cardiotoxicity by 3-dimensional echocardiography. *Cardio-Oncology*, v. 2, n. 1, p. 13-22, 2020.
15. PLANEK, M. I. C. et al. Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction. *Cardio-Oncology*, v. 6, n. 1, p. 10, 2020.