

PERSPECTIVAS FUTURAS EM CARDIO-ONCOLOGIA

FUTURE PERSPECTIVES IN CARDIO-ONCOLOGY

RESUMO

A melhora das opções de tratamento oncológico nas últimas décadas tem resultado em aumento significativo da sobrevida desses pacientes, promovendo uma verdadeira mudança no paradigma terapêutico do paciente oncológico, que passa a ser, cada vez mais, compreendido como indivíduo com doença de evolução crônica e, portanto, suscetível a várias complicações clínicas durante o seu acompanhamento. Em pacientes com doença oncológica e sobrevida prolongada, o risco agregado de doença cardiovascular aproxima-se do observado em pacientes tabagistas. A identificação dos pacientes oncológicos com alto risco de eventos cardiovasculares deverá ser uma das principais estratégias para reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular relacionada com a terapia contra o câncer. Neste sentido a cardio-oncologia vem para desenvolver a interação próxima entre as suas especialidades, investigar novas estratégias, novas indicações baseadas em evidências e criar uma *expertise* interdisciplinar para melhor manejar esses pacientes.

Descritores: Câncer; Pacientes; Sobrevida.

ABSTRACT

Improvements in cancer treatment options in recent decades have led to a significant increase in survival of these patients, promoting a real change in the therapeutic paradigm of the cancer patient, who is increasingly being seen as an individual with a disease with chronic evolution, and therefore susceptible to various clinical complications during follow-up. In patients with cancer and prolonged survival, the additional risk of cardiovascular disease is close to that observed in patients who are smokers. Identifying cancer patients with a high risk of cardiovascular events should be one of the main strategies for reducing cardiovascular morbidity and mortality related to cancer therapy. Cardio-oncology develops the close interaction between the two specialties, to investigate new strategies and evidence-based indications, and create an interdisciplinary expertise that will improve the management of these patients.

Descriptors: Cancer; Patients; Survival.

Thiago Liguori Feliciano da Silva¹

Ludhmila Abrahão Hajjar^{2,3,4}

Roberto Kalil Filho^{2,3,4}

1. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, SP, Brasil

2. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

3. Cardio-oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, SP, Brasil

4. Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Pinheiros, São Paulo - SP, 05403-900.
ludhmila@terra.com.br

Recebido em 16/10/2017,

Aceito em 19/10/2017

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas houve um grande progresso no tratamento do paciente com câncer, em parte por melhora nos exames subsidiários, resultando em diagnósticos mais precoces quando a doença está mais suscetível à cura e em parte devido ao desenvolvimento de agentes e de esquemas terapêuticos mais eficazes. Esta melhora ao longo do tempo pode ser reconhecida nas estatísticas globais de sobrevida de pacientes diagnosticados com câncer em todo o mundo. Vários tipos de câncer têm hoje expectativa de sobrevida acima de 90% em cinco anos.¹ Esta melhora das opções de tratamento oncológico tem resultado em aumento significativo da sobrevida destes doentes, criando uma verdadeira mudança no paradigma terapêutico do paciente oncológico, que passa a ser, cada vez mais, compreendido como portador de uma doença de evolução crônica e, portanto, suscetível a várias complicações clínicas durante o

seu acompanhamento de longo prazo. O grupo de pacientes chamados de sobreviventes de câncer são um dos que mais crescem nos sistemas de saúde. Acredita-se que existam hoje nos Estados Unidos mais de 13 milhões de sobreviventes ao câncer e estima-se que este número aumente para 18 milhões de sobreviventes em 2022.²

Além disso, sabe-se também que vários agentes, tanto quimioterápicos clássicos,^{3,4} quanto novos quimioterápicos assim como a radioterapia⁵ e o tratamento hormonal,⁶ utilizados corriqueiramente como parte essencial do arsenal terapêutico contra o câncer, podem ter efeitos indesejáveis sobre o sistema cardiovascular destes pacientes.

Outro aspecto a ser salientado, é que, com a melhora progressiva da sobrevida de pacientes com câncer em geral, sobrevêm outros fatores importantes influenciando a saúde destes doentes durante o seguimento em longo prazo. Deve-se, assim, ter particular atenção a outras causas de

morbi-mortalidade não relacionadas ao câncer durante o acompanhamento. Por exemplo, em pacientes acima de 65 anos com câncer de mama a maior causa de mortalidade é, na verdade, a doença cardiovascular, representando, em estudo recente, uma mortalidade de aproximadamente 16% em seguimento médio de nove anos, comparando-se com uma mortalidade por câncer de 15,1% no período.^{7,8} Muitos fatores de risco de doença cardíaca e de câncer de mama são comuns como obesidade, hipertensão, tabagismo, hipercolesterolemia e diabetes. O tratamento de comorbidades é muitas vezes negligenciado após o diagnóstico de câncer o que pode ter implicações prognósticas significativas em longo prazo. Por outro lado, o manejo das complicações cardiovasculares no paciente oncológico também apresenta particularidades únicas, que necessitam muitas vezes de uma abordagem terapêutica específica, diversa daquela utilizada na rotina cardiológica geral.

É neste cenário de particularidades clínicas deste grupo de pacientes que desenvolveu-se a área da cardio-oncologia, levando a criação, em varias instituições que hoje ocupam posição de liderança científica no mundo, de programas de Cardio-Oncologia, da Sociedade Internacional de Cardio-oncologia e, em nosso meio, a publicação pioneira da I Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia da SBC,⁹ além do início do primeiro programa de pós-graduação em Cardio-Oncologia no Brasil, iniciado em 2017 no ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo), filiado a FMUSP.

A identificação dos pacientes oncológicos com alto risco para eventos cardiovasculares deverá ser uma das principais estratégias para reduzir a morbi-mortalidade cardiovascular relacionada à terapia contra o câncer. No entanto, recomendações formais atuais para o rastreo e acompanhamento desses pacientes são baseadas em evidências limitadas. Novas tecnologias vêm sendo utilizadas objetivando diagnósticos mais precisos e precoces. Nesse contexto destacam-se o uso dos biomarcadores, de escores de risco, a avaliação tridimensional da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a avaliação da disfunção miocárdica pela técnica do *Speckle-tracking* (STE) bidimensional, e mais recentemente, a deformação miocárdica tridimensional e a Ressonância magnética cardíaca (RMC).

A possibilidade de detecção precoce de disfunção cardíaca subclínica é atraente, apresentando-se como uma promessa para identificação, intervenção e, possivelmente, prevenção de desfechos cardíacos indesejados em pacientes com câncer. A melhora tecnológica dos métodos de imagem vem de encontro à necessidade de meios mais precoces de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes cardio-oncológicos, trazendo expectativa de diminuição de morbimortalidade com aplicação clínica destas novas ferramentas.

Existe um conjunto crescente de evidências indicando que pacientes tratados previamente com quimioterapia e radioterapia estão sujeitos a um risco cardiovascular aumentado, chegando a um risco sete vezes maior de mortalidade, 15 vezes maior de insuficiência cardíaca e nove vezes maior de acidente vascular cerebral do que a população geral. Em sobreviventes em longo prazo da doença oncológica, o risco agregado de doença cardiovascular aproxima-se daquele observado em pacientes tabagistas. Logo, o uso prévio de quimioterápicos, além de estar associado a uma maior

chance de depressão e sedentarismo, deve ser considerado como um novo fator de risco cardiovascular, com atenção e acompanhamento similares aos pacientes que possuem os fatores de risco tradicionais.¹⁰

Nesse sentido também é necessário levar em conta os efeitos do tratamento oncológico sobre o metabolismo dos lípidos e da glicose. O bloqueio androgênico, o uso de inibidores da m-tor e a frequente necessidade do uso de corticosteroides nos doentes oncológicos podem trazer alterações metabólicas significativas, aumentando o risco de complicações vasculares nesta população.

As definições mais atuais de cardiotoxicidade em diretrizes e ensaios clínicos focam em mudanças na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e no desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca. No entanto, a quimioterapia e a radioterapia sabidamente afetam não apenas a FEVE de repouso, mas sim uma ampla gama de efeitos no sistema cardiovascular. Logo, existe a necessidade de ampliar a definição para incluir efeitos diretos na estrutura cardíaca (e.g fibrose), disfunção diastólica, arritmias, função vascular pulmonar e sistêmica, hemostasia e trombose, assim como a resposta cardíaca à injúria e estresse.

Além dos efeitos bem estabelecidos da cardiotoxicidade precoce, considerável atenção tem sido dada recentemente a cardiotoxicidade tardia e seus efeitos, presente principalmente em pacientes assintomáticos.

Atualmente, devido a sua eficácia em reduzir os efeitos colaterais da terapia com antraciclina em pacientes com câncer, o dexrazoxane é agente cardioprotetor usado na prática clínica,¹¹ porém com indicação limitada. Diversos estudos clínicos revelam a redução em incidência e severidade da disfunção ventricular e efeitos adversos cardíacos em adultos e crianças, no entanto, seu uso em alguns tipos de tumores pode diminuir a eficácia da terapia e causar mielossupressão, tendo seu uso sido mais difundido na população pediátrica.

Novas terapias para o tratamento do câncer de mama HER-2 positivo tem surgido, como o lapatinibe, pertuzumab e ado-trastuzumabe emtansine,¹² sendo o último recentemente aprovado para uso pelo FDA (*Food and Drug Administration*). Atuando como um conjugado entre anticorpo e droga, ele apenas é liberado após entrar na célula tumoral, o que possibilita uma redução dos efeitos tóxicos enquanto mantém sua eficácia antitumoral. O ensaio clínico deste medicamento demonstrou uma pequena incidência de cardiotoxicidade.

Evidências iniciais apontam que os tratamentos clássicos para insuficiência cardíaca, em especial o carvedilol,¹³ um betabloqueador com ação antioxidante significativa e o enalapril podem ser opção na prevenção no desenvolvimento de cardiotoxicidade pós-quimioterapia. Porém, é necessário identificar a população correta e o momento da introdução desses fármacos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o envelhecimento da população, a incidência e prevalência do câncer e das doenças cardiovasculares vêm crescendo simultaneamente e, frequentemente, estão presentes no mesmo paciente. Na verdade, esses dois grupos de doença representam mais de 70% da mortalidade relacionada a todas as doenças nos países desenvolvidos.

No momento, a Cardio-oncologia é uma nova disciplina médica reconhecida, voltada para desenvolver uma interação próxima entre as suas especialidades, investigar novas estratégias, novas indicações baseadas em evidências e criar um *expertise* interdisciplinar para melhor manejar essa crescente categoria de pacientes.

Fica cada vez mais claro que o cuidado conjunto dos pacientes oncológicos, com participação ativa de oncologistas e

cardiologistas, é o caminho a ser seguido se pretendemos atingir uma melhora global do tratamento dos pacientes com câncer.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. TLSF, LAH e RKF foram os principais contribuintes na elaboração do manuscrito. TLSF, LAH e RKF reuniram dados clínicos. TLSF, LAH e RKF avaliaram os dados da análise estatística. TLSF, LAH e RKF realizaram a pesquisa bibliográfica, revisão do manuscrito e contribuíram para o conceito intelectual do estudo.

REFERÊNCIAS

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):220-41.
- Ewer MS, Von Hoff DD, Benjamin RS. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity. *Heart Failure Clin.* 2011;7(3):363-72.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy. incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
- Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2319-28.
- Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2013;189(1 Suppl):S34-42.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1215-21.
- Cardinale D, Bacchiani G, Beggiano M, Colombo A, Cipolla CM. Strategies to prevent and treat cardiovascular risk in cancer patients. *Semin Oncol.* 2013;40(2):186-98.
- Kalil-Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FR, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;962 Suppl 1):1-52.
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107(9):1375-80.
- Cvetković RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs.* 2005;65(7):1005-24.
- Ky B, Vejpongsa P, Yeh ETH, Force T, Moslehi JJ. Emerging paradigms in cardiomyopathies associated with cancer therapies. *Circ Res.* 2013;113(6):754-64.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.