

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES

THALITA DE ALMEIDA CAÇADOR

CARDIO-ONCOLOGIA

VITÓRIA

2018

THALITA DE ALMEIDA CAÇADOR

CARDIO-ONCOLOGIA

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr Fernando Torres Gomes

VITÓRIA

2018

THALITA DE ALMEIDA CAÇADOR

CARDIO-ONCOLOGIA

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Aprovada em _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Orientador

Prof. Dr. Fernando Torres Gomes - Cardiologista
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

Prof. Dr. Carlos Marconi Pazolini - Cardiologista
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

Dra Rayani Moreira – Oncologista

AGRADECIMENTOS

Senhor, obrigado por cumprir mais uma etapa na minha vida. Agradeço à minha família, pelo apoio, amor e compreensão. Agradeço ao Gabriel por estar sempre ao meu lado. Obrigado aos colegas de trabalho, pela oportunidade e credibilidade depositada em mim. Ao meu orientador, Dr Fernando, muito obrigado pelos ensinamentos e por dispensar seu tempo em prol da elaboração deste trabalho.

RESUMO

As novas terapias antineoplásicas desenvolvidas nos últimos anos trouxeram um enorme benefício para os pacientes com câncer. Entretanto, tais drogas são capazes de alterar a homeostase do sistema cardiovascular com consequências a curto e longo prazo em relação ao dano cardíaco no paciente. As manifestações vão desde alterações metabólicas, hipertensão arterial sistêmica, síndromes coronarianas agudas, tromboembolismo arterial e venoso até arritmias fatais. Muitos destes eventos têm prognóstico pior que a própria neoplasia. Tanto as terapias sistêmicas convencionais quanto as novas terapias com alvos moleculares específicos apresentam potenciais cardiotoxicos significativos e trazem inúmeras consequências ao sistema cardiovascular. Além disso, sabe-se que os fatores de risco tradicionais de risco cardiovascular são importantes porém não são os únicos a terem um impacto negativo na evolução dos pacientes oncológicos. O objetivo dessa revisão é de conhecer os principais efeitos cardiovasculares do tratamento oncológico para que se possa controlar ou até evitar que a cardiotoxicidade diminua a sobrevida desses pacientes.

Palavras chave: Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Toxicidade de drogas; Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

The new antineoplastic therapies developed in recent years have brought a tremendous benefit to cancer patients. However, such drugs are capable of altering the homeostasis of the cardiovascular system with short- and long-term consequences in relation to cardiac damage in the patient. The manifestations range from metabolic alterations, systemic arterial hypertension, acute coronary syndromes, arterial and venous thromboembolism, arrhythmias, among others. Many of these events have a worse prognosis than many neoplasms. Both conventional systemic therapies and new targeted molecular therapies have significant cardiotoxic potentials and bring countless consequences to the cardiovascular system. In addition, it is known that traditional risk factors for cardiovascular risk are important, but they are not the only ones that have a negative impact on the evolution of cancer patients. The objective of this review is to know the main cardiovascular effects of cancer treatment so that it can be controlled or even prevent cardiotoxicity from decreasing the survival of this patients.

Key words: Cardiotoxicity; Chemotherapy; Drug toxicity; Cardiovascular diseases.

SUMÁAgentRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 MATERIAIS E MÉTODOS	10
3 CARDIOTOXICIDADE	11
3.1 DEFINIÇÃO	11
3.2 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS	12
3.2.1 ANTRACICLINA	12
3.2.2 ALQUILANTES	13
3.2.3 ANTIMETABÓLITOS	14
3.2.4 ANTICORPOS MONOCLONAIS	15
3.2.5 INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE	16
3.2.6 TAXANOS	16
3.2.7 OUTROS	17
3.3 RADIOTERAPIA	18
4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	20
5 DIAGNÓSTICO	27
6 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO	30
7 TRATAMENTO	32
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

A cardio-oncologia é uma nova área na especialidade cardiológica que vem sendo explorada nos últimos anos em que analisa os aspectos cardiológicos relacionados ao tratamento antitumoral que conferem impacto na morbimortalidade do paciente oncológico¹. Atualmente, o aumento da sobrevida do paciente com câncer insere-se no contexto de reconhecimento da importante prevalência da doença cardiovascular até por compartilharem fatores de risco em comum^{1,2}. Eventos cardiovasculares participam como fator agravante ao tratamento específico do controle do câncer assim como o tratamento oncológico também traz um potencial dano ao coração³.

A interação entre as especialidades cardiologia e oncologia busca uniformizar definições, promover assistência de qualidade para o melhor atendimento desse paciente peculiar^{2,3}. Essa nova área requer uma abordagem distinta uma vez que, além dos mecanismos envolvidos na doença cardíaca e seus fatores de risco, há a necessidade de entendimento dos fatores agressores cardíacos relacionados ao tratamento antitumoral – com quimioterapia ou radioterapia⁴.

Em relação aos possíveis efeitos quimioterápicos no sistema cardiovascular, temos o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), isquemia miocárdica, arritmias cardíacas e eventos tromboembólicos^{4,5}. A cardiomiopatia por quimioterápicos merece maior atenção uma vez que ela é principal consequência da cardiotoxicidade que danifica estruturalmente o miocárdio⁴⁻⁶.

Atualmente, a doença cardiovascular é a segunda maior causa de morbimortalidade em sobreviventes de tratamento para o câncer. Em um estudo do Children's Oncology Group, o acompanhamento sistemático possibilitou a redução da incidência de IC em 18%⁷. Apesar de poucas diretrizes e estudos comparativos nessa população, é possível perceber o quanto ainda se pode avançar em relação à avaliação e entendimento desses pacientes.

Certamente, o esforço em entender os mecanismos cardiotoxícos dos tratamentos antitumorais, em realizar o diagnóstico e o tratamento precoce da cardiotoxicidade, saber quais pacientes com doença cardiovascular terão condições clínicas de realizar o tratamento neoplásico, bem como tentar prevenir o dano cardíaco são passos fundamentais para um bom acompanhamento cardiológico nessa complexa abordagem multidisciplinar⁸.

Desse modo, esta revisão bibliográfica busca o entendimento amplo do conceito da cardio-oncologia de forma a tentar prevenir, diagnosticar e tratar os eventos cardiovasculares precocemente para permitir que os pacientes estejam em condições ideais para receber o tratamento oncológico específico. Quando isso não for possível, definir a melhor estratégia terapêutica para o paciente, considerando riscos e benefícios do tratamento.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para essa revisão bibliográfica foram realizadas buscas nas principais bases de dados literárias nacionais e internacionais (Pubmed, Scielo, Cochrane, Circulation, Journal American College Cardiology) sendo utilizados os termos: Cardio-oncologia, cardiotoxicidade, dano cardiovascular por quimioterápicos e seus correspondentes em inglês e a combinação entre os mesmos.

A busca levou a livros, diretrizes e guidelines, revisões sistemáticas e artigos em revistas indexadas e excluídos relatos de casos ou artigos cujo conteúdo não fosse relevante e ainda a população pediátrica.

3 CARDIOTOXICIDADE

3.1 DEFINIÇÃO

A cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico compreende inúmeras alterações homeostáticas induzida pelo tratamento anti-neoplásico. Apesar das inúmeras consequências cardiovasculares possíveis, a cardiomiopatia induzida por quimioterápicos é a entidade mais reconhecida e discutida na cardio-oncologia⁹

O Instituto Nacional Americano de Saúde (NIH) define cardiotoxicidade segundo a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em:

- Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%
- Grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal
- Grau III: insuficiência cardíaca sintomática

Já a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) considera disfunção ventricular após quimioterapia a associação de dois fatores¹⁰:

- Queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) acima de 10 pontos percentuais em relação ao basal;
- Valor absoluto da FEVE < 50%.

Em relação à apresentação clínica temporal, a cardiotoxicidade pode ser aguda, subaguda ou crônica⁹. Na cardiotoxicidade aguda ou subaguda, estão presentes alterações súbitas na repolarização ventricular, arritmias, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, geralmente observadas desde o início do tratamento até 14 dias após o término do tratamento.

Já a cardiotoxicidade crônica pode ser diferenciada em dois tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de um ano após o término da quimioterapia, e o segundo ocorre geralmente após um ano do término da quimioterapia. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a

disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar a insuficiência cardíaca congestiva e até a morte cardiovascular.

Além dessa divisão, a cardiotoxicidade pode ser classificada como: tipo I – reflete dano estrutural permanente no miocárdio com apoptose e necrose dos miócitos; e tipo II – dano funcional transitório, mais comumente observado com anticorpos monoclonais^{9,10}.

3.2 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

3.2.1 Antraciclina

As antraciclina (como a doxorubicina, daunorubicina, epirrubina e idarubicina) são uma classe de quimioterápicos altamente eficazes e amplamente utilizados no tratamento de diversas neoplasias, sólidas e hematológicas. O mecanismo de ação dessas drogas está relacionado a produção de radicais livres de oxigênio com dano ao DNA. Outra teoria é relacionada ao dano ao mecanismo de reparo por meio da ligação irreversível do quimioterápico com a topoisomerase II, enzima envolvida na transcrição e replicação do DNA, o que leva à apoptose celular^{10,11}.

A cardiotoxicidade por antracíclicos é a mais comumente encontrada na prática clínica, pois estes agentes são amplamente utilizados para uma série de neoplasias e possuem alto potencial de dano cardíaco¹⁰. A incidência de disfunção ventricular varia de 3-35% e os fatores associados à sua ocorrência são: presença de fatores de risco para doença cardiovascular, dose cumulativa de antraciclina, regime de infusão, uso concomitante de outras drogas (especialmente ciclofosfamida, paclitaxel, trastuzumabe), irradiação mediastinal e extremos de idade (crianças e idosos)¹⁰.

Apesar dos estudos mais recentes sugerirem que qualquer dose de doxorubicina pode ocasionar injúria miocárdica, a dose de risco para disfunção sistólica é > 400mg/m² para pacientes sem cardiopatia basal e > 240mg/m² para pacientes com cardiopatia de base. Durante o tratamento quimioterápico com antracíclicos, logo após a infusão da droga, pode ocorrer arritmias supraventriculares. Essa cardiotoxicidade aguda é rara e em geral reversível. Entretanto, a disfunção ventricular que se desenvolve durante o tratamento, seja na forma sub-aguda ou

crônica comumente é irreversível. As primeiras manifestações ocorrem no primeiro ano de tratamento e os sintomas mais pronunciados ocorrem no 7º ano após o tratamento, o que justificaria a hipótese de um fenômeno único¹¹.

Não existem estratégias comprovadas para diferenciação da disfunção cardíaca ainda reversível daquela já em fase progressiva. No entanto, elevação de biomarcadores (troponina de alta sensibilidade T ou I e pró-BNP) e seguimento ecocardiográfico transtorácico seriado podem identificar pacientes com maior risco a longo prazo. O ecocardiograma strain pelo speckle tracking é ferramenta promissora neste contexto¹³.

Uma vez identificada disfunção ventricular sistólica significativa ou surgimento de doença valvar, o caso deve ser discutido com a equipe da oncologia e considerado tanto opções terapêuticas com esquemas sem antracíclicos, quanto ao início de medidas de cardioproteção. Em pacientes que, durante a monitorização, for detectado sinais de disfunção sistólica ou diastólica mesmo que assintomáticos, deve ser iniciado betabloqueadores, IECA e espironolactona (quando em classe funcional III ou IV da New York Association). Aqueles pacientes diagnosticados após o início da disfunção cardíaca e insuficiência cardíaca manifesta, frequentemente tem manejo mais difícil sem melhora relevante na qualidade de vida¹³.

3.2.2 Alquilantes

Agentes alquilantes são usados em um grande número de protocolos de tratamento de tumores sólidos e de neoplasia hematológicas. São exemplos desses agentes: as ciclofosfamidas, ifosfamidas, cisplatina, mitomicina e bussulfano¹.

A ciclofosfamida está associada à ocorrência de insuficiência cardíaca em 7% a 20% dos pacientes, o risco é dose-dependente (> 150 mg/Kg e 1,5 g/m² /dia). Não se sabe ainda o mecanismo da cardiotoxicidade da ciclofosfamida, porém algumas hipóteses como de injúria endotelial, seguida do extravasamento dos metabólitos tóxicos, resultando em dano aos cardiomiócitos são aceitas. Isso pode causar inicialmente redução na complacência ventricular e alteração na função diastólica, evoluindo para disfunção sistólica posteriormente. O achado de miocardite hemorrágica é o mais característico da toxicidade por ciclofosfamida, mas também pode estar presente microêmbolos intracapilares, trombos microvasculares e vasoespasmo^{6,9}.

As manifestações clínicas variam desde derrame pericárdico assintomático a quadros graves de insuficiência cardíaca, hipertensão, miopericardite e arritmias, podendo causar morte súbita. Habitualmente, a insuficiência cardíaca é reversível dentro de oito a dez dias e deve ser tratada com medicações habituais para insuficiência cardíaca⁹.

A ifosfamida está associada à ocorrência de insuficiência cardíaca em até 17% dos pacientes e também é dose-dependente ($\geq 12,5$ g/m²) com início dos sintomas entre seis a vinte e três dias após a primeira dose. Podem ocorrer disfunção ventricular esquerda grave e arritmias e não há evidência histopatológica de miocardite hemorrágica relacionada à ifosfamida como é observado nos pacientes tratados com ciclofosfamida apesar de se postularem mecanismos fisiopatológicos semelhantes.

Cisplatina e carboplatina: são usados no tratamento de tumores de pulmão, testículo, útero e bexiga. Esses fármacos podem estar relacionados a aumento da incidência de hipertensão arterial sistêmica, obesidade, maior ocorrência de eventos coronarianos, fibrilação atrial e disfunção ventricular esquerda. Sugere-se que a disfunção endotelial, a vasoconstrição arterial e piora da função renal sejam os responsáveis pela indução da HAS⁹.

Bussulfan e mitomicina: são alquilantes cujos mecanismos de cardiotoxicidade são desconhecidos. Após o tratamento com o bussulfan, casos de fibrose endomiocárdica e pericárdica são relatados até nove anos depois, principalmente quando a dose cumulativa ultrapassa 600 mg⁹. A mitomicina, especialmente quando administrada com ou após uso da antraciclina, está associada com o desenvolvimento de cardiomiopatia, que ocorre tardiamente após o tratamento^{6,9}.

3.2.3 Antimetabólitos

Os antimetabólitos são utilizados no tratamento dos tumores sólidos, como pulmão, cólon e mama. São fármacos desse grupo: o metotrexate, a citarabina (Ara-C), fludarabina e o 5-fluorouracil (5-FU). Desses, o fármaco com maior risco de cardiotoxicidade e mais estudado é o 5-FU¹³.

O 5-FU atua interrompendo o ciclo celular de células neoplásicas por meio da interferência na síntese de DNA e induzindo a apoptose. O mecanismo de cardiotoxicidade parece ser predominante endotélio-independente, por ação

direta tóxica da droga, dose-dependente, mas múltiplos mecanismos têm sido relatados, incluindo lesão direta ao endotélio, microtrombose, vasoespasmo e mediada por radicais livres de oxigênio. Adicionalmente, pode haver um estado de hipercoagulabilidade^{13,14}.

Assim, a associação destes fatores induzira a isquemia miocárdica, que é a manifestação mais temida do medicamento. Os eventos cardiovasculares tendem a ocorrer dentro de horas até a cinco dias do início da terapia e em geral acompanha-se de angina, alterações eletrocardiográficas isquêmicas e elevação dos marcadores de necrose miocárdica. Nesses pacientes, deve-se suspender imediatamente o fármaco, administrar nitratos ou bloqueadores de cálcio e monitorizar com marcadores de necrose miocárdicas seriadas. Estima-se que a mortalidade relacionada à cardiotoxicidade desse fármaco seja em torno de 2,2% a 13%¹⁴.

3.2.4 Anticorpos monoclonais

O maior representante dessa classe de terapia oncológica chama-se trastuzumabe, cada vez mais utilizado principalmente no câncer de mama positivo para superexpressão do receptor HER2 que são, de maneira geral, os mais agressivos e de pior prognóstico. Ao se ligar no domínio extracelular desse receptor, o trastuzumabe inibe o sinal de crescimento celular¹⁵. Os mecanismos da cardiotoxicidade do trastuzumabe podem estar relacionados à expressão do HER2 na superfície dos miócitos cardíacos e à regulação da integridade mitocondrial por meio das proteínas BCL-X, gerando depleção de ATP e disfunção contrátil e queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Outro mecanismo proposto é destruição celular imunologicamente mediada¹⁶.

O uso concomitante com antraciclina, disfunção ventricular prévia, idade avançada e doença coronariana prévia são fatores de risco para dano miocárdio com essa classe e deve ser indicada nesse paciente após avaliação criteriosa de risco e benefício terapêutico. Em contraste à toxicidade das antraciclina, que tende a ser dose-dependente e irreversível, a cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe geralmente não é dose-dependente, não apresenta alterações estruturais à biópsia, e tendem a ser reversíveis após a suspensão ou redução de dose do tratamento ou até mesmo com o início do tratamento para IC¹⁷. Antes do início do tratamento, é importante conhecer a FEVE e iniciar apenas quando maior ou igual à 50%. Caso

haja queda >10% na FEVE ou reduza para 40% ou menos, deve-se pausar o tratamento da terapia anti-HER2 e, após 3 semanas com tratamento para IC, realizar um ecocardiograma e retomar a quimioterapia se houver recuperação da FEVE.

3.2.5 Inibidores da tirosina quinase

Os inibidores da tirosina quinase (ITK) são drogas anti-neoplásicas que agem em alvos moleculares específicos relacionados à processos centrais do ciclo celular relacionados à sobrevivência de células tumorais, mas também possuem potencial para desencadear efeitos adversos em inúmeros alvos, incluindo o sistema cardiovascular¹⁸. Podem ser utilizados em tumores sólidos, metastáticos ou inoperáveis na intenção de evitar a progressão da doença e também podem ser usados na hematologia nas leucemias mieloides crônicas.

A etiologia do dano cardíaco relacionado aos ITK não está totalmente esclarecida, e parece contar com mecanismo de lesão miocitária mista: estrutural (por meio de destruição da arquitetura das mitocôndrias e das miofibrilas) e funcional (por meio da redução da capacidade energética e inibição do acoplamento excitação-contração). Por este motivo, possui potencial de reversibilidade incerto¹⁹.

O Imatinibe é o principal exemplo de ITK que age no alvo molecular primário “*on-target*”, na via de sinalização da mutação BCR-ABL (inibindo os clones mutados). No entanto, o bloqueio da sinalização ABL no coração induz danos ao retículo endoplasmático por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos. Já o Sunitinibe, por exemplo, são “*off-target*” e sua ação ocorre em outros alvos que não estão relacionados à sua atividade anti-tumoral e que estão envolvidos em mecanismos de disfunção dos cardiomiócitos, resultando em hipertrofia, disfunção ventricular e morte de miócitos²⁰.

O dano cardíaco causado pelos ITK depende de alguns fatores de risco clássicos como hipertensão arterial, diabetes, idade avançada, sedentarismo, tabagismo, doença cerebrovascular valvopatias e miocardiopatias prévias¹⁹. A principal manifestação cardiopática é a hipertensão arterial (40% dos casos) relacionada à ação anti-VEGF dessas drogas, que regula o tônus vascular e a ação do óxido nítrico. Tem boa resposta aos anti-hipertensivos e reverte após a suspensão do ITK. O prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) se associa ao risco de desenvolvimento de taquicardia ventricular polimórfica e está mais associado ao uso

de lapatinibe, por isso é importante a realização de um eletrocardiograma antes, durante e após o tratamento e não começar o tratamento se QT longo congênito, distúrbios hidroeletrólitos e bradicardia atual além de passado de *torsades de pointes* prévia. A disfunção ventricular é mais encontrada em pacientes com status funcional comprometido pela progressão da doença oncológica, mais comum com o sunitinibe²⁰.

Outros agentes imunobiológicos que podem ser citados são: A interleucina-2 (IL-2), antígeno associado aos linfócitos T citotóxicos 4, proteína de morte celular programada e o interferon que são usados para o tratamento do melanoma e carcinoma metastático de células renais, em altas doses pode resultar em aumento da permeabilidade vascular, choque cardiogênico, arritmias cardíacas, miocardite, isquemia miocárdica e cardiomiopatia – mesmo na ausência de fatores de risco cardiológicos significativos. Em casos refratários, a corticoterapia em altas doses pode ser necessária associada à micofenolato, infliximabe e até transplante cardíaco.

Já o ácido all-trans retinóico, derivado da vitamina A e utilizado na leucemia promielocítica aguda, pode causar declínio da fração de ejeção em 17% dos pacientes²⁰.

3.2.6 Taxanos

O paclitaxel, muito utilizado em associação com outros quimioterápicos em tumores sólidos, representam esse grupo medicamentoso. O mecanismo cardiotoxico ocorre através da redução dos canais de sódio dos miócitos além de liberarem histamina, propiciando o surgimento de arritmias como bloqueios atrioventriculares e taquicardias ventriculares além de insuficiência cardíaca principalmente quando administrados com antraciclina. Os sintomas na maioria das vezes são resolvidos com a descontinuação da terapia^{9,21}.

3.2.8 Outros (talidomida, inibidores da aromatase, terapias antiandrogênicas)

A talidomida e também a lenalidomida, inibidores da angiogênese, são utilizadas com frequência no mieloma múltiplo e estão associadas à complicações tromboembólicas principalmente em pacientes de alto risco para tromboembolismo venoso. Para pacientes com mais de dois fatores de risco ou uso de dexametasona

concomitante, é recomendado o uso de heparinização plena durante o tratamento. Além disso, pode induzir bradicardia que é reversível com a suspensão da droga⁹.

A terapia hormonal adjuvante usada em alguns cânceres de mama podem resultar na quebra da homeostase e levar a eventos cardiovasculares, como isquemia, trombose e arritmias. O tamoxifeno está associado ao risco de tromboembolismo²².

Na terapia antiandrogênica, os agonistas de GnRH como o leuprolide podem aumentar o risco de eventos tromboembólicos arteriais e venosos, aumento da resistência à insulina e dislipidemias²².

3.3 CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADO À RADIOTERAPIA

A radioterapia mediastinal, utilizada em neoplasias de mama, pulmão, esôfago e linfoma Hodgkin principalmente, está relacionada ao desenvolvimento de doenças cardíacas. Fatores como o longo tempo de exposição à radiação, dose cumulativa alta, uso concomitante de quimioterapia, idade do paciente <50anos e ausência de proteção da radioterapia influenciam o aparecimento da cardiotoxicidade^{9,22}.

Quando se fala em lesão aguda, a pericardite é a principal manifestação. Apesar de rara, ocorre exsudação pericárdica em poucos dias e evoluir para tamponamento cardíaco. Também pode haver um período de semanas em que o derrame pericárdico é assintomático e desenvolver uma pericardite subaguda, com espessamento pericárdico e até pericardite constrictiva em 4 a 20% dos pacientes. A longo prazo, pode acometer o miocárdio e desenvolve-se uma disfunção diastólicas e até quadro de miocardiopatia restritiva.

O acometimento cardíaco na radioterapia também envolve as doenças valvares, as coronárias e o sistema de condução. Quanto às valvopatias, são lesões tardias, principalmente estenóticas que acometem principalmente as valvas mitral e aórtica. Das arritmias, a fibrilação atrial e a taquicardia supraventricular são observadas em até 30% desses pacientes²².

Em relação à doença coronariana, a patogênese que parece envolver vias comuns de fatores genéticos e exógenos. A radiação provavelmente instabiliza o genoma, responsável por desencadear lesões endoteliais que além de induzir aterosclerose acelerada que causam estenose coronariana. Esse

processo ocorre por cerca de 10 anos após a exposição à radioterapia, aumentando o risco relativo de morte por síndrome coronariana em até 8 vezes.

Por tais motivos, sempre é recomendado que se faça um eletrocardiograma de 12 derivações e um ecocardiograma transtorácico para todos os pacientes que irão se submeter à radioterapia mediastinal. Nas sessões, deve ser realizado um exame físico minucioso, palpar pulsos, avaliar sopros e ritmo cardíaco, sinais e sintomas de doença coronariana. Além disso, controle agressivo dos fatores de risco cardiovasculares, retorno anual com ecocardiograma e eletrocardiograma durante o tratamento e, após isso, retorno com 5 e 10 anos após. Recomenda-se também a realização de teste de esforço ou angiotomografia coronariana para detectar DAC significativa²².

4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Insuficiência cardíaca

A cardiomiopatia associada à quimioterapia provoca disfunção sistólica e diastólica. Pode ser dividida em dois grupos:

Tipo 1- Antracíclicos (doxorrubicina) e ciclofosfamidas e ocorre queda da fração de ejeção já nas primeiras doses, é cumulativa, especialmente com doses acima de 400mg/m² de superfície corpórea. Observa-se o dano permanente dos sarcômeros.

Tipo 2- Transtuzumabe, sunitinibe com disfunção ventricular reversível na maioria dos casos e sem relação com dose cumulativa.

Os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca devem ser procurados e monitorizados desde o início do tratamento²². Dispnéia, ortopnéia, dispneia paroxística noturna, edema em membros inferiores e turgência jugular são os principais sintomas. Além disso, podem existir sinais de baixo débito cardíaco como hipotensão, tontura, enchimento capilar lentificado, hiporexia, que estão associados à um pior prognóstico da insuficiência cardíaca. A investigação deve seguir com o eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma, BNP e troponina. Exames laboratoriais podem ser utilizados em situações especiais assim como a angiotomografia de coronárias (para diferenciação da cardiopatia isquêmica) e a ressonância magnética (quando há discrepância entre métodos ou diferenciar massa intramiocárdica ou miocardite)²².

O tratamento da insuficiência cardíaca aguda se faz conforme o perfil hemodinâmico do paciente (quente/frio e seco/úmido) além de considerar fortemente a suspensão do quimioterápico. Já em relação ao tratamento da IC crônica, deve-se classifica-lo conforme o NYHA e utilizar de todas as classes medicamentosas já validadas para o tratamento de insuficiência cardíaca nas doses maiores toleradas, como betabloqueadores, IECA ou BRA, inibidores da aldosterona e diuréticos caso haja sintomas de hipervolemia.

4.2 Doença coronária

A doença coronariana é a causa mais comum de morte cardíaca em pacientes submetidos ao tratamento oncológico. Lesões ateroscleróticas são caracterizadas por proliferação intimal, acúmulo de macrófagos ricos em lipídios e formação de

placa. Porém, em um paciente oncológico, somado à fisiopatologia clássica, observa-se um estado de hipercoagulabilidade e plaquetopenia presente no câncer, produzindo micropartículas trombogênicas, além dos efeitos tóxicos da quimioterapia e, cronicamente, a privação androgênica contribui para a aterosclerose acelerada e ao aumento da trombose arterial coronariana⁹.

Na doença coronariana relacionada à radiação, a camada média dos vasos está destruída com perda da musculatura lisa e a adventícia está marcadamente espessada e fibrótica¹⁰.

A apresentação clínica da doença coronariana não difere da população geral. Ela pode se apresentar de forma silenciosa, de forma anginosa típica ou na forma de morte súbita. A forma silenciosa é mais frequente do que na população geral, possivelmente por apresentar também lesões nas terminações nervosas durante o tratamento.

Os agentes antimetabólitos (fluoropirimidinas), alquilantes e anticorpos monoclonais aumentam o risco de vasoespasmos, portanto deve-se atentar para esse sintoma nesses pacientes e recomenda-se a realização de eletrocardiograma contínuo durante a administração desses quimioterápicos (principalmente o 5-fluorouracil)²².

4.3 Arritmias

As arritmias podem ocorrer em diversas situações clínicas, como infecções e invasão tumoral de estruturas cardíacas, distúrbios hidroeletrólíticos, no pós-operatório e durante o tratamento quimioterápico. O câncer por si só gera um ambiente pró-arritmogênico, independentemente de outros fatores de risco do paciente¹⁰.

Dentre as arritmias, a fibrilação atrial é a mais prevalente pois está presente em cerca de 2,4% dos pacientes e se desenvolve em mais de 1,8% dos pacientes após a quimioterapia ou no pós-operatório. Como consequência, há um aumento de mais de 2 vezes o risco de eventos tromboembólicos além de um aumento de até 6 vezes o risco de insuficiência cardíaca nesses pacientes²².

Alguns quimioterápicos como a antraciclinas predispõe o aparecimento de extrassístoles supraventriculares e ventriculares, fibrilação atrial além do prolongamento do intervalo QT. Estima-se que há alterações eletrocardiográfica em

até 38,6% dos pacientes em uso desse quimioterápico, motivo pelo qual tais pacientes precisam de uma vigilância eletrocardiográfica frequente. Já com o paclitaxel, talidomida e interleucina-2 é preciso atentar-se à bradicardias e bloqueios atrioventriculares que podem levar à síncope de origem cardiovascular. Uma particularidade do trióxido de arsênio é que está relacionado a prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares em até 50% dos pacientes²³.

4.4 Doenças do pericárdio e câncer

O acometimento pericárdico primário, por metástase ou relacionado aos efeitos do tratamento antineoplásico pode se apresentar de diversas formas, desde assintomáticas sem repercussão hemodinâmica até situações graves com a evolução da pericardite, derrame pericárdico, pericardite constrictiva e tamponamento cardíaco.

O dano pericárdico inicial dos tumores sólidos malignos pode se iniciar por invasão local direta ou por metástase via corrente sanguínea ou vasos linfáticos. Os tumores primários do pericárdio, como o rabdomiossarcoma, teratoma e fibroma são raros.

Quanto à radioterapia, o envolvimento pericárdico se dá pelo espessamento fibrose que compromete principalmente o ventrículo direito e pode progredir para pericardite constrictiva após muitos meses. Nesses pacientes, deve-se monitorar a dispneia aos esforços relacionada à disfunção diastólica no ecocardiograma e presença de ascite desproporcional ao edema em membros inferiores. Pode-se encontrar pulso paradoxal em até 30% dos pacientes.

Já os quimioterápicos que mais causam pericardite são os relacionados com as neoplasias hematológicas, como o trióxido arsênio, ácido transretinóico e desatinibe. Uma particularidade é a ciclofosfamida que é muito associada à miopericardite hemorrágica, que felizmente é rara²⁴.

A pericardite pode evoluir com compressão das câmaras torácicas decorrente do aumento da pressão intrapericárdica e redução do volume de enchimento cardíaco. Com isso, inicia-se dispneia associada à tosse e fraqueza. Ao exame físico, é possível perceber taquicardia, hipotensão, abafamento das bulhas cardíacas e turgência jugular. O diagnóstico de tamponamento cardíaco é clínico, entretanto o ecocardiograma é o exame de fundamental importância nesse cenário em que é

possível observar a dilatação das cavas com pouca variação respiratória com colapso diastólico principalmente das câmaras direitas. O colapso do átrio direito é o sinal mais sensível enquanto o do ventrículo direito é o mais específico²².

Nesta situação, a pericardiocentese deve ser realizada o mais breve possível. A análise citológica do líquido pericárdico deve ser realizada quando há suspeita de malignidade²⁴.

4.5 Doença arterial periférica

Os fenômenos tromboembólicos arteriais nos pacientes oncológicos apresentam uma prevalência de até 3% e possuem um prognóstico ruim, por exemplo até 50% dos pacientes com isquemia crítica de membros inferiores evoluem à óbito em até 6 meses do início dos sintomas.

Alguns fatores de risco como obesidade, doença pulmonar, insuficiência renal e infecções associados ao status de hipercoagulabilidade intrínseca do câncer favorecem o surgimento dos fenômenos tromboembólicos arteriais periféricos assim como o acidente vascular encefálico (embolização de tumores cardíacos e obstrução arterial pelas neoplasias hematológicas por exemplo) e endocardite trombótica bacteriana²⁵.

A doença arterial periférica deve ser investigada em pacientes em uso de cisplatina, inibidores da tirosina quinase, talidomida, agonistas e antagonistas de GnRH e uso concomitante da eritropoietina. Outros fatores que aumentam o risco de embolia arterial (periférica ou para o sistema nervoso central) são a radioterapia, uso de hemoderivados, doenças mieloproliferativas, amiloidose e leucemias agudas^{22,25}.

O uso de ácido acetilsalicílico e hidroxiuréia podem reduzir o risco de embolia arterial periférica em alguns casos selecionados. Além disso, quando há isquemia aguda de membros, deve-se anticoagular com heparina não fracionada, interromper a quimioterapia e avaliar trombólise, embolectomia ou até amputação se o membro não for mais viável²⁵.

4.6 Hipertensão arterial

Os pacientes oncológicos apresentam um acréscimo na prevalência de hipertensão arterial em relação à população mundial devido ao efeito de alguns quimioterápicos no sistema nervoso simpático (SN), no sistema renina-angiotensina-aldosterona

(SRRA) e no volume plasmático. Os principais exemplos são os inibidores da angiogênese e os alquilantes como a ciclofosfamida que levam a danos endoteliais, aumentando o estresse metabólico e aumentam o tônus vascular. Já as ifosfamidas causam toxicidade no endotélio renal e as ciclosporinas e tacrolimus alteram o SRAA e SN com vasoconstricção das arteríolas renais, reduzindo o fluxo e a taxa de filtração glomerular com lesão vascular e hipertensão arterial.²²

Além disso, alguns tumores renais ou suprarrenais podem elevar a pressão arterial seja com o desenvolvimento de hiperaldosteronismo primário (carcinoma adrenal) ou atuando na produção autônoma de catecolaminas (feocromocitoma).

Ao se realizar a quimioterapia com os agentes de risco para hipertensão arterial, é recomendado que seja aferida a pressão arterial dos pacientes antes, durante e após as sessões de quimioterapia e o diagnóstico é dado quando se apresenta maior ou igual a 140/90mmHg em pelo menos três medidas em aparelho calibrado por profissional treinado. Para os inibidores da angiogênese, alguns serviços também recomendam a dosagem de proteinúria durante os ciclos de quimioterapia.

O tratamento anti-hipertensivo não medicamentoso com dieta equilibrada e hipossódica além de atividade física sempre deve ser estimulado respeitando sempre o *status performace* do paciente. O tratamento medicamentoso pode ser iniciador precocemente para evitar a progressão das lesões de órgão alvo nessa população. Os bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos em baixas doses associados aos IECA ou BRA são opções para esses pacientes²⁶.

4.7 Síndrome metabólica

Alguns tumores podem levar a alterações significativas do perfil lipídico e metabólico tanto por efeito direto como secundário ao tratamento. Nos tumores de ovário por exemplo, observa-se redução dos níveis de triglicerídeos e HDL; em contrapartida, o tratamento de câncer de próstata com terapia de privação de androgênio aumenta a gordura visceral, reduz a sensibilidade à insulina e aumenta o risco de síndrome metabólica. Já os derivados da progesterona podem causar redução de LDL e HDL além de aumento de triglicerídeos. O tamoxifeno, apesar de reduzir a taxa de LDL circulante, apresenta risco aumentado de eventos isquêmicos cardíacos.

O paciente oncológico deve ter seu risco cardiovascular estratificado conforme as diretrizes de dislipidemia e tratamento deve obedecer às metas de LDL. Entretanto, deve-se considerar o *status performace* e os efeitos colaterais individuais no tratamento com estatina nesse tipo de paciente, avaliando sempre o risco-benefício do tratamento farmacológico. Nesses pacientes, o acompanhamento dietético específico para se reduzir o colesterol é fundamental e muito importante²².

4.8 Tromboembolismo venoso

A presença de neoplasia ativa aumenta o risco do primeiro evento de trombose venosa (TEV) ou de recorrência, seja trombose venosa periférica (TVP) ou pulmonar (TEP) – principalmente nos indivíduos que ainda recebem tratamento quimioterápico. A apresentação clínica varia desde assintomáticos à morte súbita, mas os principais sintomas do TEP são dispneia, dor torácica, pré-síncope/síncope e hemoptise; já da TVP é dor, edema e empastamento em membros inferiores; entretanto outros sítios formadores são veias pélvicas, mesentéricas e até sistema nervoso central.

A própria doença neoplásica associada ao tratamento (cirurgias, quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia) influenciam diretamente na tríade de inflamação, hipercoagulabilidade e injúria endotelial responsável pela formação da TEV. O efeito dessa entidade afeta a morbimortalidade do paciente oncológico. Além do evento agudo de TVP e TEP, pode haver a síndrome pós trombótica associada à insuficiência venosa crônica e o tromboembolismo pulmonar crônico associado à hipertensão pulmonar.

O diagnóstico da TVP se dá por meio de ultrassonografia dos doppler e do TEP com angiotomografia das artérias pulmonares principalmente. É importante considerar o ecocardiograma quando há suspeita de disfunção do ventrículo direito pois é o principal determinante clínico de risco de pior mortalidade e, nos casos de alto risco em que há instabilidade clínica deve-se iniciar o tratamento trombolítico.

A anticoagulação plena se faz necessária em todos os pacientes com diagnóstico de TEV e, para pacientes oncológicos estáveis, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) é a de escolha para pacientes sem disfunção renal (Clcr>30ml/min) ao invés de antagonistas da vitamina K (AVK), que é uma alternativa caso HBPM não esteja disponível. Inicia-se com enoxaparina 1mg/kg 12/12h por no mínimo 6 meses ou

dalteparina 200U/kg/dia no 1º mês seguida de 150U/kg/dia nos 5 meses subsequentes. Anticoagulação com HBPM ou AVK além dos seis meses iniciais podem ser consideradas em pacientes selecionados com câncer ativo, como aqueles com doença metastática ou recebendo quimioterapia.

A inserção de filtro de veia cava apenas está indicada para pacientes com contraindicações para a terapia de anticoagulação, mas pode ser considerada como terapia adjunta à anticoagulação em pacientes com TEV recorrente ou trombose progressiva apesar do tratamento com HBPM. Para pacientes com neoplasias malignas primárias no SNC, a anticoagulação está recomendada para TEV estabelecida, da mesma forma que é prescrita para outros pacientes com câncer.

Uma monitorização cuidadosa é necessária para limitar o risco de complicações hemorrágicas. Ainda não há recomendação formal para o emprego de novos anticoagulantes orais (NOACs) como dabigatrana e rivaroxabana tanto para prevenir como tratar pacientes com câncer em atividade, porém novos anticoagulantes orais ainda estão sendo estudados e há evidências que a edoxabana não é inferior à dalteparina em relação à risco de sangramento em determinados pacientes. Embolia pulmonar incidental e trombose de veia profunda devem ser tratados da mesma maneira que TEV sintomática. Tratamento de trombo em veia esplênica ou visceral deve-se considerar os riscos e benefícios da anticoagulação.

Em relação a profilaxia primária com heparina, pode ser utilizado em cirurgias de grande porte 12 horas antes e após a cirurgia é possível utilizar a heparina não fracionada subcutânea na dose de 5000 unidades de 8/8horas, o fondapirinox ou a heparina de baixo peso molecular 1x ao dia. Também em pacientes clínicos com câncer de pâncreas, avançado e metastático, internados com baixa mobilidade ou que estão recebendo quimioterapia com talidomida ou lanedomida. Considerar suspender a profilaxia se plaquetopenia inferior à 50.000.

5 DIAGNÓSTICO

Os critérios para se definir, classificar e monitorar a presença de toxicidade cardíaca relacionada ao tratamento contra o câncer incluem parâmetros clínicos, laboratoriais e métodos de diagnóstico por imagem. Quando a detecção da cardiotoxicidade é precoce, os pacientes têm maior potencial para recuperação funcional com instituição de tratamento cardioprotetor. Neste cenário, a dosagem de biomarcadores e os métodos de diagnóstico por imagem têm papel fundamental na identificação precoce da cardiotoxicidade.

As troponinas cardíacas são os principais biomarcadores para injúria miocárdica. A troponina I é um marcador sensível e específico para lesão miocárdica em adultos tratados com quimioterapia e dados sugerem que a elevação de seus níveis séricos identifica pacientes com maior risco de desenvolver IC subsequente, representando um importante parâmetro de avaliação nos pacientes em tratamento contra o câncer²⁷. Importante dosar a troponina antes do tratamento, nos primeiros 2 dias de quimioterapia e após 2 meses ou quando houver sintomas, sendo pior o prognóstico quando o paciente já apresenta troponina positiva antes do tratamento e se mantém com o tratamento.

Em relação aos exames de imagem, o ecocardiograma com doppler transtorácico é o exame de maior relevância na avaliação rotineira de função ventricular antes, durante e após o tratamento quimioterápico em pacientes de maior risco para complicações cardíacas. A FEVE pode ser avaliada com maior acurácia pelo método de Simpson modificado quando usado ecocardiograma bidimensional e, sempre que possível, utilizar as medidas de *strain* (deformação miocárdica) e *strain rate* (velocidade em que ocorre a deformação) seja no modo bidimensional ou especialmente no modo tridimensional. Para seu cálculo, podem ser empregados o *speckle tracking* com relação sinal-ruído mais satisfatória que analisa diferentes componentes de movimentos de deformação (radial, circunferencial, longitudinal, rotação e *twist*) a partir de aquisição única em um bloco volumétrico, garantindo maior acurácia para a detecção de lesões cardíacas subclínicas²⁷.

O valor abaixo de 50% de FEVE ou queda de 10% em relação ao pré-tratamento são os parâmetros de corte para se diagnosticar disfunção ventricular pelo quimioterápico de maneira geral, apesar de poder haver dano cardíaco com o

progressivo declínio dos parâmetros de deformidade, volume e contração ventricular. A disfunção diastólica e o comprometimento do ventrículo direito também devem ser avaliados, pois estão relacionados ao dano cardíaco mais precoce nesses pacientes. A queda relativa do strain longitudinal global em mais de 15% em relação ao basal reflete alta probabilidade de cardiotoxicidade, entretanto, novos parâmetros estão sendo investigados e validados para se detectar precocemente o dano miocárdico²⁸.

Os pacientes que obrigatoriamente necessitam ser avaliados ecocardiograficamente pré-tratamento oncológico são: pacientes com alto risco cardiovascular pelos fatores de risco tradicionais, disfunção prévia do VE, aqueles programados para receber altas doses de antraciclina (>400mg/m²), combinação de quimioterapias ou quando o médico que acompanha o paciente julgar necessário.

Se houver redução da FEVE em mais de 10% ou em valor absoluto menor que 50% a suspensão da quimioterapia deve ser considerada e deve-se repetir o ecocardiograma após 3 semanas da suspensão e com o tratamento otimizado para insuficiência cardíaca. Muitas vezes tal progressão é irreversível. Por outro lado, se esta toxicidade for detectada tardiamente, os pacientes não respondem ou respondem mal a este tratamento, e a IC é potencialmente irreversível.

O cálculo da FEVE através da ventriculografia radioisotópica (MUGA - Multiple Gated Acquisition Scan) pode ter maior acurácia que o ecocardiograma, com maior reprodutibilidade e menor variabilidade intra e interobservador, especialmente em pacientes com imagem ecocardiográfica inadequada e/ou submetidos a cirurgia ou irradiação torácica prévia. Entretanto, algumas técnicas da medicina nuclear bem como marcadores radioativos específicos ainda não são métodos muito incorporados na prática clínica e necessitam de maiores validações²⁹.

A Ressonância magnética cardíaca (RMC) é considerada o método padrão ouro para a avaliação dos volumes, massa e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Tem alta reprodutibilidade, com menores taxas de pressuposições geométricas e maior facilidade na demarcação endocárdica, representando uma técnica muito acurada para a avaliação da função ventricular esquerda em pacientes tratados com quimioterapia. Porém seu alto custo e disponibilidade ainda limitada tornam o

método uma opção de segunda linha, a despeito de sua grande utilidade em circunstâncias específicas²⁹.

Ao ser diagnosticado disfunção ventricular esquerda assintomática, o emprego precoce de betabloqueador, associado sempre que possível aos inibidores da enzima conversora da angiotensina, pode melhorar o prognóstico e possibilitar a manutenção do tratamento oncológico. Se iniciado nos primeiros seis meses do comprometimento miocárdico, há evidências de que o potencial na redução das complicações cardiovasculares é significativamente maior²⁸.

6 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

O primeiro passo para a prevenção de cardiotoxicidade é avaliar todos os indivíduos oncológicos quanto ao risco cardiovascular basal e identificar os pacientes de alto risco. Idade avançada, tabagismo, diabetes, sedentarismo e obesidade são importantes fatores de risco para doença cardiovascular e são também associados com desenvolvimento de diversos tipos de câncer. É também sabido que o câncer por si exacerba a doença cardiovascular, provavelmente criando um estado sistêmico pró-inflamatório.

Na avaliação inicial pré-tratamento oncológico deve constar na avaliação inicial desse paciente além da história clínica com os fatores de risco, exame laboratorial com eletrólitos, biomarcadores, coagulograma, hemograma, perfil lipídico, eletrocardiograma, ecocardiograma ou ressonância magnética (conforme os fatores de risco).

Pacientes candidatos à antracíclicos ou terapias combinadas seja com radioterapia ou trastuzumabe são alguns exemplos de pacientes de alto risco e merecem a realização de avaliação da função ventricular pré tratamento quimioterápico.

Nos pacientes com câncer de próstata localmente avançado e metastático, a terapia de privação androgênica, por exemplo, associa-se à um aumento do risco cardiovascular e, nesse grupo de pacientes, deve-se indicar o uso rotineiro de aspirina (AAS) 81mg para prevenção primária e secundária, de estatinas de alta intensidade para controle agressivo do colesterol, assim como monitoramento da pressão arterial e diabetes como se faz em pacientes de muito alto risco cardiovascular ³⁰.

Fatores genéticos também podem impactar no risco de miocardiopatia induzida por alguns fármacos como os antracíclicos e doxorubicina, mas são necessários estudos maiores e prospectivos para validar a incorporação da avaliação genética na predição do risco de cardiotoxicidade³¹.

Outro fator a ser considerado é o potencial cardiotóxico dose dependente dos antracíclicos em especial a doxorubicina. Uma alternativa viável para reduzir sua cardiotoxicidade é a infusão contínua no lugar do *bolus*, além de formulações lipossomais e uso de análogos como a epirubicina.

Após a identificação de fatores de riscos, sejam globais ou específicos, a abordagem para a prevenção primária de cardiotoxicidade deve iniciar com a alimentação adequada, com dieta rica em frutas, vegetais, grãos integrais, rica em vitamina D e com baixo teor de gordura saturada. Além disso, é importante destacar a importância da atividade física de intensidade moderada com cerca de 150 minutos por semana³².

Em relação ao tratamento medicamentoso profilático cardioprotetor, apesar de muitos estudos mostrarem que as classes dos betabloqueadores, IECA e BRA podem atenuar os efeitos subclínicos de disfunção ventricular na cardiotoxicidade induzida por antraciclina, apenas o dexrazoxane (um quelante do ferro intracelular) é aprovado para uso profilático com eficácia protetora e segurança da droga em alguns grupos de pacientes³³.

Para pacientes assintomáticos e sem disfunção ventricular prévia mas que há risco maior de cardiotoxicidade, durante a quimioterapia faz-se necessário o seguimento com avaliação, eletrocardiograma e ecocardiograma trimestral além de avaliação imediata se houver sintomas novos. O uso rotineiro de marcadores de necrose miocárdica não é indicado. Já a avaliação de cardiopatas crônicos deve ser individualizada conforme a gravidade, tomando um cuidado especial nesse grupo de pacientes, sempre avaliando risco-benefício da quimioterapia³³.

É importante lembrar que, no seguimento tardio após quimioterapia, pode haver eventos cardiovasculares além de maior chance de progressão da disfunção ventricular a longo prazo. Por tal motivo, está indicado acompanhamento cardiológico anual e ecocardiograma se houver sintomas para pacientes com extremos de idade (idoso e crianças), quimioterapia associada à radioterapia mediastinal, dose de antracíclico cumulativa >400mg/m², cardiopatia prévia ao tratamento quimioterápico e em pacientes com alto risco cardiovascular²².

7 TRATAMENTO

A cardiotoxicidade é um grande fator limitante ao tratamento do paciente com câncer e, ao se estabelecer esse diagnóstico, o tratamento específico da condição cardiovascular deve ser iniciado o quanto antes. Além disso, o cardiologista e o oncologista do paciente devem decidir em que momento o tratamento oncológico está trazendo mais morbimortalidade ao paciente do que benefício e, nesse momento, suspender a medicação⁹.

A isquemia miocárdica, hipertensão arterial, pericardite, trombose venosa, dislipidemia e insuficiência cardíaca são as complicações clínicas mais associadas ao tratamento do câncer e a abordagem delas é baseado nas diretrizes de cardiologia com algumas peculiaridades devido à interação de drogas, devido ao risco de piora da cardiotoxicidade ou aumento de efeitos colaterais como sangramento. Esses detalhes serão abordados nesse momento²².

A hipertensão arterial sistêmica é a comorbidade mais frequentemente encontrada nos pacientes com neoplasias e o objetivo primário no tratamento é reduzir os danos aos órgãos-alvo. Quimioterápicos como o bevacizumabe e sorafenibe normalmente requerem mais de uma classe de anti-hipertensivo. Este último é metabolizado via citocromo CYP3A4 assim como os bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos (verapamil e diltiazem) e, portanto, devem ser evitados. Anlodipina, além de IECA e BRA são preferíveis nessa situação²².

Em pacientes em uso de antraciclina e hipertensos, deve-se dar preferência ao IECA ou BRA e betabloqueadores pelo potencial efeito cardioprotetor nessa classe de risco para disfunção ventricular.

Os benefícios clínicos do uso do IECA e dos betabloqueadores – em especial o metoprolol, bisoprolol e carvedilol foram comprovados e devem fazer parte do tratamento com insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica assintomática na maior dose tolerada. Tais drogas são essenciais, além da espironolactona nos sintomáticos, BRA se não houver tolerância ao IECA e estatina. Caso a disfunção ventricular for sintomática, é necessário avaliar a suspensão do esquema quimioterápico. A indicação de transplante cardíaco pode ser pensada se apesar da otimização medicamentosa, houver persistência dos sintomas e não recidiva da neoplasia com mais de 5 anos³³.

Diante de um paciente com isquemia coronariana em que há necessidade do tratamento de reperfusão com stent, não há estudos comparando a evolução de pacientes com câncer tratados com stent convencional ou farmacológico. Nesses pacientes, além da necessidade da administração prolongada do clopidogrel, há risco aumentado de trombogênicidade de alguns quimioterápicos, como talidomida, cisplatina e lenalidomida. Assim, não há vantagem nesses pacientes de se utilizar stents farmacológicos, e alguns autores recomendam que esses devam ser evitados em pacientes com câncer ativo.

Em relação à revascularização cirúrgica, é válido ressaltar que a irradiação torácica prévia pode comprometer os resultados cirúrgicos, impondo dificuldades técnicas ao cirurgião além de dificultar a cicatrização no pós-operatório⁹.

A síndrome metabólica e dislipidemia é uma condição clínica muito frequente e merece um tratamento agressivo no controle seja com as medidas não farmacológicas como farmacológicas. A medicação mais estudada é a estatina. O hipotireoidismo após radioterapia cervical também é muito frequente e parece desempenhar papel adjuvante para o ganho de peso e alterações metabólicas nesses pacientes²².

E, finalmente, diante de um paciente com uma condição cardiovascular decorrente da cardiotoxicidade, além do tratamento específico, para evita-se recorrência, há a necessidade de associar o tratamento não medicamentoso com alimentação balanceada, evitando desnutrição e hipotrofia muscular além da reabilitação física. O câncer e seu tratamento estão associados a uma série de alterações metabólicas sistêmicas que podem comprometer de forma significativa a qualidade de vida e a expectativa de vida do paciente mesmo após a cura. A imobilidade, o aumento da atividade inflamatória, as alterações de coagulação e os efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia estão associados a um maior morbimortalidade³⁴.

Os benefícios da atividade física em portadores de câncer com significativo aumento de capacidade funcional, aumento do consumo de oxigênio (VO₂), redução de fadiga, redução de peso e redução de gordura corporal, além de efeitos benéficos na esfera psicossocial, redução de depressão e melhora de qualidade de vida³⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em decorrência do aumento da incidência do câncer e da maior sobrevida dos pacientes, a prevenção e o tratamento das doenças cardiovasculares nessa população vêm ganhando destaque. A cardiotoxicidade é uma das complicações mais significativas do tratamento do câncer, responsável por considerável morbimortalidade.

Atualmente, são essenciais para o cuidado adequado do paciente com câncer a identificação precoce do risco cardiovascular, a implementação de estratégias para redução de risco, o diagnóstico correto da descompensação cardiovascular e a instituição da terapêutica eficaz. Esse conjunto de medidas visa reduzir o risco de mortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente, sem interferir, se possível, no tratamento específico do câncer.

REFERÊNCIAS

1. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31
2. Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart*. 2008;94(11):1503-9
3. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2010;144(1):3-15.
4. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardiooncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2009;102(1):14-25.
5. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):688-95.
6. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
7. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young cancer. 2008.
8. Hermann J, Lerman A, Sandch NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1287-306
9. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 suppl.1):1-52
10. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768- 801.
11. Vejpongsa P, Yeh ET. Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(1):45–52. doi: 10.1038/clpt.2013.201.
12. 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
13. Rosa GM, Gigli L, Tagliasacchi MI, Di Iorio C, Carbone F, Nencioni A, et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest*. 2016; 46(3):264-84.

14. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, Truesdell AG. 5-Fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J*. 2012;19(5):453-8.
15. Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nistico C, Carlini P, Milella M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(2):231-9
16. Walker JR, Singal PK, Jassal DS. The art of healing broken hearts in breast cancer patients: Trastuzumab and heart failure. *Exp Clin Cardiol*. 2009;14(3):e62-67.
17. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4107-15.
18. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(5):332-44
19. Leite CAVG, Costa JVG, Callado RB, Torres JNL, Lima Júnior RCP, Ribeiro RA. Receptores de Tirosina quinase: implicações terapêuticas no câncer. *Rev Bras Oncol Clin*. 2012;8(29):130-42
20. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1457-67.
21. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: The old and the new - An evolving avenue. *Circulation*. 2016;133(13):1272–89.
22. Hajjar L.A, Kaili Filho R., Hoff P.G.M. *Manual de Condutas em Cardio-oncologia*. 1.ed. Atheneu, 2018.
23. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86.
24. Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *Curr Opin Cardiol* 2012;Mai 27 (3):308-17.
25. Sanon S, Lenihan DJ, Louhayar E. Peripheral arterial ischemic events in cancer patients. *Vasc Med* 2011; 16 (2): 119-30.
26. Abi Aad S, Pierce M, Barnaimon G. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Jan; 93(1): 28–35.
27. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749–54.
28. Piveta RB, Fischer CH. Métodos diagnósticos em cardio-oncologia. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2017;27(4):307-12
29. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and

- cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *Eur Heart J.* 2000;21(16):1387–96.
30. Bhatia N, Santos M, Jones LW, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer. *Circulation.* 2016;133(5):537-41.
 31. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015;101:1874–80.
 32. Witteles RM, Bosch X. Myocardial protection during cardiotoxic chemotherapy. *Circulation.* 2015; 10;132(19):1835-45.
 33. Hamo CE, Bloom Mw, Cardinale D et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 2: prevention, treatment, guidelines and future directions. *Circulation: Heart failure.* 2016; 9.
 34. Courneya KS. Exercise interventions during cancer treatment: biopsychosocial outcomes. *Exerc Sport Sci Rev.* 2001;29(2):60-4.