

Cardio-oncologia Onde estamos?

*Cardio-oncology
Where we are?*

Ricardo M. Rocha*

Roberta S. Schneider

Ivan Moreira

Resumo

O progresso no tratamento de pacientes oncológicos nas últimas décadas resultou no aumento da sobrevida destes pacientes, assim como na melhora da sua qualidade de vida. Foi evidenciado que inúmeros agentes antineoplásicos apresentam potencial cardiotoxíco por diferentes mecanismos fisiopatológicos levando à síndrome de insuficiência cardíaca.

As manifestações clínicas de cardiotoxicidade são insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e supraventriculares, isquemia miocárdica, disfunção ventricular esquerda assintomática, hipertensão arterial, pericardites e eventos tromboembólicos.

A cardiotoxicidade apresenta-se de forma aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda caracteriza-se por manifestações geralmente observadas desde o início até 14 dias após o término do tratamento. A cardiotoxicidade crônica pode ser diferenciada em 2 tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de 1 ano após o término da quimioterapia, e o

segundo ocorre geralmente após 1 ano do término da quimioterapia. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar à insuficiência cardíaca congestiva e até à morte cardiovascular.

As definições de cardiotoxicidade se baseiam na medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE).

A toxicidade pelos diversos quimioterápicos pode ocorrer precocemente e a presença de disfunção ventricular ao ecocardiograma já pode ser um sinal tardio. A dosagem de biomarcadores como BNP e troponina tem sido sugerida por muitos autores como forma de diagnóstico precoce de agressão miocárdica.

O objetivo deste artigo é descrever os mecanismos relacionados à cardiotoxicidade por quimioterápicos, assim como avaliar os métodos disponíveis para diagnóstico precoce e os tratamentos atualmente propostos.

Descritores: *Cardiologia; Oncologia; Doenças cardiovasculares.*

Abstract

Progress in the treatment of cancer patients in the last decades has resulted in increased survival of these patients, as well as in the improvement of their quality of life. It was shown that numerous anti-neoplastic agents have potential cardiotoxic by different pathophysiological mechanisms leading to heart failure syndrome.

Clinical manifestations of cardiotoxicity are cardiac failure, ventricular and supraventricular arrhythmias, myocardial ischemia, asymptomatic left ventricular dysfunction, hypertension, pericarditis, and thromboembolic events.

The cardiotoxicity presents as an acute, subacute or chronic. The acute or subacute cardiotoxicity characterized by manifestations usually observed from baseline to 14 days after the end of treatment. The chronic cardiotoxicity may be differentiated into two types, according to the onset of clinical symptoms. The first subtype occurs within one year after the end of chemotherapy and second generally occurs after one year after the end of chemotherapy. The most typical manifestation of cardiotoxicity is chronic ventricular systolic or diastolic dysfunction that can lead to congestive heart failure by cardiovascular death.

The definitions of cardiotoxicity is based on the measurement of the ejection fraction of the left ventricle (LV).

The toxicity of the various chemotherapeutic may occur early, and ventricular dysfunction on echocardiography may already be a late sign. The measurement of biomarkers such as BNP and troponin has been suggested by many authors as a means for early diagnosis of myocardial injury.

The purpose of this article is to describe the mechanisms related cardiotoxicity chemotherapy, and to evaluate the methods available for early diagnosis and treatments currently proposed.

Keywords: *Cardiology; Oncology; Cardiovascular disease.*

Introdução

As manifestações clínicas de cardiotoxicidade são insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e supraventriculares, isquemia miocárdica, disfunção ventricular esquerda assintomática, hipertensão arterial, pericardites e eventos tromboembólicos.

Apresenta-se de forma aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda caracteriza-se por manifestações geralmente observadas desde o início até 14 dias após o término do tratamento. A crônica pode ser diferenciada em 2 tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de 1 ano após o término da quimioterapia, o segundo ocorre geralmente após 1 ano do término do tratamento. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar à insuficiência cardíaca congestiva e até à morte cardiovascular.¹

As definições de cardiotoxicidade se baseiam na medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE):¹

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.

A incidência de disfunção ventricular sintomática ou assintomática nas séries varia entre 5 e 30%, sendo que pacientes com disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, associação de quimioterápicos e irradiação mediastinal apresentam risco mais elevado para esta complicação.^{1,2}

A cardiotoxicidade das antraciclina ocorre em aproximadamente 5 a 25% dos casos e se caracteriza por disfunção ventricular esquerda. Está relacionada a doses cumulativas, geralmente se inicia nas primeiras doses e é irreversível.^{3,4}

A ciclofosfamida causa disfunção ventricular esquerda em aproximadamente 10 a 20% dos casos, tem relação com a dose e costuma também ser irreversível.^{3,5}

O trastuzumabe está associado à disfunção

ventricular em aproximadamente 20 a 28% dos casos, porém costuma ser transitória, não tem relação com a dose e resulta em melhor prognóstico.^{3,5}

O 5-fluorouracil está associado à dor torácica anginosa, principalmente quando é utilizado de forma infusional prolongada. A droga induz espasmo coronariano relacionado a efeito direto de proteína quinase C na camada muscular do vaso.³ O quadro anginoso costuma desaparecer após suspensão da droga.⁵

A toxicidade pelos diversos quimioterápicos pode ocorrer precocemente e a presença de disfunção ventricular ao ecocardiograma já pode ser um sinal tardio. A dosagem de biomarcadores como BNP e troponina tem sido sugerida por muitos autores como forma de diagnóstico precoce de agressão miocárdica.

Agentes quimioterápicos

Antraciclinas

As antraciclinas constituem um componente importante para o tratamento de muitas neoplasias malignas de adultos, como câncer de mama, sarcoma e linfoma. No caso do câncer de mama precoce, ela é a base do tratamento quimioterápico que aumenta as chances de sobrevivência da paciente. Em tumores infantis, ela também está presente em mais de 50% dos regimes que contribuem para uma taxa de sobrevivência global maior que 75%.⁴

A quimioterapia citotóxica vem ganhando cada vez mais espaço no tratamento de neoplasias, o que resulta em aumento da sobrevivência global desses pacientes. Isso destaca a importância da toxicidade no tratamento de pacientes com câncer. Apesar disso, em crianças tratadas com antraciclinas é possível detectar uma relação de efeitos tardios da medicação. As antraciclinas são a classe de medicamentos mais associados com toxicidade cardíaca aguda e tardia.

A cardiotoxicidade está relacionada à lesão miocárdica e à dose utilizada (que no caso da doxorubicina tem sua incidência aumentada a partir de 300 mg/m²), levando à insuficiência cardíaca (IC).^{1,4,5}

Embora os efeitos anticarcinogênicos das

antraciclinas sejam mediados principalmente pela inibição da síntese, transcrição e replicação de DNA, elas também produzem radicais livres derivados de oxigênio. Estes radicais livres causam danos diretos às proteínas, aos lipídios e ao DNA, e evidências sugerem que a apoptose do miócito está relacionada ao estresse oxidativo causado por esses processos.⁴

Disfunção diastólica por toxicidade cumulativa dose-dependente pode ser observada com dose cumulativa equivalente a 200 mg/m², enquanto disfunção sistólica é observada usualmente com doses acima de 400 mg/m², com variabilidade segundo limiar individual.^{2,4}

Fatores relacionados ao potencial cardiotoxígeno são:^{1,2}

- idade (< 15 anos e > 70 anos);
- sexo feminino;
- radioterapia prévia;
- história prévia de doença cardíaca;
- susceptibilidade individual à toxicidade do fármaco, que é dose-dependente;
- trissomia 21;
- raça (negro > branco);
- mutação HFE (hemocromatose);
- tipo de antraciclina (preparação lipossomal tem menor cardiotoxicidade);
- nível do pico sérico da antraciclina.

Agentes alquilantes

A disfunção ventricular induzida pela ciclofosfamida e outros agentes alquilantes como a ifosfamida costuma ter caráter agressivo e irreversível e sua frequência na maioria das séries fica em torno de 10%.⁶

O substrato anatomopatológico que gera insuficiência cardíaca nestes pacientes é de necrose hemorrágica, edema intersticial, depósito de fibrina, lesões endoteliais, trombos microvasculares e áreas isquêmicas.¹

A ciclofosfamida é uma droga muito utilizada e costuma ser bem tolerada quando em doses baixas. Quando são utilizadas doses acima

de 60mg/kg, pode causar insuficiência cardíaca e derrames pericárdicos volumosos.⁶

A ifosfamida pode causar disfunção grave de ventrículo esquerdo e arritmias quando utilizada em doses acima de 180 mg/kg. Pode haver alterações transitórias eletrocardiográficas sem disfunção miocárdica. Em um estudo com 52 pacientes que utilizaram doses elevadas da droga, 17% apresentaram insuficiência cardíaca e 5% evoluíram a óbito.⁶

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais inibem o fator de crescimento do endotélio vascular e podem causar disfunção ventricular durante o tratamento em torno de 2% dos pacientes. Esta disfunção é transitória e apresenta reversibilidade completa após suspensão do tratamento.^{2,7}

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal seletivo que atua no domínio extracelular do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Esta droga aumenta significativamente as taxas de resposta e sobrevida em pacientes com diagnóstico de CA de mama que expressam o marcador HER2.²

Os receptores HER2 estão presentes nos miócitos, exercendo funções essenciais de cardioproteção. A droga possui efeito cardiodepressor, geralmente transitório e reversível, causando disfunção ventricular esquerda sintomática ou assintomática. O grau de disfunção é variável e pode ser mais grave em pacientes com idade avançada, doença coronariana, hipertensão arterial e uso associado de antraciclina ou ciclofosfamida.⁸

A incidência de disfunção ventricular sintomática nas séries é de 1 a 4%, porém a presença de disfunção miocárdica sintomática costuma ser em torno de 10%, podendo atingir frequência acima de 27% quando associada a outros agentes quimioterápicos. A melhora da função ventricular acontece de 1 a 3 meses após suspensão da droga.^{1,7}

Inibidores da tirosina-quinase

A tirosina-quinase é importante na transmissão de sinais de crescimento, diferenciação, migração e apoptose celulares. Os inibidores

desta enzima inibem o fator de crescimento epidérmico e também o HER2. Causam disfunção ventricular em uma minoria dos pacientes, sendo nas séries esta incidência em torno de 1 a 2%. Esta disfunção ventricular é assintomática na maioria dos pacientes.⁹

O sunitinibe é o agente desta classe mais comumente associado a efeitos cardiotoxícos. Em uma série de 75 pacientes em uso da droga, a presença de disfunção ventricular assintomática ocorreu em 28% dos pacientes, porém aproximadamente 4% desses apresentou sintomas. 47% dos pacientes apresentou hipertensão arterial durante o tratamento.⁹ Outro estudo, que avaliou 86 pacientes, mostrou que 40% apresentaram alterações eletrocardiográficas durante o tratamento e 9% foram admitidos por SCA.³

Pacientes com história prévia de doença coronariana, hipertrofia de VE e disfunção miocárdica devem ser cuidadosamente avaliados, além também dos pacientes em uso de outros quimioterápicos.¹

Antimetabólitos

Os agentes antimetabólitos são agentes que bloqueiam a formação e a utilização dos ácidos nucleicos necessários para a replicação celular.

O 5-fluorouracil é um antimetabólito vastamente utilizado no tratamento de tumores gastrointestinais e de cabeça e pescoço, seus efeitos cardiotoxícos são frequentes. A incidência fica em torno de 2 a 7%, porém pode ser 4 vezes elevada em pacientes com história prévia de doença coronariana.²

É importante salientar que o risco de cardiotoxicidade com essa droga ocorre principalmente quando a mesma é utilizada de forma infusional durante o tratamento. Dor torácica anginosa sem alterações no eletrocardiograma é o evento adverso mais comum associado a este agente antineoplásico, que alivia quando o fármaco é suspenso.²

A isquemia miocárdica é uma alteração frequentemente encontrada com o uso desta droga, e pode se apresentar na forma de isquemia silenciosa ou de SCA. Em uma avaliação de 367 pacientes que utilizaram a droga, 7,6% tiveram o diagnóstico de isquemia miocárdica.^{2,9}

O papel dos biomarcadores na detecção precoce da cardiotoxicidade

Atualmente a prevenção da injúria miocárdica antes do momento em que o paciente apresenta queda da fração de ejeção ao ecocardiograma, ou inicia sintomas de insuficiência cardíaca é fundamental. Para isso, a troponina hoje é o padrão-ouro para detecção precoce de agressão miocárdica. Com a identificação da injúria de forma subclínica, temos tempo para iniciar medicações cardioprotetoras e eventualmente até rever o esquema quimioterápico do paciente.¹⁰

A cinética de liberação das troponinas associada à cardiotoxicidade de quimioterápicos difere em parte daquela observada na síndrome coronariana aguda, podendo se prolongar até 1 mês após a infusão.¹

Na maioria dos estudos observa-se que aproximadamente um terço dos pacientes submetidos à quimioterapia com agentes cardiotoxicos apresenta elevação de troponinas. Aqueles em que a elevação persiste por mais de 1 mês após o uso do quimioterápico têm probabilidade de 85% de apresentar evento cardíaco maior no seguimento.¹¹ Por outro lado, troponinas persistentemente indetectáveis têm alto valor preditivo negativo, identificando subgrupo de pacientes de baixo risco de cardiotoxicidade.²

Alguns trabalhos sugerem que o peptídeo natriurético (BNP) também possa ajudar na detecção precoce de pacientes apresentando toxicidade por agentes antineoplásicos. Daugaard e colaboradores observaram que havia uma relação entre níveis elevados de BNP e queda da fração de ejeção acima de 10%. Alguns autores sugerem como ponto de corte o valor de 200 de BNP. Kouloubinis e colaboradores demonstraram uma relação entre elevação dos valores de NT pro-BNP e queda da fração de ejeção em pacientes em uso de antraciclinas.¹²

Ecocardiografia

As características presentes na ecocardiografia, como a fácil realização, grande acesso dos

pacientes à tecnologia e ser um procedimento não invasivo, tornam-na um método amplamente utilizado na avaliação cardíaca em pacientes expostos a antineoplásicos cardiotoxicos.

A obtenção da fração de ejeção permite o acompanhamento do tratamento do paciente em quimioterapia com drogas cardiotoxicas; de acordo com a FE do paciente há uma orientação terapêutica proposta por diretrizes, por isso a FE deve ser obtida previamente, durante, para avaliar a cardiotoxicidade aguda, e após o tratamento, para avaliar a cardiotoxicidade tardia. Previamente e durante o tratamento, dependendo da FE do paciente, propõem-se as seguintes medidas: monitoramento e manuseio da cardiotoxicidade através da FE de VE pela ecocardiografia antes do início do tratamento e durante o tratamento.¹ Em pacientes com fração de ejeção inicial normal, preconiza-se realizar uma avaliação sequencial da FE a cada 3 meses, independentemente da dose. De acordo com a evolução da FE é possível continuar a quimioterapia; nos casos em que a FE encontrada mantenha-se normal ou apresente uma redução menor de 10% dos valores obtidos antes da quimioterapia. Caso ocorra a diminuição da FE de 10% a 15% no valor absoluto, diminuição de 1% a 5% abaixo do limite inferior da normalidade, ou diminuição da FE de 16% no valor absoluto, não respectivo ao limite inferior da normalidade, está indicada a suspensão ou mesmo interrupção da quimioterapia.¹

Os pacientes com disfunção cardíaca prévia à quimioterapia devem ser classificados com alto risco para cardiotoxicidade e ter a FE do VE avaliada previamente a cada ciclo de quimioterapia, que deve ser interrompida em caso de diminuição absoluta de 10% da FE inicial.¹²

Em pacientes com FE pré-quimioterapia inferior a 30% deve-se avaliar o custo-benefício da quimioterapia com drogas cardiotoxicas. Nos pacientes com clínica de cardiotoxicidade subaguda ou aguda deve-se manter a avaliação de FE a cada 6-12 meses após o término da quimioterapia.^{2,12}

Tratamento

Com a melhora do tratamento antineo-

plásico e, com isso, o aumento da sobrevida em pacientes oncológicos, mais (pacientes) apresentam complicações relacionadas a agentes quimioterápicos. Por muito tempo a disfunção ventricular associada à quimioterapia era considerada uma situação clínica irreversível, em parte pelo diagnóstico ser feito em momento tardio. Portanto, um dos pilares mais importantes no tratamento da cardiotoxicidade por quimioterápicos é a detecção precoce do diagnóstico, quando as medidas terapêuticas são mais efetivas.

As medicações que mudam o prognóstico na insuficiência cardíaca são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores AT2, betabloqueadores e bloqueadores da aldosterona, independentemente da etiologia.

Os IECAs estão indicados em todos os estágios da insuficiência cardíaca, portanto devem ser utilizados mesmo quando há disfunção ventricular assintomática. Durante a monitorização periódica desses pacientes, ao detectar sinais de disfunção sistólica e ou diastólica, deve-se introduzir essa classe de medicamentos, na maior dose tolerada. Para pacientes que não podem receber IECA em razão de intolerância, indica-se o uso de bloqueadores do receptor AT2 da angiotensina (BRA). Dados recentes de observações clínicas realizadas em pequeno número de pacientes demonstraram que tratamento de 3 meses com IECAs pode reverter a redução da FEVE causado pelos antracíclicos para valores normais.^{1,11}

Os betabloqueadores apresentam benefícios clínicos comprovados de melhora da classe funcional, redução da progressão dos sintomas de IC e redução de internação hospitalar, em pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica, classe funcional I a IV da NYHA. Um estudo publicado em 2006 avaliou 50 pacientes submetidos à QT com antraciclina e os randomizou para uso de carvedilol *versus* placebo por 6 meses. No final do estudo, os pacientes que utilizaram o betabloqueador apresentaram manutenção da fração de ejeção prévia ao tratamento quimioterápico enquanto

os que utilizaram placebo apresentaram queda significativa da fração de ejeção.¹³

Os antagonistas do receptor da aldosterona (espironolactona e eplerenone) também são drogas que se demonstram eficazes na redução da morbidade e mortalidade dos pacientes com disfunção ventricular em classes funcionais II a IV, com efeitos favoráveis também no processo de remodelação ventricular e, portanto, estão indicadas em todos os pacientes com disfunção ventricular sintomática.^{1,11}

Uma possibilidade promissora é o tratamento com dexrazoxane, um quelante de radicais livres cardioprotetor em adultos que recebem terapia com antracíclicos. Dexrazoxane pode também ser útil em crianças, embora haja a possibilidade de que este agente possa proteger as células tumorais frente à quimioterapia. Um ensaio clínico multicêntrico foi realizado no intuito de determinar o quanto a terapia com dexrazoxane era capaz de reduzir lesões miocárdicas (através da dosagem de troponina T) em crianças com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que foram tratadas com doxorrubicina. Os autores concluíram que dexrazoxane prevenia e reduzia as taxas de lesões miocárdicas sem comprometer a eficácia antileucêmica da doxorrubicina.^{1,2,11}

Entretanto, ainda são necessários mais estudos sobre a segurança e eficácia da droga durante o curso da quimioterapia.

Conclusões

As doenças cardiovasculares nos pacientes oncológicos são eventos cada vez mais frequentes, em decorrência de avanços na terapêutica antineoplásica. É fundamental acompanhar os pacientes submetidos a tratamento com drogas cardiotóxicas e monitorá-los para se fazer o diagnóstico precoce de cardiotoxicidade. Em seu curso, devem ser realizados exames de ecocardiografia e dosados biomarcadores com esse objetivo. O tratamento da disfunção ventricular deve ser instituído de forma precoce. Pesquisas adicionais são necessárias para desenvolver novas estratégias de prevenção e tratamento.

Referências

1. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(2 supl.1):1-52.
2. Sá MP, Gomes RAF, Silva NP, Sá MV, Calado Filho I. Cardiotoxicidade e Quimioterapia. *Rev Bras Clin Med.* 2009;7:326-330.
3. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2010;144(1):3-15.
4. 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.
5. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
6. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):391-9.
7. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2010 Oct 15.
8. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23:7820-7826.
9. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(10):564-75.
10. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):121-9.
11. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol.* 2008;33(4):163-96.
12. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol.* 2008;97:318 -326.
13. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against Anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2258-62.