

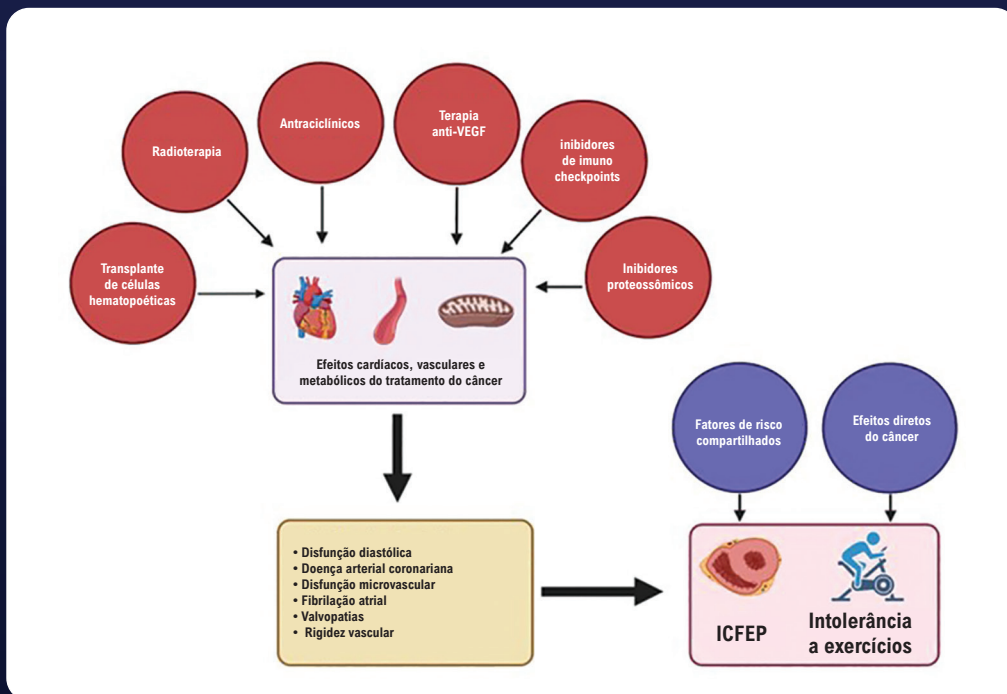


Figura 3 da Pág. 348

Editora-chefe
Lídia Zytynski Moura

Editor convidado
Wolney de Andrade Martins

Cardio-Oncologia: Além da Doxorrubicina e Iceberg

Cardioproteção para Disfunção Cardíaca no Câncer

Disfunção Ventricular Secundária à Quimioterapia

ICFEP e Câncer

Miocardite em Pacientes com Câncer

Doenças Pericárdicas em Pacientes Oncológicos

Tumores Cardíacos Obstrutivos

Cardiomiopatia de Takotsubo em Pacientes com Câncer

Disfunção de Ventrículo Direito no Paciente com Câncer

Análise de Disfunção Ventricular e Câncer



ABC
Heart Failure &
Cardiomyopathy

Sumário - Contents

Editorial

Cardio-Oncologia: Para Muito Além da Doxorubicina e da Ponta do Iceberg!

Cardio-Oncology: Far Beyond Doxorubicin and the Tip of the Iceberg!

Wolney de Andrade Martins, Ariane Vieira Scarlatelli Macedo, Lidia Ana Zytynski Moura

.....página 331

Editorial

Cardioproteção para Disfunção Cardíaca Relacionada ao Tratamento do Câncer: Quem é o Paciente de Risco?

Cardio-Protection Against Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction: Who is at Risk?

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo e Wolney de Andrade Martins

.....página 333

Artigo de Revisão - Review Article

Disfunção Ventricular Assintomática e Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida Secundária à Quimioterapia Clássica

Asymptomatic Ventricular Dysfunction and HFrEF Secondary to Classic Chemotherapy

Monica S. Avila, Deborah de Sá Pereira Belfort, Silvia Marinho Martins, Ludhmila Abrahão Hajjar

.....página 335

Artigo de Revisão - Review Article

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Câncer

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Cancer

Antonio José Lagoeiro Jorge, Humberto Villacorta, Luiz Claudio Danzmann, Evandro Tinoco Mesquita

.....página 343

Artigo de Revisão - Review Article

Miocardite em Pacientes com Câncer: Revisão sobre um Problema Emergente na Cardio-Oncologia

Myocarditis in Cancer Patients: A Review of an Emerging Problem in Cardio-Oncology

Wolney de Andrade Martins e Eduardo Schlabendorff

.....página 354

Artigo de Revisão - Review Article

Doenças Pericárdicas em Pacientes Oncológicos

Pericardial Disease in Patients with Cancer

Fabio Fernandes, Georgina del Cisne Jadán Luzuriaga, André Dabarian, Isabela Danziato Fernandes, Pietro Marburg Celano, Isabella Peterlini Valsi, Claudio Martins de Queiroz, Fábio Danziato Fernandes, Vagner Madrini Junior, Dirceu Mello, José Augusto Duncan Santiago, Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr

.....página 362

Artigo de Revisão - Review Article

Tumores Cardíacos Obstrutivos

Obstructive Cardiac Tumors

Sanderson Antonio Cauduro, João Pedro Passos Dutra, Fabio Fernandes, Marcelly Bonatto, Maria Verônica Câmara Santos, Letícia dos Santos de Oliveira Rocha, Talita Ribeiro Mialski, Ana Paula König da Nobrega, Simone Cristina Soares Brandão, Silvio Henrique Barberato

.....página 367

Artigo de Revisão - Review Article

Cardiomiopatia de Takotsubo em Pacientes com Câncer

Takotsubo Cardiomyopathy in Patients with Cancer

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo, Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior, Marília Harumi Higuchi dos Santos Rehder

.....página 374

Artigo de Revisão - Review Article

Disfunção de Ventrículo Direito no Paciente com Câncer

Right Ventricular Dysfunction in the Cancer Patient

Marina Macedo Kuenzer Bond, Fernando Pivatto Júnior, Andreia Biolo

.....página 381

Artigo de Revisão - Review Article

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

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

Claudio Tinoco Mesquita, Marcelo Dantas Tavares de Melo, Ariane Binoti Pacheco Leal, André Luiz Cerqueira de Almeida

.....página 386

Artigo de Revisão - Review Article

Insuficiência Cardíaca Avançada no Paciente com Câncer

Advanced Heart Failure in the Cancer Patient

Silvia Moreira Ayub Ferreira, Deborah de Sá Pereira Belfort, Luis Fernando Bernal da Costa Seguro, Fernando Bacal, Ana Karyn Ehrenfried de Freitas, Lídia Zytynski Moura

.....página 395

Artigo de Revisão - Review Article

Reabilitação Cardiovascular em Pacientes com Câncer

Cardiovascular Rehabilitation in Patients with Cancer

Pedro Velloso Schwartzmann, Amanda Gonzales, Renata R. T. Castro

..... página 398

Artigo de Revisão - Review Article

Terapia com CAR-T Cells: Quais Efeitos Cardiovasculares Devemos Esperar?

CAR-T Cells Therapy: What Cardiovascular Adverse Effects Should We Expect?

Wolney de Andrade Martins, Roberto José Pessoa de Magalhães Filho, Tatiana de Fátima Gonçalves Galvão

..... página 404

Ponto de Vista - Viewpoint

Capacidade Funcional na Cardiotoxicidade: Efeitos do Treinamento Físico

Functional Capacity in Cardiotoxicity: Effects of Physical Exercise

Amanda Gonzales Rodrigues e Adriano Cavalcante Trindade

..... página 410

Ponto de Vista - Viewpoint

Disfunção Ventricular e Insuficiência Cardíaca em Pacientes Submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Ventricular Dysfunction and Heart Failure in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant

Katia Regina Medeiros Luz, Beatriz da Silva Costa Cortizo, Maria Claudia Rodrigues Moreira

..... página 415

Ponto de Vista - Viewpoint

Hipertensão em Pacientes Oncológicos como Preditor de Disfunção Ventricular

Hypertension in Patients with Cancer as a Predictor of Ventricular Dysfunction

Patrícia Tavares Felipe Marcartti, Tânia Félix Lorenzato da Fonseca Peixoto, Bruno Ramos Nascimento

..... página 417

Ponto de Vista - Viewpoint

Como Anticoagular Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Câncer?

How to Anticoagulate Patients with Heart Failure and Cancer?

Marcos José Pereira Renni e Tatiana Abelin Saldanha Marinho

..... página 420

Ponto de Vista - Viewpoint

Avaliação Pré-operatória e Complicações Perioperatórias no Paciente com Câncer e Disfunção Ventricular

Preoperative Evaluation and Perioperative Complications in Patients with Cancer and Ventricular Dysfunction

Aurora Felice Castro Issa, Gabriela Zagni, Vithoria Vidotti, Tereza Cristina Felipe Guimarães, Milena Rego dos Santos, Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho Silva

..... página 422

Relato de Caso - Case Report

Transplante Cardíaco em Pacientes com Cardiotoxicidade por Quimioterápico

Heart Transplantation in Patients with Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity

Aurora Felice Castro Issa, Tereza Cristina Felipe Guimarães, Vithoria Vidotti, Gabriela Zagni, Milena Santos, Jacqueline Miranda

.....página 425



ABC

Heart Failure & Cardiomyopathy

Editora-Chefe

Lídia Zytynski Moura

Editor convidado

Wolney de Andrade Martins

Editores Associados**Epidemiologia/Comorbidades/
Geriatría**

Odilson Marcos Silvestre
Miguel Morita Fernandes-Silva

**Insuficiência Cardíaca Aguda
e Suporte Circulatório no
Agudo**

Mucio Tavares de
Oliveira Junior

**Qualidade Assistencial e
Desfechos**

Sabrina Bernadez-Pereira

**Transplante Cardíaco e
Assistência Ventricular**

Fernando Bacal

**Cirurgia na Insuficiência
Cardíaca**

Alexandre Siciliano Colafranceschi

**Insuficiência Cardíaca com Fração
de Ejeção Preservada**

Luiz Claudio Danzmann

**Arritmia, Procedimentos
Invasivos e Estimulação
Cardíaca**

Leandro Ioschpe Zimmerman

**Exercício, Reabilitação e Teste
Cardiopulmonar**

Renata Castro

Cardiomiopatias

Marcus Vinícius Simões

Cardiogenética

Marcelo Imbroinise Bittencourt

Imagem Cardíaca Molecular

Claudio Tinoco Mesquita

**Ressonância e Tomografia
Cardíaca**

Otávio Rizzi Coelho Filho

**Ecocardiografia e Ultrassonografia
na Insuficiência Cardíaca**

Marcelo Iorio Garcia

**Insuficiência Cardíaca
Translacional**

Luís Eduardo Rohde

Cardiomiopatia Chagásica

Salvador Rassi

Pericardiopatia

Fábio Fernandes

Cardiologia Digital

Germano Emílio Conceição Souza

Doenças Raras

Sandra Marques e Silva

Biomarcadores

Humberto Villacorta Junior

Hipertensão Pulmonar

Marcelo Luiz da Silva Bandeira

**Insuficiência Cardíaca na
Criança e Adolescente**

Estela Azeka

Cardio-oncologia

Wolney de Andrade Martins

**Atenção Multidisciplinar em
Insuficiência Cardíaca**

Eneida Rejane Rabelo da Silva

Design em Estudos Clínicos

Jefferson Luis Vieira

**Cuidados Integrados em
Insuficiência Cardíaca**

Silvia Marinho Martins Alves

Conselho Editorial

André Rodrigues Durães – Hospital Geral Roberto Santos, Salvador, BA – Brasil

Andréia Biolo – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil

Antonio Carlos Pereira Barreto – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Denilson Campos de Albuquerque – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dirceu Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Edimar Alcides Bocchi – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Fábio Fernandes – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Fernando Antibas Atik – Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF – Brasil

João Manoel Rossi Neto – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

Luís Beck-da-Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Marcelo Westerlund Montera – Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Maria da Consolação Vieira Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Renato Delascio Lopes – Duke University, Durham – EUA

Ricardo Mourilhe-Rocha – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Silvia Moreira Ayub Ferreira – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Representantes da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) no Conselho de Cardiomiopatias

Eugenio Cingolani – Cedars-Sinai Medical Center, Smidt Heart Institute, Los Angeles – EUA

María Ines Sosa Liprandi – Sanatorio Güemes, Buenos Aires – Argentina

Representantes da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) no Conselho de Insuficiência Cardíaca

Jose Luis Barisani – Instituto Cardiovascular Adventista, Buenos Aires – Argentina

Juan Esteban Gomez-Mesa – Fundación Valle del Lili Hospital Universitario, Cali – Colômbia

Conselho Administrativo – Mandato 2022 (Sociedade Brasileira de Cardiologia)

Região Norte/Nordeste

Nivaldo Menezes Figueiras Filho (BA)
Sérgio Tavares Montenegro (PE)

Região Leste

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Andréa Araujo Brandão (RJ) – Vice-presidente do Conselho Administrativo

Região Paulista

Celso Amodeo (SP)
João Fernando Monteiro Ferreira (SP) – Presidente do Conselho Administrativo

Região Central

Carlos Eduardo de Souza Miranda (MG)
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)

Região Sul

Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)
Gerson Luiz Bredt Júnior (PR)

Comitê Científico

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Henrique Oliveira de Albuquerque

SBC/BA – Joberto Pinheiro Sena

SBC/DF – Fausto Stauffer Junqueira de Souza

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Humberto Graner Moreira

SBC/MA – Francisco de Assis Amorim de Aguiar Filho

SBC/MG – Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto

SBC/MS – Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior

SBC/NNE – José Albuquerque de Figueiredo Neto

SBC/PB – Guilherme Veras Mascena

SBC/PE – Carlos Japhet Da Matta Albuquerque

SBC/PI – Jônatas Melo Neto

SBC/PR – Olímpio R. França Neto

SOCERJ – Ronaldo de Souza Leão Lima

SBC/RN – Antônio Amorim de Araújo Filho

SOCERGS – Fábio Cañellas Moreira

SOCESP – Ieda Biscegli Jatene

Departamentos e Grupos de Estudo

SBC/DA – Marcelo Heitor Vieira Assad

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Cristiane Nunes Martins

SBC/DCM – Maria Cristina Costa de Almeida

SBC/DECAGE – José Carlos da Costa Zanon

SBC/DEIC – Mucio Tavares de Oliveira Junior

SBC/DEMCA – Álvaro Avezum Junior

SBC/DERC – Ricardo Quental Coutinho

SBC/DFCVR – Elmiro Santos Resende

SBC/DHA – Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães

SBC/DIC – André Luiz Cerqueira de Almeida

SBCCV – João Carlos Ferreira Leal

SOBRAC – Fatima Dumas Cintra
SBHCl – Ricardo Alves da Costa

DCC/GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

DCC/GECOP – Maria Verônica Câmara dos Santos

DCC/GEPREVA – Isabel Cristina Britto Guimarães

DCC/GAPO – Luciana Savoy Fornari

DCC/GEAT – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECETI – João Luiz Fernandes Petriz

DCC/GEDORAC – Sandra Marques e Silva

DCC/GEECG – Nelson Samesima

DCC/GERTC – Adriano Camargo de Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DEIC/GETAC – Silvia Moreira Ayub Ferreira

DERC/GECESP – Marconi Gomes da Silva

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Pablo Marino Corrêa Nascimento

ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

Volume 2, Nº 4, Outubro/Novembro/Dezembro 2022



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

<http://abccardiol.org/>

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial
Telefone: (11) 3411-5500
e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial
SBC – Setor Científico

Produção Gráfica e Diagramação
SBC - Setor Científico

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço: www.arquivosonline.com.br.

Cardio-Oncologia: Para Muito Além da Doxorrubicina e da Ponta do Iceberg!

Cardio-Oncology: Far Beyond Doxorubicin and the Tip of the Iceberg!

Wolney de Andrade Martins,^{1,2} Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,^{3,4} Lidia Ana Zytynski Moura⁵

Universidade Federal Fluminense – Departamento de Medicina Clínica,¹ Niterói, RJ – Brasil

DASA Complexo Hospitalar de Niterói – Centro de Pesquisa Clínica,² Niterói, RJ – Brasil

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Cardiologia,³ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Brasileiro de Pesquisas Clínicas (BCRI),⁴ São Paulo, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,⁵ Curitiba, PR – Brasil

A cardio-oncologia é uma nova área de pesquisa e atuação que estuda os efeitos adversos cardiovasculares do tratamento do câncer (CA), as comorbidades e as situações clínicas cardiovasculares nos pacientes com CA, assim como os tumores cardiovasculares. Ela tem amplo espectro que se estende da hipertensão arterial, arritmias, doenças coronariana e tromboembólica até a disfunção ventricular. Neste número especial dos *ABC Heart Failure* focaremos nas lesões miocárdicas e consequentemente nas miocardiopatias, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca (IC).

O Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) acolheu a cardio-oncologia desde seus primórdios, proporcionando-lhe espaço para discussão na grade científica de seus eventos e área temática para submissão de temas livres. Agora, disponibiliza este número especial que tratará das principais manifestações de “endomiopericardiopatias” e IC no paciente com CA.

Inicialmente a cardiotoxicidade no paciente com CA se confundia com a disfunção ventricular esquerda e a IC. Logo após a descoberta das antracíclicos no final dos anos 1960, observou-se que doses mais elevadas e cumulativas provocavam IC,^{1,2} o que era sugerido em relatos de casos. Entretanto, a cardiotoxicidade ficou oculta por muito tempo. Os trabalhos iniciais em oncologia não objetivavam observar efeitos adversos cardiovasculares, os quais eram usualmente relatados quando se tornavam um problema clínico relevante. A IC é a forma final, grave e sintomática da lesão miocárdica. Conhecíamos, portanto, a ponta aparente do *iceberg*.

Devido à rapidez necessária para a aprovação de novos fármacos em oncologia, o rigor metodológico foi atenuado. O importante era descobrir a “cura do câncer” em detrimento de potenciais efeitos adversos. As agências regulatórias adotaram sistema simplificado de aprovação

das novas terapias em oncologia. Tudo concorria para que as manifestações clínicas e subclínicas de cardiotoxicidade ficassem imperceptíveis pela maioria.

O conhecimento científico consolidou-se *pari passu* com a publicação crescente de relatos de casos, seguidos de séries, registros, estudos de farmacovigilância, até chegarmos aos estudos prospectivos, controlados e os longitudinais. A disfunção ventricular pelos antracíclicos é hoje conhecimento integrado ao livro-texto; entretanto, muitas outras agressões ao miocárdio surgiram. A antiga radioterapia revelou-se cardiotoxica, com lesões tardias e frequentemente associadas à lesão coronariana, valvar, pericárdica e do sistema de condução. Outros agentes antineoplásicos juntaram-se ao grupo dos agressores ao miocárdio, como a miocardite pela ciclofosfamida e a disfunção ventricular causada pela então inovadora terapia-alvo, como o anticorpo monoclonal anti-HER2, que revolucionou o tratamento do câncer de mama: o trastuzumabe. Os inibidores da tirosinaquinase, conhecidos como “quimioterapia oral”, foram associados à hipertensão arterial seguida de disfunção ventricular e a IC com fração de ejeção preservada. A imunoterapia, quarto pilar do tratamento do câncer, quebrou o paradigma e inovou como tratamento direcionado que potencializa o sistema imune do paciente, mas que apresenta, como efeito adverso, uma miocardite de baixa prevalência, difícil reconhecimento e alta letalidade. Portanto, na cardio-oncologia, não faltam agressores ao miocárdio, e muitos são os vilões.

Precisamos enfrentar os múltiplos e ecléticos desafios! A América Latina é um exemplo de região com dificuldades de acesso ao diagnóstico e tratamento do CA.³ Estamos muito aquém de conseguirmos a estratificação de risco para todos os pacientes diagnosticados com CA como recentemente recomendada pela Diretriz de Cardio-Oncologia da Sociedade Europeia de Cardiologia.⁴

Conhecer os mecanismos de lesão miocárdica; identificá-los precocemente; estratificar riscos; prevenir; tratar adequadamente; reabilitar. O aumento da incidência de câncer e da sobrevida dos doentes potencializam a ascensão da prevalência.⁵ Muitos serão os doentes e poucos os especialistas qualificados. Precisamos, em paralelo, difundir este conhecimento novo, de modo didático e estratégico sob os pontos de vista epidemiológico e clínico. O Brasil foi pioneiro na publicação de consensos na área,^{6,7} e é necessário democratizar rapidamente a cardio-oncologia, por meio de artigos, revistas, eventos e cursos.

Palavras-chave

Cardio-oncologia; Quimioterapia/efeitos adversos; Oncologia; Cardiologia.

Correspondência: Wolney de Andrade Martins •

Universidade Federal Fluminense – Medicina Clínica – Rua Marques do Paraná, 303, 6º andar. CEP 24030-215, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: wolney_martins@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230003>

Pelo exposto, a cardio-oncologia compreende desde a clássica lesão tardia causada pelo antracíclico na paciente com CA de mama até a miocardite aguda pelos inibidores de *checkpoints* imunológicos e CAR-T cells.⁸ Neste número especial dos *ABC Heart Failure*, abordaremos as diversas manifestações e situações clínicas no paciente com câncer. Para tanto, contamos com a colaboração de

alguns dos “desbravadores” da cardio-oncologia no Brasil, entusiastas e estudiosos que compuseram os 19 artigos que disponibilizamos. Somos gratos aos coautores que fraternamente compartilharam seu tempo e conhecimento. Aos leitores, que lhes seja útil para navegarem com segurança e descobrirem a exata dimensão do *iceberg* que nos afronta.

Referências

1. von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-7. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710.
2. Ewer MS, von Hoff DD, Benjamin RS. A Historical Perspective of Anthracycline Cardiotoxicity. *Heart Fail Clin*. 2011;7(3):363-72. doi: 10.1016/j.hfc.2011.03.001.
3. Collingridge D. Cancer Control in Latin America and the Caribbean: A Bold Ambition? *Lancet Oncol*. 2013;14(5):383. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70111-6.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2019.
6. Kalil R Filho, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FR, et al. I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Supl 1):1-52. doi: 10.1590/S0066-782X2011000700001.
7. Hajjar LA, Costa IBSDD, Lopes MACQ, Hoff PMC, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
8. Herrmann J, López-Fernández T, Lyon AR. Year in Cardiovascular Medicine: Cardio-Oncology 2020-21. *Eur Heart J*. 2022;ehab891. doi: 10.1093/eurheartj/ehab891.



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

Cardioproteção para Disfunção Cardíaca Relacionada ao Tratamento do Câncer: Quem é o Paciente de Risco?

Cardio-Protection Against Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction: Who is at Risk?

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo^{1,2} e Wolney de Andrade Martins^{3,4}

Instituto Brasileiro de Pesquisas Clínicas,¹ São Paulo, SP – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal Fluminense,³ Niterói, RJ – Brasil

DASA Centro de Pesquisa Clínica do Complexo Hospitalar de Niterói,⁴ Niterói, RJ – Brasil

As taxas de sobrevivência em longo prazo do câncer estão melhorando, e as sequelas do tratamento podem ser mais evidentes à medida que os pacientes com câncer vivem mais. As taxas de mortalidade por câncer padronizadas pela idade estão caindo globalmente, com declínio de 17% de 1990 a 2019.¹

A prevenção da disfunção ventricular esquerda predominantemente induzida pelo tratamento do câncer ainda representa um desafio na medicina.² A cardiotoxicidade relacionada ao fármaco é o principal fator limitante na administração de doses mais altas de antraciclina. Abordar a cardiotoxicidade associada à antraciclina tem particular importância para os sobreviventes de câncer pediátrico, pois continua uma das principais causas de morbidade e mortalidade nessa população.³

Outras classes de antineoplásicas como os inibidores de tirosinaquinase, as terapias anti-HER2 e a imunoterapia também podem ter impacto negativo sobre a função miocárdica.⁴ Assim, tornam-se necessários (a) o desenvolvimento de estratégias para identificar e controlar a cardiotoxicidade; (b) mais dados sobre os riscos de longo prazo em tais pacientes; e (c) estratégias eficazes de prevenção primária e secundária. Sabemos que a avaliação precisa das características basais e dos fatores de risco cardiovasculares permite uma abordagem individualizada para modificar o risco de cada paciente.⁵

As terapias cardioprotetoras representam um caminho importante para reduzir as cardiotoxicidades limitantes secundárias ao tratamento oncológico. No entanto, a duração ideal, a estratégia e a eficácia em longo prazo da cardioproteção empírica permanecem desconhecidas.⁶ Não há ainda um consenso claro sobre as recomendações para a farmacoterapia cardioprotetora. Entretanto, sabemos que o primeiro passo na prevenção da cardiotoxicidade é estar ciente do risco cardiovascular, juntamente com a identificação de pacientes de alto risco. É fundamental uma abordagem

pró-ativa com otimização dos fatores de risco e identificação das doenças cardiovasculares já existentes nos pacientes oncológicos.^{4,5} Essa avaliação é um processo contínuo que deve ser feito ao longo da jornada da terapia do câncer. Em pacientes que necessitam de altas doses de antraciclina, as infusões contínuas de antraciclina, o uso de doxorubicina lipossomal ou dexrazoxano já se mostraram capazes de atenuar a cardiotoxicidade.⁷ Os dados atuais não suportam o uso rotineiro de antagonistas neuro-hormonais como agentes cardioprotetores em pacientes tratados com quimioterapias cardiotoxícas.⁶ Tal deficiência de evidências sobre as terapias cardioprotetoras pode ser atribuída à grande heterogeneidade e ao tamanho modesto da amostra da maioria dos estudos.⁶ Embora estudos pequenos tenham sido utilizados nas meta-análises, a presença de considerável heterogeneidade no desenho, metodologia e no risco do paciente torna a interpretação e generalização dos resultados das meta-análises bastante desafiadora.⁸

Na ausência de resultados definitivos vindos de estudos em larga escala, a questão sobre quais pacientes mais se beneficiarão de tratamento cardioprotetor com antagonistas neuro-hormonais permanece indefinida.⁶ Embora as estratégias baseadas em risco para identificar esses pacientes sejam atrativas, os estudos randomizados existentes ainda não apoiam o uso de intervenções guiadas por imagem ou biomarcadores. Isso pode ser aplicado pelo fato de que o efeito das intervenções com antagonistas neuro-hormonais possa ser relativamente menor na ausência de uma ativação neuro-hormonal acentuada. Além disso, os antagonistas neuro-hormonais geralmente não são direcionados especificamente para o efeito cardiotoxíco das terapias contra o câncer, e sim usados para atenuar o possível efeito prejudicial da ativação de sistemas neuro-hormonais em resposta à lesão miocárdica. Um objetivo para o futuro deve ser o desenvolvimento de novos agentes cardioprotetores direcionados.⁶ Em contraste, há amplo consenso sobre a importância do controle e tratamento rigorosos dos fatores de risco. Nesse contexto, a interação e a colaboração entre oncologistas, cardiologistas e cardio-oncologistas desempenham um papel central.⁹

O desenho de estudos multicêntricos maiores e colaborativos tem sido uma prioridade para a área da cardio-oncologia. Felizmente, há um esforço conjunto internacional com estudos multicêntricos e randomizados em andamento abordando a cardioproteção.⁶ Além disso, é importante incorporar os desfechos cardiovasculares aos estudos pivotais em oncologia. O desenho de ensaios clínicos convencionais

Palavras-chave

Cardiologia; Doenças Cardiovasculares; Neoplasias; Oncologia.

Correspondência: Ariane Vieira Scarlatelli Macedo •

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Cardiologia – Rua Dr. Cesário da Mota Junior, 112. CEP 01221-020, Santa Cecília, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: arianevsm@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230006>

em oncologia tem sido, em grande parte, centrado na eficácia do tratamento do câncer ignorando informações valiosas sobre fatores de risco cardiovasculares e seus desfechos. A fim de equilibrar a eficácia da terapia oncológica e o seu potencial risco de cardiotoxicidade, a pesquisa em oncologia deverá integrar dados cardiovasculares basais e desfechos cardiovasculares pré-definidos.⁶

A melhora das taxas de sobrevivência de diversos tipos de câncer não deve vir acompanhada de um risco aumentado de cardiotoxicidade relacionada ao tratamento. Uma busca contínua por métodos para identificar com mais precisão aqueles em maior risco deve continuar, em conjunto com o desenvolvimento de intervenções mais direcionadas para a cardioproteção em oncologia.

Referências

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results [Internet]. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2021. [cited 2023 Jan 15]. Available from: <https://www.healthdata.org/gbd/2019>.
2. Hajjar LA, Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
3. Lipshultz SE, Karnik R, Sambatakis P, Franco VI, Ross SW, Miller TL. Anthracycline-Related Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(1):103-12. doi: 10.1097/HCO.0000000000000034.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
5. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline Cardiovascular Risk Assessment in Cancer Patients Scheduled to Receive Cardiotoxic Cancer Therapies: A Position Statement and New Risk Assessment Tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in Collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. doi: 10.1002/ehf.1920.
6. Omland T, Heck SL, Gulati G. The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2022;4(1):19-37. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.101.
7. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
8. Sayed A, Abdelfattah OM, Munir M, Shazly O, Awad AK, Ghaith HS, et al. Long-Term Effectiveness of Empiric Cardio-Protection in Patients Receiving Cardiotoxic Chemotherapies: A Systematic Review & Bayesian Network Meta-Analysis. *Eur J Cancer*. 2022;169:82-92. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.024.
9. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of Cardiac Disease in Cancer Patients Throughout Oncological Treatment: ESMO Consensus Recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.



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

Disfunção Ventricular Assintomática e Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida Secundária à Quimioterapia Clássica

Asymptomatic Ventricular Dysfunction and HFrEF Secondary to Classic Chemotherapy

Monica S. Avila,¹ Deborah de Sá Pereira Belfort,¹ Silvia Marinho Martins,² Ludhmila Abrahão Hajjar¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) – Ambulatório de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca,² Recife, PE – Brasil

Introdução

Avanços na oncologia, tais como melhor acesso ao sistema de saúde, diagnóstico precoce do câncer e novas quimioterapias, têm levado a uma maior sobrevida de pacientes com câncer nas últimas décadas.¹ No entanto, essa população é vulnerável a eventos cardiovasculares adversos relacionados a medicamentos, como a cardiomiopatia, que leva à insuficiência cardíaca e compromete a sobrevida e a qualidade de vida.^{2,3} Dentre as diferentes classes de quimioterápicos, classicamente as antraciclinas e o trastuzumabe se destacam como os mais relacionados à cardiomiopatia. As antraciclinas podem causar disfunção cardíaca em sobreviventes de câncer em 9% dos casos, dependendo dos fatores de risco e dose cumulativa, e o trastuzumabe pode causá-la em 18,6% dos casos com quimioterapia adjuvante.^{4,5}

Mecanismos de agressão e fisiopatologia

As antraciclinas interferem na replicação de células cancerígenas de proliferação rápida, estabilizando o complexo topoisomerase 2, uma enzima que regula a síntese de DNA e RNA. Nos cardiomiócitos, como consequência, causam a quebra do DNA de fita dupla, levando à disfunção mitocondrial, à liberação de espécies reativas de oxigênio e subsequente lesão do cardiomiócito.⁶ Além disso, as antraciclinas se ligam ao ferro, levando também à produção de espécies reativas de oxigênio.⁷ A cardiotoxicidade por antraciclinas geralmente leva à morte irreversível dos cardiomiócitos.

O mecanismo da cardiotoxicidade por trastuzumabe não está completamente esclarecido, mas acredita-se que o bloqueio do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) leve à desregulação do fator de crescimento, afetando o crescimento e a homeostase dos cardiomiócitos.⁸

Palavras-chave

Cardiotoxicidade; Insuficiência Cardíaca; Antraciclinas; Trastuzumabe

Correspondência: Monica S. Avila •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44.

CEP 05403000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mo_avila@hotmail.com

Artigo recebido em 21/11/2022, revisado em 23/01/2023, aceito em 30/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220078>

No entanto, raramente levam à morte celular, o que explica em parte a reversibilidade da lesão miocárdica causada pelo trastuzumabe.

Fatores de risco

Existem fatores de risco conhecidos para cardiotoxicidade: sexo feminino; idade inferior a 18 anos ou superior a 65 anos; comorbidades como hipertensão ou outra doença cardiovascular prévia, diabetes, obesidade e insuficiência renal; alta dose cumulativa de antraciclina; associação de quimioterápicos, principalmente trastuzumabe e antraciclinas; alterações genéticas, como trissomia do cromossomo 21 e hemocromatose; e radioterapia mediastinal (Tabela 1).^{5,9} A incidência de eventos cardiovasculares nos 10 dias após a administração de antraciclina é inferior a 2% no grupo de baixo risco e superior a 5% no grupo de alto risco.¹⁰

Definição de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

A definição clássica reconhecida de cardiotoxicidade é baseada em alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).¹² Uma queda de 10% para um valor abaixo de 50% ou associada a sintomas de insuficiência cardíaca durante ou após o uso de um agente cardiotoxígeno sugere cardiotoxicidade.² No entanto, a definição internacional mais recente para toxicidade cardiovascular relacionada à terapia do câncer¹³ em relação à disfunção cardíaca contempla não apenas alterações na fração de ejeção, mas também um declínio do *strain* longitudinal global (SLG) e/ou um novo aumento em biomarcadores e/ou sintomas de insuficiência cardíaca (Tabela 2).

Apresentação clínica

A vigilância ativa em relação à função cardíaca durante a quimioterapia com antraciclina e trastuzumabe é recomendada nas diretrizes atuais; assim, os pacientes frequentemente ainda estão assintomáticos no momento do diagnóstico de cardiotoxicidade. Os sintomas de insuficiência cardíaca são a apresentação clássica, com sinais de congestão. A apresentação de insuficiência cardíaca aguda é possível e requer hospitalização e até mesmo inotrópicos ou suporte circulatório mecânico.⁶

Marcadores de cardiotoxicidade subclínica

Tradicionalmente, a FEVE por ecocardiograma tem sido utilizada como ferramenta fundamental para detectar

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Avaliação do risco de cardiotoxicidade

Fatores relacionados à terapia	Fatores relacionados ao paciente
Baixo risco de cardiotoxicidade	
ANT de dose mais baixa (por exemplo, doxorubicina < 200 mg/m ² , epirrubicina < 300 mg/m ²), formulações lipossomais	Idade > 18 e < 50 anos
Trastuzumabe sem ANT	
Médio risco de cardiotoxicidade	
ANT de dose moderada (doxorubicina 200 a 400 mg/m ² ou epirrubicina 300 a 600 mg/m ²)	Idade 50 a 64 anos
ANT seguido de trastuzumabe	1 ou 2 fatores de risco CV, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina, tabagismo
Inibidores de tirosina quinase VEGF	
Inibidores de tirosina quinase Bcr-Abl de segunda e terceira geração	
Inibidores de proteassoma	
Combinação de inibidores do checkpoint imunológico	
Alto risco de cardiotoxicidade	
ANT e trastuzumabe simultaneamente / simultâneos	Idade ≥ 65 anos
ANT de alta dose (doxorubicina ≥ 400 mg/m ² ou epirrubicina ≥ 600 mg/m ²)	> 2 fatores de risco CV, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina, tabagismo
ANT de dose moderada mais radioterapia no tórax esquerdo	Diabetes
Troponina cardíaca elevada pós-ANT antes da terapia direcionada a HER2	Doença CV subjacente: DAC, DAP, CMP, doença cardíaca valvular grave, insuficiência cardíaca
Radioterapia de alta dose no tórax central, incluindo o coração no campo de radiação ≥ 30 Gy	FEVE pré-tratamento reduzida ou baixa-normal (50% a 54%)
Inibidores de tirosina quinase VEGF após quimioterapia anterior com ANT	Terapia oncológica anterior

ANT: antraciclina; Bcr-Abl: região de cluster de ponto de interrupção-Abelson; CMP: cardiomiopatia; CV: cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular. Adaptado de Celutkiene et al., 2020.¹¹

Tabela 2 – Cardiotoxicidade relacionada à terapia do câncer

CTRTC sintomática (IC)	Muito grave	IC que requer suporte inotrópico, suporte circulatório mecânico ou consideração de transplante
	Grave	Hospitalização por IC
	Moderada	Necessidade de intensificação ambulatorial de terapia diurética e de IC
	Leve	Sintomas leves de IC, sem necessidade de intensificação da terapia
CTRTC assintomática	Grave	Nova redução da FEVE para < 40%
	Moderada	Nova redução da FEVE em 10 pontos percentuais para FEVE de 40% a 49% OU Nova redução da FEVE < 10 pontos percentuais para FEVE de 40% a 49% E novo declínio relativo no SLG em > 15% da linha de base OU novo aumento nos biomarcadores cardíacos
	Leve	FEVE ≥ 50% novo declínio relativo no SLG em > 15% da linha de base E/OU novo aumento nos biomarcadores cardíacos

CTRTC: cardiotoxicidade relacionada à terapia do câncer; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; SLG: strain longitudinal global. Adaptado das Diretrizes de Cardio-oncologia da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2022.¹⁴

disfunção cardíaca. No entanto, a redução da FEVE pode representar um estágio tardio de lesão miocárdica; portanto, permite apenas o diagnóstico em um ponto em que a recuperação total é menos provável. Com a finalidade de melhorar a detecção de cardiotoxicidade, há um crescente corpo de evidências sobre o uso de elevação de biomarcadores¹⁵ e redução do *strain* miocárdico¹⁶ como marcadores de cardiotoxicidade subclínica.

A elevação da troponina I cardíaca foi descrita em um terço dos pacientes após altas doses de antraciclina,^{16,17} e o grau de elevação da troponina I cardíaca foi associado à dose cumulativa de antraciclina.¹⁸ Esse biomarcador também está associado ao grau de disfunção ventricular esquerda. Em uma coorte, pacientes que atingiram nível de troponina I cardíaca acima de 0,5 ng/mL apresentaram redução significativa e persistente da FEVE, enquanto

pacientes com diminuição transitória da FEVE apresentaram níveis de troponina I cardíaca abaixo de 0,5 ng/mL.¹⁶⁻¹⁸ Em outro estudo, valores persistentes de troponina I cardíaca > 0,08 ng/mL mais de um mês após a terapia foram associados a 84% de risco de cardiotoxicidade, enquanto troponina I cardíaca abaixo do intervalo de referência foi associado a 1% de risco.¹⁷

Além das troponinas, outros biomarcadores têm sido estudados na cardiotoxicidade subclínica. Os peptídeos natriuréticos apresentam correlação controversa com a cardiotoxicidade na literatura. Algumas evidências sugerem uma associação entre o nível de NT-proBNP e a dose cumulativa de antraciclina.^{19,20} No entanto, em duas coortes, enquanto a troponina cardíaca previu a cardiotoxicidade, os peptídeos natriuréticos não.^{21,22} Marcadores de inflamação e disfunção endotelial também são alvos de pesquisa,²³ mas são menos utilizados na prática clínica.

A identificação precoce de disfunção ventricular esquerda subclínica também é possível por meio de SLG, que é uma avaliação do *speckle-tracking* bidimensional que permite o estudo da deformação miocárdica global e regional para detectar alterações sutis na função sistólica, especialmente relacionadas à quimioterapia com antraciclina.¹⁶ O uso de SLG poderia identificar pacientes com maior risco de cardiotoxicidade e melhorar a vigilância cardíaca.

Evidências de uma metanálise incluindo 21 estudos e 1.782 pacientes com câncer sugerem que o SLG pode identificar disfunção miocárdica subclínica e também tem implicações prognósticas em relação à cardiotoxicidade induzida por quimioterapia ou insuficiência cardíaca, apesar de algumas limitações dos estudos, como: heterogeneidade estatística significativa entre estudos, valores de corte de SLG variáveis e viés de publicação.¹⁶ Usando esse raciocínio, o estudo SUCCOUR avaliou uma abordagem baseada em SLG para iniciar a cardioproteção em comparação com o tratamento padrão para minimizar os riscos de redução futura da FEVE, de interrupção da terapia do câncer ou de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.²⁴ Pacientes expostos a antraciclina com outro fator de risco para insuficiência cardíaca foram inscritos para iniciar cardioproteção com um inibidor da enzima conversora de angiotensina e betabloqueador após redução de 10% da FEVE para menos de 55% ou redução de 5% com sintomas de insuficiência cardíaca ou após redução relativa de SLG de 12%. Comparando os dois grupos, não houve diferença na fração de ejeção final. Porém, no acompanhamento final, 44 pacientes no braço guiado por SLG foram tratados com medicamentos cardioprotetores, em comparação com apenas 20 pacientes que receberam o mesmo tratamento no braço guiado por fração de ejeção. Como resultado, 21 pacientes (13,7%) no braço guiado por fração de ejeção, em comparação com apenas 9 pacientes (5,8%) no braço guiado por SLG, preencheram os critérios para disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer ($p = 0,022$). Em uma análise post-hoc, o estudo também mostrou menor redução na fração de ejeção entre os pacientes tratados com base no SLG (2,9%) em comparação com os pacientes tratados com base na fração de ejeção (9,1%).²⁴

Monitoramento

A frequência da avaliação cardiovascular na monitorização da cardiotoxicidade depende tanto do risco cardiovascular, que envolve fatores de risco individuais, quanto do risco intrínseco da quimioterapia, levando a protocolos diferentes baseados no risco individual.

Em 2022, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou as Diretrizes Cardio-oncológicas,¹⁴ que sugerem a monitorização com ecocardiograma (incluindo SLG e FEVE tridimensional), eletrocardiograma e biomarcadores para identificar marcadores subclínicos de cardiotoxicidade e considerar medicamentos cardioprotetores com base no risco cardiovascular individual e tipo de quimioterapia.

A Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia¹⁵ sugere uma abordagem um pouco diferente (Figuras 1 e 2). Intervalos diferentes também são usados dependendo da FEVE basal. Para antraciclina, se a FEVE basal for > 55%, recomenda-se apenas ecocardiograma após 3, 6 e 12 meses. Se a FEVE estiver entre 50% e 55%, além do ecocardiograma, recomenda-se também a análise da troponina e dos peptídeos natriuréticos menos de 72 horas após a exposição às antraciclina. Se a FEVE for < 50%, deve-se iniciar prontamente o tratamento da insuficiência cardíaca, e a primeira avaliação por imagem deve ser feita após 45 dias. Para trastuzumabe, se a FEVE for > 55%, o ecocardiograma deve ser feito após 12 e 24 semanas e ao final do tratamento. Se a FEVE estiver entre 50% e 55%, além do ecocardiograma, recomenda-se também a análise da troponina e dos peptídeos natriuréticos menos de 72 horas após a exposição. Se a FEVE for < 50%, deve-se iniciar prontamente o tratamento da insuficiência cardíaca e a avaliação por imagem deve ser realizada após 12 semanas, 18 semanas e ao final do tratamento.

Prevenção primária da cardiomiopatia induzida por quimioterapia

A prevenção não farmacológica, como parar de fumar, consumir uma dieta saudável e praticar exercícios aeróbicos moderados, deve ser sempre estimulada para reduzir o risco cardiovascular.²⁵ Também é importante controlar o peso, tratar comorbidades e, se possível, minimizar a radiação cardíaca. Em relação à terapia farmacológica, existem duas abordagens na prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por antraciclina: reduzir os efeitos cardiotoxícos da antraciclina e iniciar medicação cardioprotetora.

A primeira abordagem é realizada pela diminuição da dose cumulativa do agente (< 360 mg/m² de doxorubicina ou dose equivalente de análogos de antraciclina), usando infusão contínua e preferindo formas lipossomais do medicamento.²⁶ Análogos de antraciclina menos cardiotoxícos (epirrubina, idarrubina e mitoxantrona) também são preferíveis.

Na segunda abordagem, medicamentos cardioprotetores são iniciados com a expectativa de uma redução da lesão miocárdica. Até o momento, apenas o dexrazoxano foi aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos para evitar a cardiotoxicidade por antraciclina em pacientes com câncer de mama metastático que receberam dose superior a 300 mg/m² de doxorubicina.²⁷ O dexrazoxano é um quelante de ferro que altera a configuração da

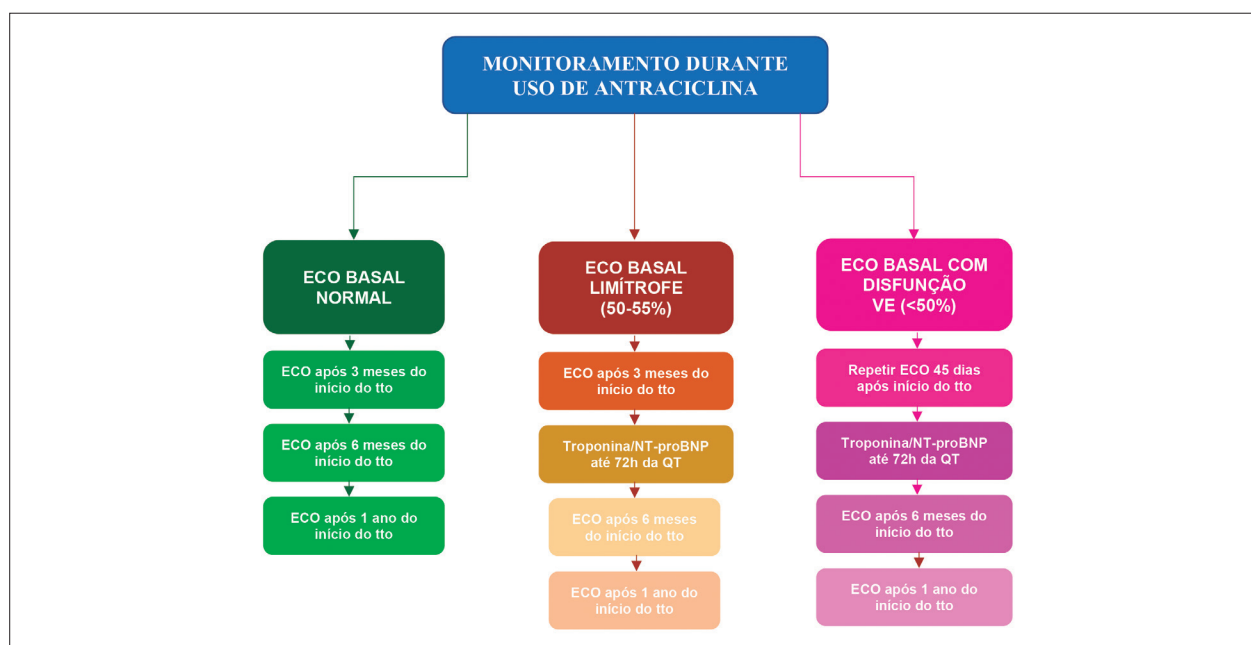


Figura 1 – Monitoramento ecocardiográfico e análise de biomarcadores em pacientes em uso de antraciclina conforme recomendação da Sociedade Brasileira de Cardiologia. ECO: ecocardiograma; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; QT: quimioterapia; tto: tratamento.

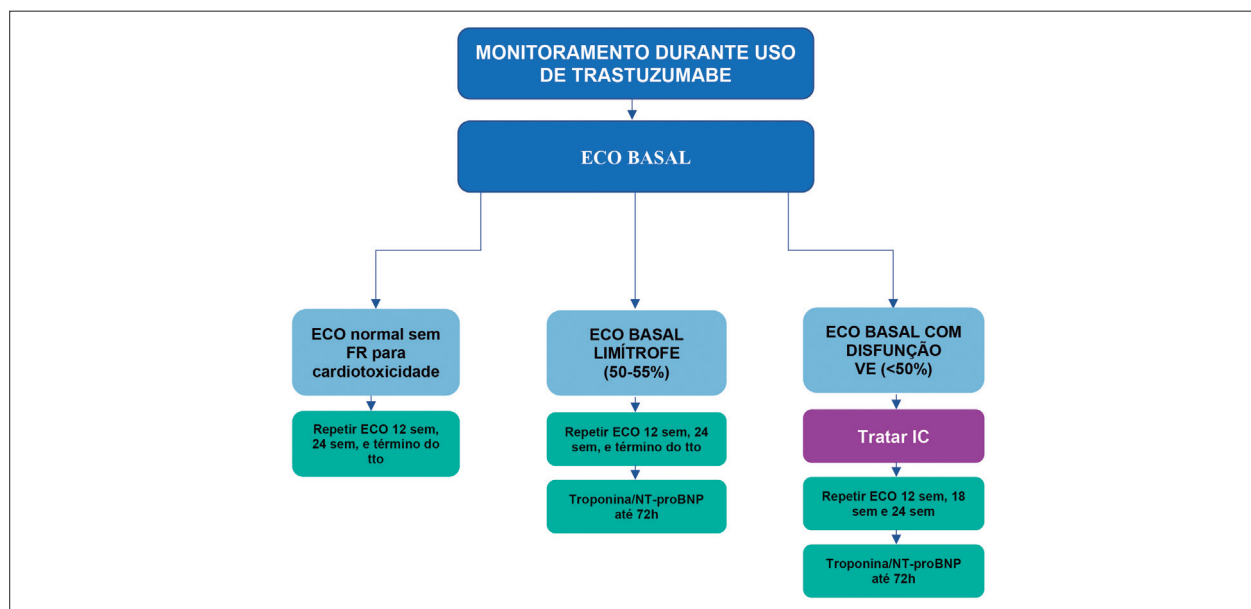


Figura 2 – Monitoramento ecocardiográfico e análise de biomarcadores em pacientes em uso de fármacos anti-HER2, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia. ECO: ecocardiograma; FR: fatores de risco; IC: insuficiência cardíaca; sem: semanas; tto: tratamento; VE: ventricular esquerda.

topoisomerase 2B, prevenindo a interação da antraciclina, evitando assim o seu efeito cardiotoxico. Diferentes ensaios demonstraram redução de eventos cardiovasculares e da incidência de insuficiência cardíaca em pacientes com câncer de mama, e uma revisão sistemática e metanálise de estudos randomizados e não randomizados sobre a eficácia do dexrazoxano em pacientes com câncer de mama mostrou uma redução no risco de insuficiência cardíaca

clínica (*risk ratio*: 0,19; intervalo de confiança de 95%: 0,09 a 0,40; $p < 0,001$) e eventos cardíacos (*risk ratio*: 0,36; intervalo de confiança de 95%: 0,27 a 0,49; $p < 0,001$), independentemente de exposição prévia a antraciclina, e a taxa de resposta oncológica parcial ou completa, a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão não foram afetadas pelo dexrazoxano.⁷

Medicamentos cardiovasculares como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina têm mostrado resultados controversos e não são recomendados como rotina em pacientes em quimioterapia.²⁴ Pequenos estudos randomizados anteriores sugeriram que carvedilol²⁸ e nebivolol²⁹ foram protetores contra alterações na FEVE. Em um dos primeiros ensaios clínicos randomizados comparando placebo versus carvedilol em pacientes tratados com altas doses de quimioterapia com antraciclina, Kalay et al. encontraram maior redução da FEVE no grupo placebo (69% a 53%) do que no grupo carvedilol (70% a 69%) ($p < 0,001$).³⁰ Diferentemente, o ensaio PRADA (Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy)³¹ avaliou a cardioproteção com metoprolol e candesartana em 130 pacientes e mostrou benefício da candesartana com redução menos pronunciada da FEVE em comparação ao grupo metoprolol e placebo. Em 2021, o resultado de 2 anos do ensaio PRADA³² também mostrou que o tratamento com candesartana foi associado a uma redução significativa no volume diastólico final do ventrículo esquerdo em comparação com o grupo sem candesartana ($p = 0,021$) e declínio atenuado no SLG ($p = 0,046$) em 2 anos, mas não foram encontradas diferenças no grupo metoprolol, e não houve diferença nas troponinas cardíacas entre os grupos.

Cardinale et al. estudaram a cardioproteção com enalapril, um inibidor conversor de angiotensina amplamente utilizado no manejo da insuficiência cardíaca, em 114 pacientes que desenvolveram troponina positiva durante o tratamento com a antraciclina, em comparação com placebo.³³ O grupo enalapril apresentou incidência significativamente menor de insuficiência cardíaca e disfunção ventricular assintomática. O mesmo autor estudou 273 pacientes comparando enalapril em um braço em todos os pacientes antes da quimioterapia versus outro braço usando enalapril apenas em pacientes que desenvolveram troponina positiva durante a quimioterapia.²⁸ Não houve diferença entre os grupos, sugerindo que o uso de enalapril poderia ser desencadeado pela elevação da troponina. O maior estudo randomizado avaliando carvedilol versus placebo na cardiotoxicidade, o estudo CECCY (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy Imposed Cardiotoxicity),²⁹ incluiu 200 pacientes com câncer de mama em uso de antraciclina e não mostrou diferença na FEVE entre os dois grupos. Houve uma ligeira diminuição no diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no grupo carvedilol. Entretanto, a taxa de eventos foi menor do que a calculada (14,5% no grupo carvedilol e 13,5% no grupo placebo), o que pode ter interferido nos resultados. Curiosamente, apesar do desfecho primário negativo, o braço do carvedilol apresentou valores de troponina mais baixos do que o braço do placebo, levantando a possibilidade de proteção contra

Tabela 3 – Resumo dos ensaios clínicos mais importantes na prevenção primária da cardiotoxicidade

Estudo	Pacientes	Regime de quimioterapia	Medicamento cardioprotetor	Desfecho primário	Acompanhamento (meses)
Cardinale ³³ 2006	114	Epirubicina Idarrubicina Daunorubicina	Enalapril	Incidência de cardiotoxicidade: Controle: 43% Enalapril: 0% $p < 0,001$	12
Kalay ³⁰ 2006	50	Doxorrubicina Epirubicina	Carvedilol	Alteração da FEVE pré/pós quimioterapia Placebo: 68,9%/52,3%; $p < 0,001$ Carvedilol: 70,5%/69,7%; $p = 0,3$	6
Georgakopoulos ³⁴ 2010	125	Doxorrubicina	Metoprolol Enalapril	Nenhuma alteração na FEVE	12
Bosch ³⁵ 2013/ OVERCOME	201	Idarrubicina Daunorubicina	Carvedilol Enalapril	Alteração média na redução da FEVE (%) Controle: -3,1; $p = 0,035$ Enalapril + carvedilol: -0,17%; $p = ns$	6
Kaya ³⁶ 2013	45	Doxorrubicina Epirubicina	Nebivolol	Alteração da FEVE pré/pós quimioterapia Placebo: 66,6%/57,5%; $p = 0,001$ Nebivolol: 65,6%/63,8%; $p = 0,5$	6
Gulati ²⁸ 2016/PRADA	126	Epirubicina	Metoprolol Candesartana	Alteração média na redução da FEVE (%) Placebo: -2,6 Candesartana: 0,8; $p = 0,026$ Metoprolol: -1,6%; $p = ns$	6
Pituskin ³⁷ 2017/MANTICORE	94	Trastuzumabe	Bisoprolol Perindopril	Nenhuma alteração na FEVE	12
Avila ²⁹ 2018/CECCY	200	Doxorrubicina	Carvedilol	Nenhuma alteração na FEVE	6
Guglin ³⁸ 2019	468	Trastuzumabe	Lisinopril Carvedilol	Taxa de cardiotoxicidade Placebo: 47% versus lisinopril: 37% versus carvedilol: 31%	12

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ns: não significativo.

Artigo de Revisão

cardiotoxicidade subclínica. A Tabela 3 mostra os principais ensaios que avaliaram medicamentos cardioprotetores na prevenção primária.

Tratamento da disfunção ventricular assintomática e sintomática

Durante o tratamento oncológico, se a FEVE cair abaixo de 50%, os medicamentos cardioprotetores devem ser prontamente iniciados.^{14,24} Dependendo da gravidade da disfunção cardíaca, a quimioterapia deve ser interrompida, mas a interrupção deve sempre ser discutida em equipe multidisciplinar. Em geral, as diretrizes recomendam que, quando a FEVE cair abaixo de 40%, o tratamento antineoplásico seja suspenso temporariamente. A viabilidade de retornar à mesma quimioterapia depende do agente envolvido e da discussão da equipe multidisciplinar (Figuras 3 e 4).

A redução do SLG e o aumento dos biomarcadores³⁹ estão atualmente incorporados nas diretrizes brasileiras e europeias como marcadores de lesão subclínica, e ambas as diretrizes recomendam considerar medicamentos cardioprotetores nesse cenário.

Prognóstico

Apesar do tratamento contemporâneo da insuficiência cardíaca, até 36% dos pacientes com cardiotoxicidade induzida por antraciclina não apresentam recuperação completa quando o tratamento é iniciado dentro de 2 meses após o término da quimioterapia, e esse percentual diminui gradativamente após esse período.^{40,41} Com a finalidade de evitar a diminuição da FEVE e a exposição dos pacientes ao risco de disfunção cardíaca irreversível, mesmo com o tratamento da insuficiência cardíaca, a prevenção da cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia tem sido o foco das pesquisas nos últimos anos.

Conclusão

O número crescente de pacientes que sobrevivem ao câncer também está levando a um número crescente de pacientes que sofrem de complicações da quimioterapia, especialmente a cardiotoxicidade. Como a maioria dos pacientes em uso de antraciclina não recupera totalmente a função cardíaca, a prevenção da disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer é fundamental, principalmente pelo controle dos fatores de risco cardiovascular e incentivo à prática de atividade física. As evidências atuais sugerem que é possível identificar pacientes com dano miocárdico subclínico e, portanto, identificar o subgrupo que poderia se beneficiar de uma vigilância intensiva e medicamentos cardioprotetores, com a finalidade de reduzir a morbimortalidade nessa população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Avila MS, Belfort DSP, Martins SM, Hajjar LA; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Avila MS, Belfort DSP.



Figura 3 – Algoritmo da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o manejo da insuficiência cardíaca e disfunção ventricular por antraciclina. ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia; tto: tratamento.



Figura 4 – Algoritmo da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o manejo da insuficiência cardíaca e da disfunção ventricular por terapia anti-HER2. ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia; tto: tratamento.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-89. doi: 10.3322/caac.21349.
2. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002661. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661.
3. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular Disease Competes with Breast Cancer as the Leading Cause of Death for Older Females Diagnosed with Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):R64. doi: 10.1186/bcr2901.
4. Narezkina A, Nasim K. Anthracycline Cardiotoxicity. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3):e005910. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005910.
5. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk Prediction Model for Heart Failure and Cardiomyopathy after Adjuvant Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472.
6. Henriksen PA. Anthracycline Cardiotoxicity: An Update on Mechanisms, Monitoring and Prevention. *Heart*. 2018;104(12):971-7. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
7. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):68-79. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.003.
8. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Hilbers FS, et al. Long-Term Cardiac Outcomes of Patients with HER2-Positive Breast Cancer Treated in the Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer*. 2020;122(10):1453-10. doi: 10.1038/s41416-020-0786-x.
9. Nolan MT, Marwick TH, Plana JC, Li Z, Ness KK, Joshi VM, et al. Effect of Traditional Heart Failure Risk Factors on Myocardial Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1202-3. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.011.
10. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging Cardiac Imaging Modalities for the Early Detection of Cardiotoxicity Due to Anticancer Therapies. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):487-95. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.004.
11. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of Cardiovascular Imaging in Cancer Patients Receiving Cardiotoxic Therapies: A Position Statement on Behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1504-24. doi: 10.1002/ehf.1957.
12. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients During and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
13. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining Cardiovascular Toxicities of Cancer Therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Consensus Statement. *Eur Heart J*. 2022;43(4):280-99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674.
14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
15. Hajjar LA, Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
16. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampatsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1007-18. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
17. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
18. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left Ventricular Dysfunction Predicted by Early Troponin I Release after High-Dose Chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):517-22. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00748-8.
19. Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, Kamal NM, Soliman AA, Esh AM. Biomarkers and Early Detection of Late Onset Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Children. *Hematology*. 2012;17(3):151-6. doi: 10.1179/102453312X13376952196412.
20. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma Levels of Natriuretic Peptides in Relation to Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity and Cardiac Function in Children with Cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37(1):4-9. doi: 10.1002/mpo.1155.
21. Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Pourier M, Loonen J, Feuth T, Hoogerbrugge PM, et al. Myocardial 2D Strain Echocardiography and Cardiac Biomarkers in Children During and Shortly after Anthracycline Therapy for Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): A Prospective Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):562-9. doi: 10.1093/ehjci/jes217.
22. Mornos C, Petrescu L. Early Detection of Anthracycline-Mediated Cardiotoxicity: The Value of Considering Both Global Longitudinal Left Ventricular Strain and Twist. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(8):601-7. doi: 10.1139/cjpp-2012-0398.
23. Henri C, Heinonen T, Tardif JC. The Role of Biomarkers in Decreasing Risk of Cardiac Toxicity after Cancer Therapy. *Biomark Cancer*. 2016;8(Suppl 2):39-45. doi: 10.4137/BIC.S31798.
24. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.
25. Avila MS, Siqueira SRR, Ferreira SMA, Bocchi EA. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2019;15(4):267-73. doi: 10.14797/mdcj-15-4-267.

Artigo de Revisão

26. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different Anthracycline Derivates for Reducing Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(5):CD005006. doi: 10.1002/14651858.CD005006.pub4.
27. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase Iibeta Mediated DNA Double-Strand Breaks: Implications in Doxorubicin Cardiotoxicity and Prevention by Dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67(18):8839-46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
28. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Multicenter Randomised Trial Comparing Two Strategies for Guiding Prevention with Enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-37. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005.
29. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MRB Jr, Cruz FD, Brandão SMG, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049
30. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.052
31. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): A 2 × 2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.
32. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): Extended Follow-Up of a 2×2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431-2440. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698.
33. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
34. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al. Cardioprotective Effect of Metoprolol and Enalapril in Doxorubicin-Treated Lymphoma Patients: A Prospective, Parallel-Group, Randomized, Controlled Study with 36-Month Follow-Up. *Am J Hematol*. 2010;85(11):894-6. doi: 10.1002/ajh.21840. PMID: 20872550..
35. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, Caralt TM, et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Malignant Hemopathies: The OVERCOME Trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
36. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective Effects of Nebivolol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: A Randomized Control Study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
37. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-7. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.
38. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2859-68. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.495.
39. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of Serum Biomarkers in Cancer Patients Receiving Cardiotoxic Cancer Therapies: A Position Statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966-83. doi: 10.1002/ehf.2017.
40. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
41. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement with Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.



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

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Câncer

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Cancer

Antonio José Lagoeiro Jorge,^{1,2} Humberto Villacorta,^{1,2} Luiz Claudio Danzmann,^{3,4} Evandro Tinoco Mesquita^{1,2}

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

Faculdade de Medicina – Universidade Federal Fluminense,² Niterói, RJ – Brasil

Faculdade de Medicina – Universidade Luterana do Brasil,³ Canoas, RS – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) está associada a alta morbidade e mortalidade. Após a hospitalização por insuficiência cardíaca, a sobrevida em 5 anos da ICFEP é de 35%, sendo pior do que muitas formas de câncer. A ICFEP e o câncer partilham fatores de risco em comum. O uso de quimioterápicos como as antraciclinas está associado ao aumento da rigidez aórtica e à disfunção diastólica, sugerindo que a terapia com antraciclinas pode aumentar o risco de ICFEP, já que a piora da função diastólica, que pode ser associada à ocorrência de ICFEP, é um sinal precoce de cardiotoxicidade. A radioterapia, muito utilizada no tratamento do câncer de mama, leva ao aumento do risco de desenvolver doenças cardíacas já que radiação induz dano endotelial microvascular coronariano e inflamação, levando à rarefação microvascular, inflamação miocárdica, estresse oxidativo e fibrose, que favorecem o desenvolvimento de ICFEP. O diagnóstico precoce da cardiotoxicidade é questão importante no cuidado dos pacientes com câncer e biomarcadores têm sido bastante estudados na predição da disfunção sistólica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, e também no desenvolvimento de ICFEP. A ICFEP e o câncer têm elevada prevalência, compartilham faixa etária, fatores de risco e também o fenômeno fisiopatológico, no qual a inflamação tem papel preponderante. Os biomarcadores, sobretudo os peptídeos natriuréticos e a imagem ultrassonográfica são ferramentas fundamentais na detecção diagnóstica e no seguimento destes pacientes.

Introdução

A maioria dos pacientes idosos que desenvolvem insuficiência cardíaca (IC) apresenta a fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (ICFEP). Pacientes com ICFEP apresentam sintomas graves de intolerância ao exercício, baixa qualidade

de vida, hospitalizações frequentes e aumento da mortalidade.¹ A ICFEP está associada a alta morbidade e mortalidade. Após a hospitalização por IC, a sobrevida em 5 anos da ICFEP é de 35%, sendo pior do que muitas formas de câncer.²

O câncer passou a ocupar a segunda causa de mortalidade no Brasil a partir de 2006 e há previsão de que ultrapasse as doenças cardiovasculares (DCV) em 2025.³ O aumento progressivo da incidência de câncer nos países desenvolvidos tem sido atribuído ao crescimento e envelhecimento populacional, ao sedentarismo e ao padrão alimentar. A ICFEP e o câncer partilham fatores de risco em comum⁴ (Figura 1) tais como a obesidade, o sedentarismo, a hipertensão arterial, o tabagismo, o diabetes mellitus, a faixa etária elevada e o padrão alimentar. O tratamento oncológico com a quimioterapia trouxe aumento da sobrevida, porém também aumentou o risco de cardiotoxicidade, a incidência de disfunção sistólica ventricular ou até mesmo cardiomiopatia irreversível que pode variar de 3% a 26%.⁵

Em cardio-oncologia, a pesquisa e o monitoramento clínico da cardiotoxicidade se concentraram principalmente em reduções assintomáticas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a qual chamamos de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). No entanto, é cada vez mais reconhecido que diferentes terapias contra o câncer podem ter efeitos cardiovasculares adversos – miocárdicos, vasculares e metabólicos – que predispõem os pacientes a desenvolverem a ICFEP. Além disso, muitos pacientes com câncer podem estar em risco de ICFEP devido à presença de diferentes fatores de risco cardiovascular relacionados à presença de comorbidades ou aos efeitos cardiometabólicos relacionados ao câncer. A ICFEP não foi um dado frequentemente coletado em ensaios clínicos envolvendo pacientes com câncer, portanto, a incidência exata e o risco relativo em comparação com controles de pacientes sem câncer, bem como entre os diferentes tratamentos para o câncer, permanecem desconhecidos. Embora pesquisas futuras sejam necessárias para entender a incidência de ICFEP em sobreviventes de câncer, os profissionais de saúde devem estar cientes agora de que muitas terapias contra o câncer podem aumentar o risco tanto da ICFER como da ICFEP.⁶

Classificação

De Boer et al.⁷ propuseram um sistema de classificação de 5 níveis para melhor caracterizar a interseção entre cardiologia e oncologia (Figura 2). Os tipos I e II do sistema de classificação abordam como o câncer e as terapias contra o câncer afetam o sistema cardiovascular, enquanto os tipos III e IV mostram como as DCV, as estratégias de monitoramento e as terapias podem contribuir para desmascarar o câncer ou promover um ambiente

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; Câncer; Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Radioterapia

Correspondência: Antonio José Lagoeiro Jorge •

Avenida Marques do Paraná, 303, 6º andar. CEP 24030-215, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: antoniolagoeiro@id.uff.br

Artigo recebido em 13/11/2022, revisado em 13/01/2023, aceito em 19/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220079>

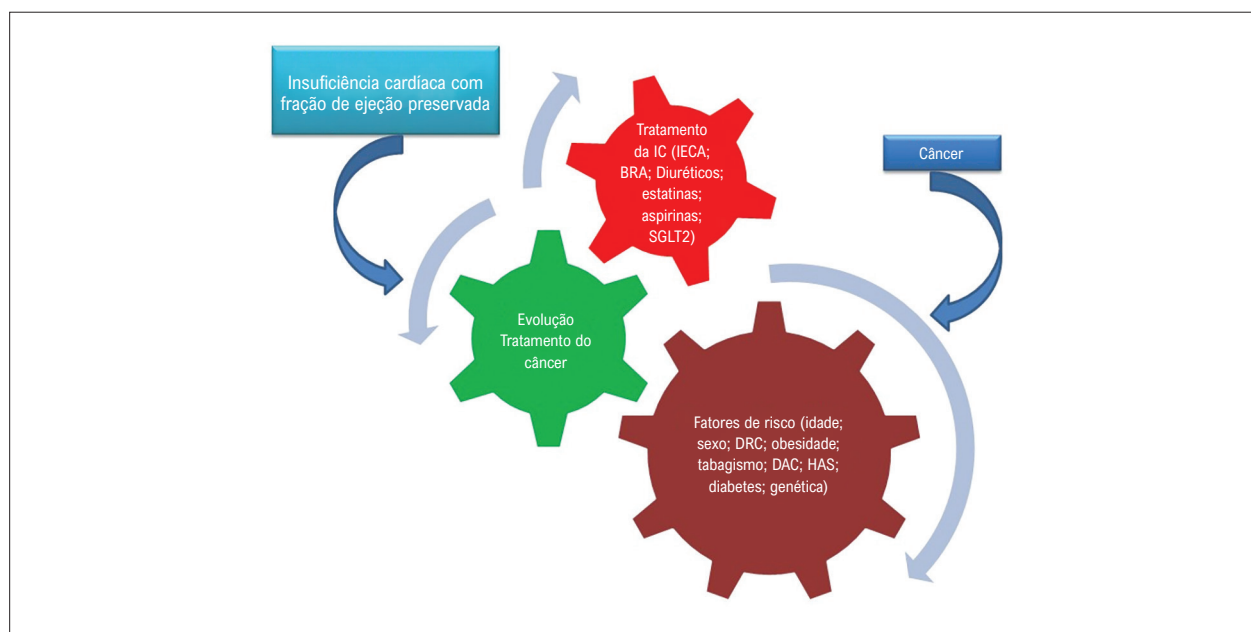


Figura 1 – Interação entre a insuficiência cardíaca e o câncer envolvendo fatores de risco, o tratamento da insuficiência cardíaca e o tratamento do câncer. Adaptado de Wouter C. Meijers and Rudolf A. De Boer referência 4. BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; DRC: doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; SGLT2: inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2.

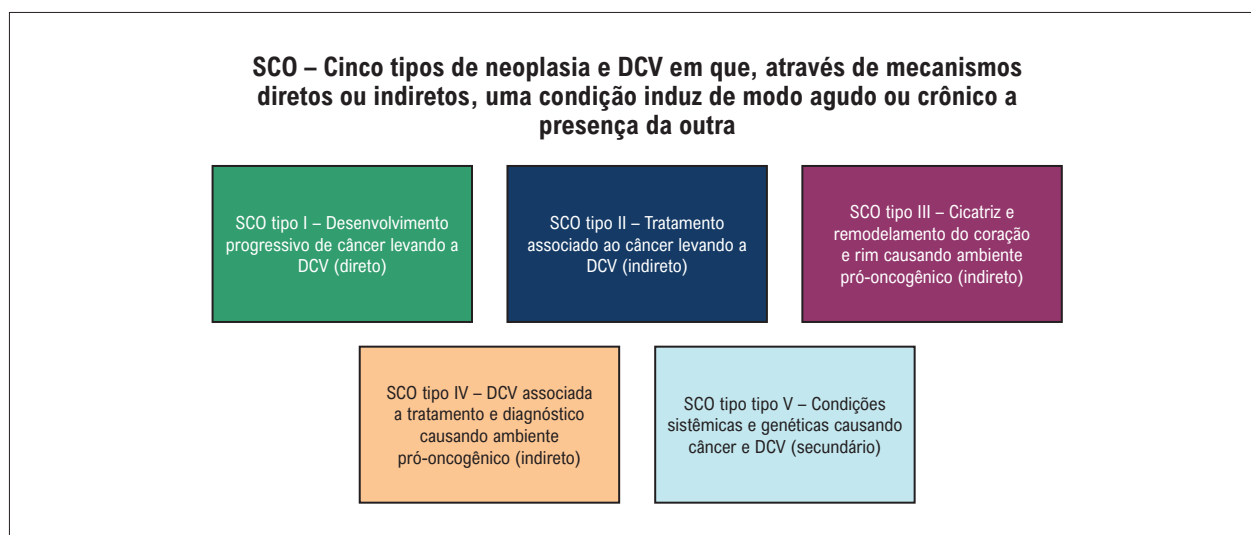


Figura 2 – Síndromes cardio-oncológicas. Os cinco tipos de síndromes cardio-oncológicas são classificados, divididos em diretos, indiretos ou secundários. Adaptado de De Boer RA referência 7. DCV: doença cardiovascular; SCO: síndrome cardio-oncológica.

favorável ao desenvolvimento tumoral. O tipo V aborda condições sistêmicas e genéticas que podem levar a DCV e câncer.

Síndrome cardio-oncológica tipo I - Efeito da presença do câncer no sistema cardiovascular

Pacientes com câncer têm maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos venosos e arteriais, sendo que o risco de tromboembolismo arterial varia de acordo com o tipo

de câncer.⁸ Particularmente os cânceres de pulmão, gástrico e pancreático demonstram oferecer um maior risco.⁷

A caquexia é um estado de perda de peso involuntária e é comumente observada em pacientes com câncer, sendo que a caquexia tem impacto no coração. A caquexia associada ao câncer é caracterizada pela secreção de mediadores inflamatórios e fatores hormonais de tumores e seu microambiente. Os transtornos alimentares têm múltiplas consequências como complicações cardiovasculares

potencialmente fatais caracterizadas por alterações hemodinâmicas e estruturais, cardiomiopatia e morte prematura.⁹

Síndrome cardio-oncológica tipo II - Tratamentos antineoplásicos causam doença cardiovascular aguda ou crônica

As terapias modernas contra o câncer podem levar à disfunção estrutural e funcional cardiovascular sendo que a cardiotoxicidade é um dos efeitos colaterais mais preocupantes da quimioterapia.¹⁰

Várias classes de agentes quimioterápicos comumente usados têm disfunção miocárdica e IC como consequências importantes, mais notoriamente antraciclinas e antagonistas do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2.¹¹ Embora ambos os agentes possam causar disfunção miocárdica reversível, danos irreversíveis aos miócitos são classicamente relatados com antraciclinas e podem levar à IC anos após a administração do quimioterápico.⁷

As terapias modernas contra o câncer podem levar à disfunção estrutural e funcional cardiovascular sendo que a cardiotoxicidade é um dos efeitos colaterais mais preocupantes da quimioterapia.¹⁰

A radioterapia pode causar danos nas artérias epicárdicas e na microcirculação tanto a curto como a longo prazo, podendo causar regurgitação relacionada à retração valvar e estenose e induzir alterações fibróticas no pericárdio parietal.¹¹

Síndrome cardio-oncológica tipo III - A doença cardiovascular promove um ambiente pró-oncogênico

Dados epidemiológicos sugerem um risco aumentado de câncer em pacientes com DCV prevalente em comparação com indivíduos sem DCV. Em um estudo dinamarquês, todas as faixas etárias demonstraram maiores taxas de incidência de câncer após 1 ano do diagnóstico de infarto do miocárdio.¹² A associação de DCV com risco aumentado de câncer é ainda corroborada por um estudo prospectivo de longo prazo que avaliou as características clínicas e a prevalência de neoplasia maligna em pacientes com síndrome coronariana aguda durante um seguimento de 17 anos. A taxa de incidência foi de 17,8 casos por 1.000 pessoas-ano em pacientes com síndrome coronariana aguda, 3 vezes maior do que a observada na população geral. Aqueles que desenvolveram neoplasias após o diagnóstico de síndrome coronariana aguda demonstraram pior prognóstico.¹³

A fibrilação atrial também pode estar associada ao câncer. O RE-LY Study revelou que os tumores malignos foram a principal causa de morte não cardiovascular em pacientes com fibrilação atrial.^{14,15} Além disso, o Women's Health Study (WHS) mostrou que 10% dos pacientes que tiveram fibrilação atrial de início recente desenvolveram câncer subsequente.¹⁵ No entanto, a maioria das evidências deriva de análises retrospectivas com relações principalmente não causais. Além disso, os dados disponíveis tendem a mostrar associações positivas devido ao viés de publicação.⁷

Síndrome cardio-oncológica tipo IV - A associação entre os tratamentos e métodos diagnósticos de doença cardiovascular e câncer

Estudos têm sugerido a possibilidade de uma associação de radiação cumulativa para o diagnóstico cardiovascular com subsequente desenvolvimento de câncer.^{16,17} A prevalência de câncer atribuída à exposição à radiação devido ao diagnóstico cardiovascular tem sido extensivamente investigada e os dados existentes sugerem que crianças e adolescentes são mais propensos a desenvolver malignidades associadas à radiação do que indivíduos mais velhos.^{16,17} Consequentemente, tem havido uma discussão sobre o tipo ideal de modalidades de imagem que devem ser usadas para indicações específicas em pacientes jovens com foco na redução de estudos de imagem com exposição à radiação.⁷

Síndrome cardio-oncológica tipo V - Condições sistêmicas e genéticas

Pesquisas ao longo das décadas estabeleceram fatores de risco como tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade e sedentarismo, associados ao desenvolvimento de câncer e DCV. Esses fatores foram anteriormente interpretados como entidades discretas associadas a câncer ou DCV. Mais recentemente, no entanto, uma apreciação de um modelo de sobreposição veio à tona em relação aos fatores de risco comum a DCV e câncer.^{7,18,19}

Enquanto os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de DCV em pacientes com câncer já foram amplamente elucidados, as vias que conduzem ao aumento da prevalência de malignidades em pacientes com DCV não foram ainda completamente exploradas.²⁰ Existem vias moleculares comuns centrais como inflamação, predisposição genética, hematopoiese clonal para DCV e câncer, ou seja, inflamação e hematopoiese clonal de potencial ainda não determinado.⁷

Quimioterapia e risco de ICFEP

O uso de antraciclinas pode causar disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (estágio B de IC) e que pode evoluir para ICFEP. As antraciclinas estão associadas ao aumento da rigidez aórtica²¹ e à disfunção diastólica,²² sugerindo que a terapia com antraciclinas também pode aumentar o risco de ICFEP, já que a piora da função diastólica, que pode ser associada à ocorrência de ICFEP, é um sinal precoce de cardiotoxicidade.^{23,24}

Em vários estudos de coorte, mudanças significativas nas medidas ecocardiográficas da função diastólica foram observadas com a terapia moderna do câncer de mama, particularmente naquelas tratadas com terapia com antraciclina.^{25,26} Quase metade dos pacientes tratados com antraciclina desenvolve IC. Embora as antraciclinas epirrubina e doxorubicina sejam drogas antineoplásicas eficazes usadas no tratamento de inúmeras doenças malignas, seu uso é restrito por efeitos colaterais graves, sendo o principal a cardiotoxicidade crônica seguida de IC.²⁷ O risco de cardiotoxicidade está relacionado com a dose e é promovido por vários fatores de risco.²⁸

A fisiopatologia é complexa, mas um mecanismo central é o estresse oxidativo.²⁹ O dano cardiotoxígeno aparece nas membranas celulares, mitocôndrias e DNA, afetando tanto o metabolismo energético quanto o manuseio de íons.^{30,31}

Estudo mostrou que o desenvolvimento de disfunção diastólica foi observado em mais de 50% dos pacientes tratados com quimioterapia com antraciclinas no primeiro ano de tratamento.²⁵ Usando dados do SEER-Medicare, sobreviventes de câncer de mama com 66 anos de idade ou mais apresentaram risco aumentado de IC em comparação com controles sem câncer.³² Embora a pesquisa dê resultados, o uso do conjunto de dados baseado em declarações é incapaz de distinguir entre ICFEP e ICER; as mulheres mais velhas correm maior risco para ambos. Mais pesquisas são necessárias para entender melhor o impacto clínico dessas alterações na função vascular e diastólica; no entanto, devemos estar cientes de que a cardiotoxicidade após a terapia com antraciclinas pode se apresentar como ICFEP.⁶

Radioterapia e risco de ICFEP

A cirurgia conservadora da mama associada à radioterapia surgiu como a abordagem padrão para o tratamento do câncer de mama localizado e, na doença mais avançada, a radioterapia melhora o controle local e também a sobrevida.^{33,34} As altas doses de radiação torácica usadas no tratamento dos tumores torácicos e técnicas de radioterapia de câncer de mama mais antigas levam ao aumento do risco de desenvolver doença cardíaca.^{35,36} Com o avanço no planejamento da radioterapia, incluindo o uso do planejamento de radioterapia assistida por tomografia computadorizada, podemos ter uma redução substancial da exposição à radiação cardíaca durante a radioterapia contemporânea do câncer de mama. No entanto, mesmo níveis baixos de radiação cardíaca durante a radioterapia do câncer de mama aumentam o risco de eventos coronarianos.³⁷ Os cardiomiócitos são em grande parte resistentes à radiação. No entanto, a radiação induz dano endotelial microvascular coronariano e inflamação levando à rarefação microvascular, inflamação miocárdica, estresse oxidativo e fibrose, que favorecem o desenvolvimento de ICFEP.^{38,39}

A grande perda de cardiomiócitos devido ao infarto do miocárdio ou outros fatores é o insulto etiológico primário na ICER. Por outro lado, o desenvolvimento de inflamação endotelial microvascular devido à presença de comorbidades com efeitos miocárdicos subsequentes semelhantes pode contribuir para a disfunção miocárdica, sendo considerado então um fator chave na fisiopatologia da ICFEP.⁴⁰ A exposição à radiação cardíaca, que funciona como uma comorbidade, durante a radioterapia para o tratamento do câncer de mama pode aumentar o risco de IC, em particular a ICFEP.^{40,41}

Estudos têm documentado novos defeitos de perfusão cardíaca (sem infarto do miocárdio provisório) após radioterapia de câncer de mama consistente com rarefação microvascular.⁴² Acredita-se que a inflamação endotelial microvascular coronariana causada por comorbidade desempenhe um papel fundamental na fisiopatologia da ICFEP. A inflamação endotelial microvascular leva à disfunção e rarefação microvascular com redução da reserva de fluxo

coronariano e inflamação e à fibrose miocárdica, bem como ao estresse oxidativo, o que pode prejudicar a sinalização do óxido nítrico-guanosina monofosfato cíclico e potencializar a hipertrofia dos cardiomiócitos e a rigidez diastólica da miofibrila.⁴⁰

Estudo³⁵ mostrou que em mulheres idosas com câncer de mama tratadas com radioterapia as chances de IC após radioterapia aumentaram com maior dose média de radiação cardíaca. A forma predominante de IC foi ICFEP ou IC com fração de ejeção “intermediária” (40% a 49%) e as chances de qualquer IC e de ICFEP aumentaram com a dose média de radiação cardíaca, mesmo após ajuste para outros fatores de risco conhecidos e o estágio do câncer. O tempo médio do início da IC após a radioterapia foi de 5,8 anos. Uma minoria de mulheres desenvolveu eventos isquêmicos entre a radioterapia e o diagnóstico de IC, sugerindo que o infarto do miocárdio por doença coronariana epicárdica não foi o mediador predominante da IC incidente. O efeito da dose média de radiação cardíaca na incidência de IC ainda era aparente nas análises de sensibilidade abordando o potencial de vies de vigilância associado ao estágio mais alto do câncer.³⁵

Em mulheres com idade maior que 40 anos, os riscos ao longo da vida de câncer de mama (12%) e IC (20%) são significativos.⁴³ A radioterapia adjuvante reduz a recorrência do câncer de mama e a mortalidade em alguns subgrupos de câncer de mama, porém a excelente sobrevida após o tratamento para o câncer de mama exige atenção quanto às questões de sobrevida, incluindo as complicações cardiovasculares da radioterapia,⁴⁴ sendo que o risco de cardiotoxicidade com radioterapia torácica de alta dose está bem documentado.^{38,39}

Portanto, em mulheres mais velhas submetidas à radioterapia do câncer de mama, o risco relativo de ICFEP aumenta proporcionalmente à radiação, inicia-se alguns anos após a radioterapia e não é mediado apenas por eventos coronarianos. Esses dados sugerem que a dose de irradiação e os fatores de risco para IC devem ser considerados nas decisões sobre a radioterapia do câncer de mama e ressaltam a importância de técnicas para reduzir a dose de radiação cardíaca. Além disso, existe um suporte adicional para a importância do comprometimento microvascular coronariano na fisiopatologia da ICFEP.³⁵

O papel da inflamação no desenvolvimento de câncer em pacientes com insuficiência cardíaca

O câncer e as DCV são atualmente as principais causas de morte em todo o mundo, o que pode sugerir que essas doenças têm mecanismos patogênicos que são comuns às duas situações. Estudos demonstraram que pacientes com câncer desenvolvem doença cardíaca não apenas como consequência da cardiotoxicidade induzida por quimioterapias, mas também porque as células tumorais liberam fatores que afetam vários órgãos à distância, incluindo o coração.⁴⁵ Moléculas pró-inflamatórias derivadas do câncer causam atrofia de cardiomiócitos e remodelação tecidual, que pode degenerar em caquexia e IC.⁴⁶

A relação causal entre IC e câncer tem sido uma questão importante de investigação na atualidade, apresentando

resultados controversos em estudos epidemiológicos e clínicos. Um risco elevado da incidência de câncer foi mostrado em alguns estudos,⁴⁷ reforçando a hipótese de que a IC pode predispor ao câncer e que um mecanismo inflamatório de baixo grau pode mediar ambas as condições.⁴⁶⁻⁴⁸

Extensas evidências mostraram que a IC está associada a um estado inflamatório crônico e à ativação da resposta imune. A inflamação surge localmente como consequência da lesão na ICFeR e sistemicamente como consequência de várias comorbidades na ICFEP.⁴⁶

Na ICFEP, a inflamação impulsiona o desenvolvimento da IC através de uma sequência de eventos complexa.⁴⁰ Comorbidades induzem um estado pró-inflamatório sistêmico. A doença do miocárdio começa então com uma disfunção endotelial coronariana e expressão de moléculas de adesão celular vascular e selectinas, o que causa uma infiltração de leucócitos. As células endoteliais começam a produzir espécies reativas de oxigênio que, por sua vez, desencadeiam uma cascata de eventos com regulação negativa da produção de óxido nítrico, diminuição dos níveis de monofosfato cíclico de guanosina estimulado por óxido nítrico e diminuição da atividade da proteína quinase G.⁴⁶

Essa sequência de eventos culmina na hipofosforilação da titina dependente de proteína quinase G, sendo que a titina é responsável pela rigidez do cardiomiócito, dependendo do seu estado de fosforilação. Cardiomiócitos rígidos, em associação com fibrose intersticial e rarefação capilar, contribuem para a perda do relaxamento diastólico que é uma característica da ICFEP.⁴⁹ Assim, o estresse oxidativo e a inflamação podem ser considerados a consequência ou a causa da IC, gerando uma condição sistêmica crônica com desfecho clínico adverso. Embora seja uma inflamação sistêmica crônica e de baixo grau, ela é muitas vezes clinicamente silenciosa, sendo que suas consequências também podem aumentar o risco de diferentes tipos de câncer. De acordo com essas observações, polimorfismos genéticos em genes que codificam interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 anti-inflamatória, mostraram predispor os indivíduos com ICFEP ao câncer.⁵⁰

Vários estudos epidemiológicos e clínicos relataram que pacientes com IC têm maior risco de desenvolver câncer e uma inflamação sistêmica crônica de baixo grau foi proposta como o principal processo fisiopatológico que liga a IC e a carcinogênese.⁴⁶ Ainda existem questões pendentes que cardiologistas e oncologistas precisam responder por meio de ações cooperativas. A principal delas é se as variantes da IC, incluindo a maioria dos casos de ICFEP, são propensas a desenvolver câncer.

Fatores de risco associados a ICFEP e câncer de mama

Os avanços no tratamento do câncer levaram a um aumento da sobrevida, que é compensado pelo aumento do risco de comorbidades de longo prazo, incluindo IC.⁵¹ A maioria dos estudos realizados em cardio-oncologia tem se concentrado predominantemente na ICFeR devido principalmente a associações bem reconhecidas entre o tratamento do câncer e o declínio da FEVE.^{52,53} Um tema pouco estudado é o desenvolvimento de ICFEP em sobreviventes do câncer de mama, apesar de a ICFEP ser mais comum do que a ICFeR

em mulheres mais velhas e câncer de mama e ICFEP compartilham múltiplos fatores de risco, por exemplo, obesidade e hipertensão.⁵⁴

Atualmente, não está claro até que ponto as diferenças nos fatores de risco para os subtipos de IC são verdadeiras para os sobreviventes do câncer de mama nos quais o tratamento do câncer pode alterar as vias causais dos fatores de risco tradicionais.³⁵ Por exemplo, índice de massa corporal elevado e aumento da adiposidade central estão associados ao declínio da FEVE em sobreviventes de câncer,⁵⁵ apesar de não haver relação entre obesidade e FEVE na população geral.⁵⁶ Existem poucos dados sobre a incidência de ICFEP e os fatores de risco associados à ICFEP em sobreviventes de câncer de mama.⁵³

Estudo⁵³ avaliou a incidência de ICFEP e ICFeR em pacientes sobreviventes de câncer de mama na menopausa e associações com fatores de risco. Os resultados demonstram uma taxa relativamente maior de hospitalizações por ICFEP em relação à ICFeR. O estudo também demonstrou que fatores antropométricos, história prévia de distúrbios cardiometabólicos e tabagismo foram associados a um risco elevado de ICFEP e, em geral, as mesmas características foram sugestivas de risco elevado de ICFeR, indicando que os sobreviventes de câncer de mama são afetados por fatores de risco convencionais para subtipos de IC.⁵³

Na literatura até o momento, pouca atenção tem sido dada à ICFEP em sobreviventes de câncer de mama,⁵⁴ potencialmente devido ao diagnóstico de IC ser amplamente baseado em medidas de FEVE que podem perder os casos de ICFEP, e sintomas associados de ICFEP, como falta de ar, podem ser atribuídos a efeitos colaterais da quimioterapia/radioterapia ou descondicionamento em vez de ICFEP. Na maioria dos ensaios clínicos de câncer de mama e cardioproteção o foco do monitoramento durante o tratamento baseou-se na FEVE, em vez de uma visão mais holística da função cardíaca que incorpora parâmetros diastólicos além da função sistólica.⁵⁷

Do mesmo modo do que foi observado em estudos populacionais,⁵⁴ o estudo observou uma maior incidência de ICFEP nessa população idosa de sobreviventes de câncer de mama. Apesar de um risco maior de ICFEP em mulheres idosas, o fenótipo ICFEP continua sendo um componente pouco estudado após o câncer de mama. No entanto, a ICFEP contribui para uma proporção igual de hospitalizações como ICFeR e um risco igualmente aumentado de mortalidade a longo prazo após o diagnóstico.⁵⁸ Os fatores de risco para IC foram muito semelhantes ao da população geral, com exceção de infarto do miocárdio prévio para ICFEP. Notavelmente, tanto a circunferência da cintura quanto o tabagismo representam fatores potencialmente modificáveis.⁵³

Biomarcadores na predição e diagnóstico da ICFEP em pacientes com câncer

As terapias usadas no tratamento do câncer, principalmente antraciclínicos e trastuzumabe, podem causar danos ao coração. A maioria dos estudos tem focado na disfunção assintomática do ventrículo esquerdo causada por esses agentes e na ICFeR. No entanto, apesar de pouco reconhecido,

esses tratamentos podem causar danos cardíacos, vasculares e metabólicos que podem evoluir com ICFEP. Essa pode ocorrer como manifestação inicial e depois evoluir para ICFEP ou mesmo ser a única manifestação, durante o tratamento ou meses após o tratamento, em sobreviventes de câncer.⁵⁹ Além disso, devido à presença de comorbidades e ao efeito direto do próprio câncer, esses pacientes têm risco basal aumentado de desenvolver ICFEP (Figura 3).⁵⁹

Biomarcadores são substâncias secretadas na circulação ou na urina que nos dão informações precoces sobre diagnóstico e prognóstico em uma determinada condição. Nessa seção, vamos abordar os principais biomarcadores envolvidos na predição de ICFEP e de seu prognóstico, incluindo os biomarcadores cardíacos clássicos – troponinas e peptídeos natriuréticos – e biomarcadores sistêmicos, não cardíacos, relacionados tanto ao câncer quanto ao aparelho cardiovascular. Esses biomarcadores tem sido bastante estudados na predição da disfunção sistólica e ICFEP, mas estão relacionados também ao desenvolvimento de ICFEP.

Biomarcadores cardíacos no câncer

Os biomarcadores cardíacos podem ser usados de diversas formas no manuseio do paciente com câncer: 1) antes do início do tratamento do câncer, como preditores de complicações cardíacas durante o tratamento; 2) no monitoramento durante o tratamento do câncer, para detectar precocemente a cardiotoxicidade; e 3) em pacientes sobreviventes do câncer, para monitorar a cardiotoxicidade em longo prazo.

Troponinas cardíacas

As troponinas cardíacas T e I são os marcadores padrão-ouro de infarto agudo do miocárdio. No entanto, as troponinas cardíacas, principalmente as de alta sensibilidade, podem estar elevadas em situações não relacionadas a outras agressões miocárdicas que não a isquemia, por exemplo, na injúria miocárdica. Elas são o principal marcador usado para detectar cardiotoxicidade na cardio-oncologia.⁵⁹⁻⁶¹ Podem detectar alterações miocárdicas subclínicas precoces, que podem orientar na prevenção da disfunção sistólica irreversível.^{60,61} Além disso, podem prever o risco de cardiotoxicidade antes do tratamento para câncer ser iniciado. A presença de comorbidades cardiovasculares, alterações sistêmicas como a inflamação e estresse oxidativo, e os efeitos do próprio câncer sobre o coração, podem provocar elevações de biomarcadores cardíacos, indicando maior risco de toxicidade.⁶² Em um estudo com 452 pacientes portadoras de câncer de mama, virgens de tratamento, a dosagem basal de troponinas T e I foi preditora de risco aumentado para desenvolver disfunção miocárdica com o tratamento com trastuzumab.⁶³ No entanto, não há estudos específicos para a predição de ICFEP.

Peptídeos natriuréticos

Peptídeos natriuréticos podem estar aumentados em pacientes com câncer sob tratamento.^{60,61,64} Em um estudo em 40 mulheres com câncer (37 com câncer de mama, 2 com linfoma e 1 com sarcoma) tratadas com doxorubicina, o BNP alterou-se precocemente nas pacientes que desenvolveram disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, sendo que nenhuma

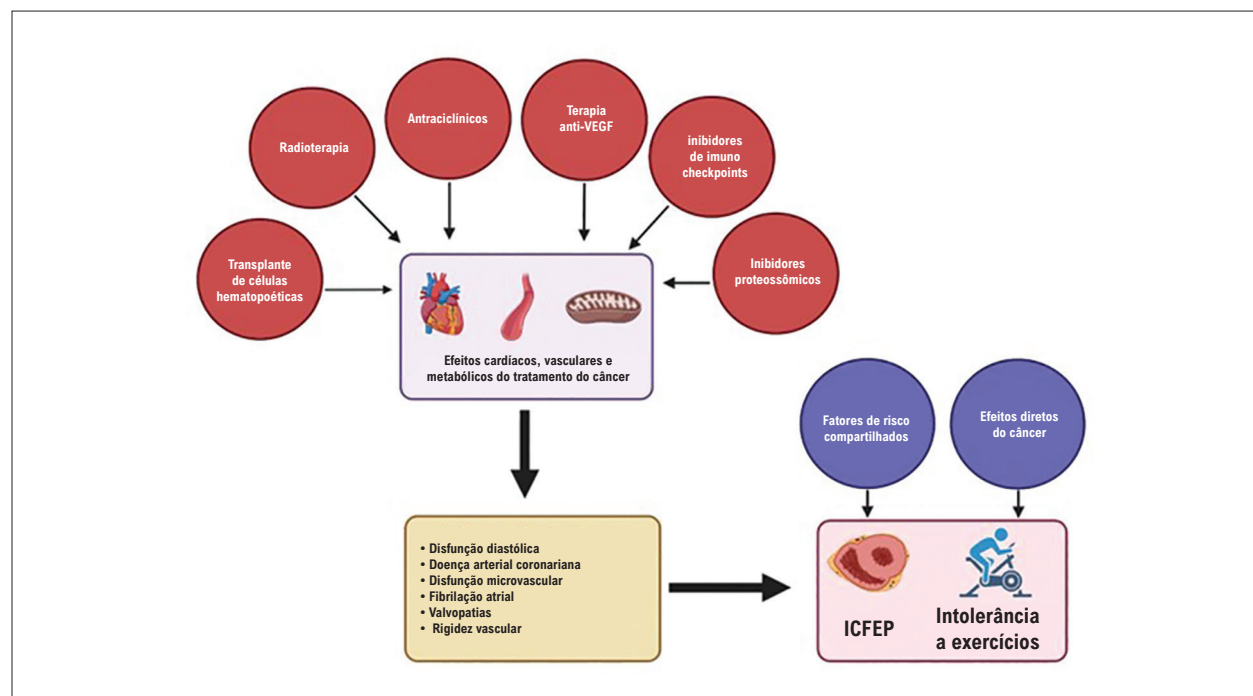


Figura 3 – Mecanismos envolvidos no desenvolvimento da ICFEP em pacientes com câncer. A ICFEP pode ser causada pelo tratamento quimioterápico ou radioterápico levando a alterações diastólicas, podendo estar associadas a doença arterial coronariana e fibrilação atrial. Além disso, o paciente pode ter ICFEP antes mesmo do início do tratamento, devido a comorbidades comuns ao câncer e à ICFEP e também por ação direta do próprio câncer sobre o miocárdio. ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

desenvolveu IC clínica.⁶⁴ Interessante observar que os parâmetros de função diastólica do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma também se alteraram precocemente, porém o BNP foi o único marcador que se correlacionou com a dose cumulativa de doxorubicina. Embora os valores de peptídeos natriuréticos possam se elevar com o tratamento do câncer, é descrito que as próprias células cancerosas podem secretar BNP.⁶⁵ Níveis basais de peptídeos natriuréticos, antes do início do tratamento do câncer, estão associados à progressão e à gravidade do câncer. Em um estudo de Pavo et al., com 555 pacientes com diagnóstico primário de câncer e sem tratamento prévio, NT-proBNP, assim como outros marcadores (troponinas, proteína C-reativa, copeptina, IL-6, entre outros), elevaram-se de acordo com o estadiamento do tumor e foram preditores de mortalidade.⁶⁶

Biomarcadores oncológicos e marcadores inflamatórios

Vários biomarcadores associados ao câncer são utilizados como marcadores diagnóstico e prognóstico nessa doença. Muitos deles associam-se à gravidade cardiovascular, por exemplo, a classe funcional da New York Heart Association, e a desfechos de mortalidade cardiovascular.⁶⁰ Além disso, correlacionam-se com níveis de peptídeos natriuréticos. Entre os marcadores oncológicos e marcadores inflamatórios, podemos citar o CA125, CEA, galectina-3, GDF-15, PIGF, CHIP, IL-1, IL-6 e IL-8, proteína C-reativa, TNF- α , ST2 e mieloperoxidase.⁶⁰

A Figura 4 mostra a relação bidirecional entre câncer e coração, com biomarcadores cardíacos predizendo complicações cardíacas do câncer e biomarcadores inflamatórios e relacionados ao câncer prognosticando o próprio câncer e complicações cardíacas.

Perspectivas de biomarcadores na ICFep

A maioria dos estudos até o momento tem avaliado o papel dos biomarcadores para prever disfunção sistólica

do ventrículo esquerdo ou desfechos de mortalidade. Não há estudos específicos na predição de ICFep. No entanto, estudos em andamento podem vir a identificar marcadores úteis nessa relação bidirecional entre DCV e câncer, incluindo ICFep basal ou adquirida após tratamento do câncer.

Um estudo recente identificou um biomarcador de colágeno do tipo XXVIII que pode futuramente ter algum papel. O colágeno XXVIII foi recentemente descrito e situa-se na interface entre a membrana basal e a matriz intersticial, podendo estar envolvido no reparo tecidual.⁶⁷ Reese-Petersen et al. desenvolveram uma técnica de ELISA que consegue detectar o fragmento C-terminal do colágeno XXVIII, chamado de PRO-C28. Eles observaram que esse biomarcador está elevado na ICFep e em pacientes com vários tipos de câncer em comparação a indivíduos saudáveis.⁶⁷ Essa elevação foi mais significativa no câncer de pulmão, onde a área sob a curva foi de 98% para diferenciar indivíduos com câncer de indivíduos saudáveis. Além disso, o PRO-C28 se correlacionou com os níveis de NT-proBNP. Estudos futuros devem estabelecer a utilidade desse novo marcador na predição de ICFep em pacientes com câncer e seu papel prognóstico.

Papel dos biomarcadores no diagnóstico da ICFep no paciente com câncer

O diagnóstico da ICFep no paciente com câncer é feito da mesma forma que no paciente sem câncer, embora não haja validação em estudos específicos nessa população. De um modo geral, caracteriza-se ICFep em pacientes com sinais e sintomas de IC, alterações estruturais cardíacas na presença de fração de ejeção $\geq 50\%$ e elevação de peptídeos natriuréticos.⁶⁸ Dois escores de risco podem ser usados no diagnóstico da ICFep – o escore H2FPEF e o escore HFA-PEFF (da Sociedade Europeia de Cardiologia). O escore HFA-PEFF utiliza peptídeos natriuréticos no seu fluxograma.⁶⁸ Os passos detalhados para o diagnóstico da ICFep estão além do escopo dessa revisão, mas podem ser encontradas na Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca.⁶⁸

Inibidores imunológicos e ICFep

Os inibidores de checkpoint imunológico (ICI) representam um tratamento inovador para um grande número de tipos de câncer. Os ICIs são prescritos para tumores primários e para metástases bem como terapia adjuvante e neoadjuvante. Os ICIs tornam-se tóxicos porque levam a processos autoimunes que afetam todos os órgãos. Em relação ao coração, notou-se que está levando à IC aguda com FEVE preservada ou reduzida e até mesmo à morte por diversos mecanismos, como: miocardite, pericardite, arritmia e cardiomiopatia de takotsubo.⁶⁹

Portanto, há uma necessidade de métodos aprimorados para detecção e estratificação de risco de cardiopatias associadas ao uso de ICIs e entre elas a miocardite. O estudo de Awadalla et al.⁷⁰ em pacientes em uso de ICIs mostrou que nos pacientes que desenvolveram miocardite o ECG alterado foi observado em 89% dos pacientes, a elevação do NT-proBNP em 66% e somente 49% dos pacientes tinham a FEVE menor que 50%.⁷⁰

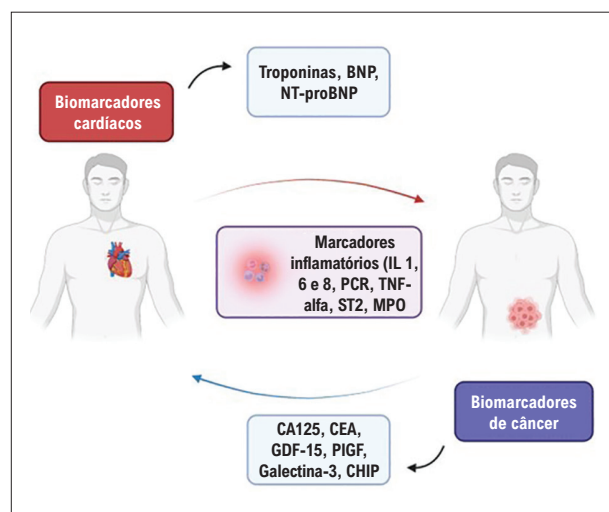


Figura 4 – Relação bidirecional entre o coração e câncer. Biomarcadores cardíacos avaliam o impacto do câncer e seus tratamentos no coração e biomarcadores de câncer e inflamatórios, que são também preditores da gravidade cardiovascular no câncer.

O estudo mostrou que entre os pacientes com miocardite devido ao uso de ICI, o strain longitudinal global, que é um marcador sensível de cardiotoxicidade entre os pacientes que recebem quimioterapia padrão, é menor entre os pacientes que apresentam a FEVE preservada e reduzida. No seguimento desses pacientes, a diminuição do strain longitudinal global está fortemente associada a eventos cardíacos adversos maiores na miocardite devido ao uso de ICI e, mais importante, entre aqueles com FEVE preservada.⁷⁰ Assim, para identificar o envolvimento miocárdio e estabelecer o risco de ICFep, o strain longitudinal global é útil na monitorização de pacientes com câncer que recebem terapia com ICIs.

Imagem na ICFep associada ao câncer

A detecção da ICFep associada ao câncer está relacionada às síndromes cardio-oncológicas do tipo I, II e V de De Boer et al.,⁷ (Figura 2) anteriormente citadas nesse artigo e o diagnóstico por imagem desse fenótipo de IC tem no ecocardiograma transtorácico compreensivo a sua mais utilizada ferramenta, fornecendo informações sobre 3 fenômenos básicos que devem ser detectados:

1 - Presença de função sistólica global normal ou muito discretamente diminuída;

2 - Remodelamento atrioventricular, incluindo dilatação atrial esquerda e das câmaras direitas, mas não incluindo dilatação ventricular esquerda;

3 - Disfunção diastólica determinando sobrecarga à circulação pulmonar.

Nesse contexto, segundo a mais recente Diretriz de Cardio-oncologia da Sociedade Europeia de Cardiologia,⁷¹ os respectivos índices ultrassonográficos sugeridos são:

1 - FEVE estimada por método tri ou bidimensional;

2 - Dimensões, volumes das câmaras e massa cardíaca corrigidos pela superfície corporal;

3 - Velocidades E e A de influxo diastólico no ventrículo esquerdo, velocidades e' e a' de deslocamento diastólico do miocárdio, a razão E/e' de estimativa da pressão diastólica no ventrículo esquerdo, a taxa de deformação do miocárdio (*strain* longitudinal global) e a estimativa da pressão pulmonar, traduzindo a repercussão das pressões nas câmaras esquerdas na circulação pulmonar (Figura 5).

Outros parâmetros relativos à função ventricular direita, valvas cardíacas e pericárdio também são sugeridos para o exame basal pré-terapia para a neoplasia específica e seu seguimento.

Na avaliação pré-terapia oncológica, os índices FEVE⁷² e *strain* global longitudinal são os principais balizadores basais e também para seguimento de cardiotoxicidade aos oncoterápicos e, principalmente, em pacientes que já apresentam o diagnóstico de ICFep, o *strain* global longitudinal é um preditor mais sensível do que a fração de ejeção. Em pacientes de uma série de casos de 2.234 pacientes em pré-terapia com antracíclicos, destacaram-se como preditores independentes de eventos cardíacos maiores, além do *strain* global longitudinal, também o volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado

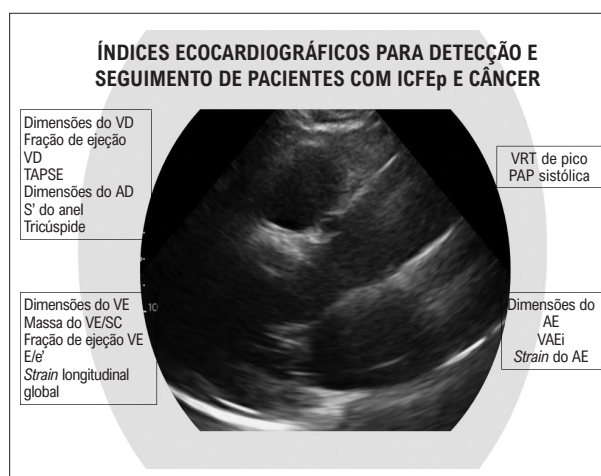


Figura 5 – Índices ecocardiográficos para detecção e seguimento de pacientes com ICFep e câncer. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; E/e': razão entre a velocidade de enchimento precoce do VE e o deslocamento diastólico precoce do anel mitral; PAP: pressão pulmonar sistólica; S': velocidade sistólica pela técnica de Doppler tissular; SC: superfície corporal; strain: percentual de deformação miocárdica; TAPSE: deslocamento diastólico do anel da valva tricúspide; VAEi: volume atrial esquerdo indexado pela superfície corporal; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VTR: velocidade de regurgitação tricúspide.

pela superfície corporal (VDFVE/SC). Quando comparadas, as médias de *strain* global longitudinal dos pacientes que apresentaram o evento foram menores ($-17,8\% \pm 2,5\%$ versus $-16\% \pm 2,5\%$; $p = 0,0015$) e as médias de VDFVE/SC foram maiores em pacientes que desenvolveram eventos ($53 \pm 12 \text{ ml/m}^3$ versus $61 \pm 5 \text{ ml/m}^3$; $p = 0,02$). O interessante nesse estudo foi a não significância da FEVE como preditor de risco nesse tipo de população com função sistólica preservada ($54\% \pm 3\%$ versus $53\% \pm 3\%$; $p = 0,27$).⁷³ Portanto, sob o ponto de vista de prevenção de risco, a determinação de *strain* global longitudinal inicial com o uso da técnica *speckle tracking* está bem embasada e é recomendada, particularmente em pacientes com moderado ou alto risco de desenvolvimento de toxicidade.⁷⁴

A disfunção diastólica no exame pré-tratamento oncoterápico pode estar associada a um maior risco de disfunção sistólica. Upshaw et al. detectaram, em uma população de participantes submetidos a tratamento para câncer de mama, que a disfunção diastólica se associou a diminuição subsequente na FEVE (2,1%; intervalo de confiança de 95%: 3,1 a 1,2; $p < 0,001$) e piora no *strain* longitudinal (0,6%; intervalo de confiança de 95%: 0,1 a 1,1; $p = 0,013$) ao longo do tempo. Alterações em E/e' não foram contundentes.²²

Sob o ponto de vista contemporâneo, o último consenso sobre cardio-oncologia que foi publicado esse ano recomenda em classe I de indicação: a) o ecocardiograma como modalidade de primeira linha para avaliação de função em pacientes com câncer; b) o ecocardiograma tridimensional como modalidade ecocardiográfica preferida para medir; c) *strain* global longitudinal, se disponível, em todos os pacientes com câncer; d) o ecocardiograma compreensivo em todos os pacientes com câncer de alto

risco e muito alto risco de toxicidade cardiovascular antes de iniciar o tratamento antineoplásico.

Outros exames de imagem também podem ser úteis no binômio ICFep e câncer. A tomografia computadorizada de tórax ou a ressonância magnética cardíaca podem elucidar imagens de pacientes com janelas acústicas difíceis, identificar doença isquêmica subclínica e massas intracardíacas. Exames funcionais provocadores de isquemia são importantes também no paciente com ICFep e elevada probabilidade pré-teste para doença aterosclerótica importante, especialmente em pacientes com necessidade de tratamento com fármacos com toxicidade vascular como as fluoropirimidinas, inibidores do fator de crescimento endotelial vascular, inibidores da tirosinquinase, entre outros.⁷⁵

Conclusão

A síndrome de ICFep e o câncer têm elevada prevalência, com tendência a crescimento, compartilham faixa etária, fatores de risco e também o fenômeno fisiopatológico, no qual a inflamação tem papel preponderante. Os biomarcadores, sobretudo os peptídeos natriuréticos e a imagem ultrassonográfica são ferramentas fundamentais na detecção diagnóstica e no seguimento. É importante destacar que estamos acompanhando uma enorme evolução nos tratamentos, tanto para a ICFep, quanto para as doenças neoplásicas, mas verificamos nessa revisão muitas lacunas

no conhecimento envolvendo populações que têm a sobreposição das duas condições clínicas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jorge AJL, Villacorta H, Danzmann LC, Mesquita ET.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Upadhyay B, Kitzman DW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: New Approaches to Diagnosis and Management. *Clin Cardiol*. 2020;43(2):145-55. doi: 10.1002/clc.23321.
2. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Rede Intergerencial de Informações para a Saúde. Dados de Taxa de Mortalidade Específica (TME) - DATASUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ldb2009/c10.def>.
4. Meijers WC, De Boer RA. Common Risk Factors for Heart Failure and Cancer. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):844-53. doi: 10.1093/cvr/cvz035.
5. 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. doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9.
6. Upshaw JN. Cardio-Oncology: Protecting the Heart from Curative Breast Cancer Treatment. *Gland Surg*. 2018;7(4):350-65. doi: 10.21037/gs.2017.11.09.
7. De Boer RA, Aboumsallem JP, Bracun V, Leedy D, Cheng R, Patel S, et al. A New Classification of Cardio-Oncology Syndromes. *Cardiooncology*. 2021;7(1):24. doi: 10.1186/s40959-021-00110-1.
8. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients with Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-38. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047.
9. Sardar MR, Greway A, DeAngelis M, Tysko EO, Lehmann S, Wohlstetter M, et al. Cardiovascular Impact of Eating Disorders in Adults: A Single Center Experience and Literature Review. *Heart Views*. 2015;16(3):88-92. doi: 10.4103/1995-705X.164463.
10. Bracun V, Aboumsallem JP, van der Meer P, De Boer RA. Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(7):67. doi: 10.1007/s11912-020-00930-x.
11. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2552-65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095.
12. Malmberg M, Christiansen CB, Schmiegelow MD, Torp-Pedersen C, Gislason G, Schou M. Incidence of New Onset Cancer in Patients with a Myocardial Infarction - A Nationwide Cohort Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):198. doi: 10.1186/s12872-018-0932-z.
13. Berton G, Cordiano R, Cavuto F, Bagato F, Segafredo B, Pasquinucci M. Neoplastic Disease after Acute Coronary Syndrome: Incidence, Duration, and Features: The ABC-4* Study on Heart Disease. *J Cardiovasc Med*. 2018;19(10):546-53. doi: 10.2459/JCM.0000000000000701.
14. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, et al. Causes of Death and Influencing Factors in Patients with Atrial Fibrillation: A Competing-Risk Analysis from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy Study. *Circulation*. 2013;128(20):2192-201. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
15. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, Cook NR, Lee IM, Buring JE, et al. Risk of Malignant Cancer Among Women with New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):389-96. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0280.
16. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation Exposure from CT Scans in Childhood and Subsequent Risk of Leukaemia and Brain Tumours: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*. 2012;380(9840):499-505. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.

17. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer Risk in 680,000 People Exposed to Computed Tomography Scans in Childhood or Adolescence: Data Linkage Study of 11 Million Australians. *BMJ*. 2013;346:f2360. doi: 10.1136/bmj.f2360.
18. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: A Multifunctional Molecule Regulating Chronic Inflammation and Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2302-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.144824.
19. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
20. Genard G, Lucas S, Michiels C. Reprogramming of Tumor-Associated Macrophages with Anticancer Therapies: Radiotherapy versus Chemo- and Immunotherapies. *Front Immunol*. 2017;8:828. doi: 10.3389/fimmu.2017.00828.
21. Chaosuwanakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J, et al. Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):166-72. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8527.
22. Upshaw JN, Finkelmann B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function with Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):198-210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018.
23. Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Aichhorn G, Grillenberger A, Wiesinger G, et al. Early Detection of Doxorubicin and Daunorubicin Cardiotoxicity by Echocardiography: Diastolic versus Systolic Parameters. *Eur J Pediatr*. 1995;154(3):201-4. doi: 10.1007/BF01954271.
24. Nagy AC, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Cardiotoxicity of Anthracycline in Young Breast Cancer Female Patients: The Possibility of Detection of Early Cardiotoxicity by TDI. *Neoplasma*. 2006;53(6):511-7.
25. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016;27(1):6-13. doi: 10.1097/EDE.0000000000000394.
26. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, Rouzier R, Broglio KR, Hortobagyi GN, et al. Overall Survival and Cause-Specific Mortality of Patients with Stage T1a,bN0M0 Breast Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4952-60. doi: 10.1200/JCO.2006.08.0499.
27. Appel JM, Nielsen D, Zerahn B, Jensen BV, Skagen K. Anthracycline-Induced Chronic Cardiotoxicity and Heart Failure. *Acta Oncol*. 2007;46(5):576-80. doi: 10.1080/02841860601156165.
28. von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-7. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710.
29. Xu MF, Tang PL, Qian ZM, Ashraf M. Effects by Doxorubicin on the Myocardium are Mediated by Oxygen free Radicals. *Life Sci*. 2001;68(8):889-901. doi: 10.1016/S0024-3205(00)00990-5.
30. Zhou S, Starkov A, Froberg MK, Leino RL, Wallace KB. Cumulative and Irreversible Cardiac Mitochondrial Dysfunction Induced by Doxorubicin. *Cancer Res*. 2001;61(2):771-7.
31. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, Schlattner U. New Insights Into Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: The Critical Role of Cellular Energetics. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41(3):389-405. doi: 10.1016/j.jmcc.2006.06.009.
32. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
33. Brown LC, Mutter RW, Halyard MY. Benefits, Risks, and Safety of External Beam Radiation Therapy for Breast Cancer. *Int J Womens Health*. 2015;7:449-58. doi: 10.2147/IJWH.S55552.
34. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of Radiotherapy and of Differences in the Extent of Surgery for Early Breast Cancer on Local Recurrence and 15-year Survival: An Overview of the Randomised Trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
35. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR, et al. Risk of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Older Women after Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer. *Circulation*. 2017;135(15):1388-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434.
36. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jaggi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(4):845-53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2292.
37. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
38. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS. Understanding Radiation-Induced Cardiovascular Damage and Strategies for Intervention. *Clin Oncol*. 2013;25(10):617-24. doi: 10.1016/j.clon.2013.06.012.
39. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):656-65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
40. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
41. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.
42. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The Incidence and Functional Consequences of RT-Associated Cardiac Perfusion Defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):214-23. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.029.
43. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of Breast Cancer in the United States: Current and Future Trends. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(18):1397-402. doi: 10.1093/jnci/djr257.
44. Yeboa DN, Evans SB. Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2016;26(1):71-8. doi: 10.1016/j.semradi.2015.09.003.
45. Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P. Linking Heart Failure to Cancer: Background Evidence and Research Perspectives. *Circulation*. 2018;138(7):735-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033603.
46. Ausoni S, Azzarello G. Development of Cancer in Patients with Heart Failure: How Systemic Inflammation Can Lay the Groundwork. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:598384. doi: 10.3389/fcvm.2020.598384.
47. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, Weston SA, Kushwaha SS, Nelson TJ, et al. Patients with Heart Failure Have an Increased Risk of Incident Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):881-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.088.
48. Banke A, Schou M, Videbaek L, Møller JE, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, et al. Incidence of Cancer in Patients with Chronic Heart Failure: A Long-Term Follow-up Study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):260-6. doi: 10.1002/ehf.472.
49. Sharma K, Kass DA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms, Clinical Features, and Therapies. *Circ Res*. 2014;115(1):79-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.302922.
50. Michaud DS, Daugherty SE, Berndt SI, Platz EA, Yeager M, Crawford ED, et al. Genetic Polymorphisms of Interleukin-1B (IL-1B), IL-6, IL-8, and IL-10 and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Res*. 2006;66(8):4525-30. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3987.

51. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular Disease Competes with Breast Cancer as the Leading Cause of Death for Older Females Diagnosed with Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64. doi: 10.1186/bcr2901.
52. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement with Heart Failure Therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
53. Reding KW, Cheng RK, Vasbinder A, Ray RM, Barac A, Eaton CB, et al. Lifestyle and Cardiovascular Risk Factors Associated with Heart Failure Subtypes in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *JACC CardioOncol.* 2022;4(1):53-65. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.099.
54. Haykowsky MJ, Beaudry R, Brothers RM, Nelson MD, Sarma S, La Gerche A. Pathophysiology of Exercise Intolerance in Breast Cancer Survivors with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin Sci.* 2016;130(24):2239-44. doi: 10.1042/CS20160479.
55. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. Obesity as a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3157-65. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4846.
56. Patel VG, Gupta DK, Terry JG, Kabagambe EK, Wang TJ, Correa A, et al. Left Ventricular Function Across the Spectrum of Body Mass Index in African Americans: The Jackson Heart Study. *JACC Heart Fail.* 2017;5(3):182-90. doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.020.
57. Lin KJ, Lengacher CA. Anthracycline Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Oncol Nurs Forum.* 2019;46(5):E145-E158. doi: 10.1188/19.ONFE145-E158.
58. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Systolic Function: A Report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.022.
59. Upshaw J. HFpEF after Cancer Therapy. American College of Cardiology [Internet]. Washington: American College of Cardiology Foundation; 2020 [cited 2023 Feb 27]. Available from: www.acc.org.
60. Chianca M, Panichella G, Fabiani I, Giannoni A, L'Abbate S, Aimo A, et al. Bidirectional Relationship between Cancer and Heart Failure: Insights on Circulating Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:936654. doi: 10.3389/fcvm.2022.936654.
61. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of Cardiac Disease in Cancer Patients Throughout Oncological Treatment: ESMO Consensus Recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
62. Fabiani I, Panichella G, Aimo A, Grigoratos C, Vergaro G, Pugliese NR, et al. Subclinical Cardiac Damage in Cancer Patients Before Chemotherapy. *Heart Fail Rev.* 2022;27(4):1091-104. doi: 10.1007/s10741-021-10151-4.
63. Zardavas D, Suter TM, van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients with Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):878-884. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7916.
64. Nani E. Marcadores de Predição de Lesão Miocárdica em Mulheres com Câncer Submetidas a Quimioterapia com Doxorubicina [dissertation]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 2016.
65. Ohsaki Y, Gross AJ, Le PT, Oie H, Johnson BE. Human Small Cell Lung Cancer Cells Produce Brain Natriuretic Peptide. *Oncology.* 1999;56(2):155-9. doi: 10.1159/000011957.
66. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular Biomarkers in Patients with Cancer and Their Association with All-Cause Mortality. *Heart.* 2015;101(23):1874-80. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307848.
67. Reese-Petersen AL, Willumsen N, Palau P, Nunez J, Sun S, Jensen TM, et al. Evaluation of a Novel Biomarker of Type XXVIII Collagen Formation, PRO-C28, in Samples from Cancer and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;204:114272. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114272.
68. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-12. doi: 10.36660/abc.20210367.
69. Mocan-Hognogi DL, Trancă S, Farcaș AD, Mocan-Hognogi RF, Pârvu AV, Bojan AS. Immune Checkpoint Inhibitors and the Heart. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:726426. doi: 10.3389/fcvm.2021.726426.
70. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):467-78. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.
71. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
72. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, et al. Cardiotoxicity after Anthracycline Chemotherapy in Breast Carcinoma: Effects on Left Ventricular Ejection Fraction, Troponin I and Brain Natriuretic Peptide. *Int J Cardiol.* 2011;148(2):194-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.564.
73. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Size and Function as Predictors of Symptomatic Heart Failure in Patients with a Left Ventricular Ejection Fraction of 50-59% Treated with Anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(9):977-84. doi: 10.1093/ehjci/jev113.
74. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, et al. Single versus Standard Multiview Assessment of Global Longitudinal Strain for the Diagnosis of Cardiotoxicity During Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1109-18. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.003.
75. Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, Baldassarre LA, Dent S, Budoff MJ. Cardiac Computed Tomography in Cardio-Oncology: JACC: CardioOncology Primer. *JACC CardioOncol.* 2021;3(5):635-49. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.010.



Miocardite em Pacientes com Câncer: Revisão sobre um Problema Emergente na Cardio-Oncologia

Myocarditis in Cancer Patients: A Review of an Emerging Problem in Cardio-Oncology

Wolney de Andrade Martins^{1,2} e Eduardo Schlabendorff³

Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

DASA Complexo Hospitalar de Niterói,² Niterói, RJ – Brasil

Hospital Mãe de Deus,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Os pacientes com câncer (CA) têm multiplicidade de fatores etiológicos para desenvolver miocardite. A quimioterapia clássica, a radioterapia e, mais recentemente, a imunoterapia são descritas como possibilidades etiológicas para miocardite. Ademais, os pacientes com CA são imunodeprimidos e mais suscetíveis a infecções bacterianas e virais que podem cursar com miocardite. Nesta revisão narrativa, abordam-se as múltiplas causas possíveis para miocardites no paciente com CA. Será dado destaque para a miocardite por inibidor de imunocheckpoint (ICI). Geralmente, a miocardite por ICI acomete pacientes masculinos, com idade superior a 50 anos, que tratam CA de pulmão, melanoma ou CA de células renais e com comorbidades. A apresentação clínica é precoce, com elevação de troponina e alteração eletrocardiográfica. A letalidade é elevada. O tratamento é feito com a suspensão do ICI e corticoterapia. São abordadas as miocardites por ciclofosfamida, antracíclicos, 5-fluoruracil, cisplatina, carboplatina, inibidores da proteassoma, imunomoduladores, inibidores da tirosinaquinase e radioterapia.

Introdução

O câncer (CA) foi reconhecido como doença há muitos séculos, e atualmente sua incidência ultrapassa 140 casos novos por 100.000 habitantes/ano na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Há maior prevalência nos países do hemisfério Norte, mas, na grande maioria das nações, conta-se mais de 250 casos de CA por 100.000 habitantes. As complicações, mesmo que pouco frequentes, passam a ser mais percebidas quando a sobrevida aumenta e a doença se torna mais prevalente.¹

Palavras-chave

Miocardite; Neoplasias; Cardiotoxicidade; Inibidores de Checkpoint Imunológico; Tratamento Farmacológico; Imunoterapia

Correspondência: Wolney de Andrade Martins •

Universidade Federal Fluminense – Departamento de Medicina Clínica – Rua Marques do Paraná, 303, 6º andar. CEP 24030-215, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: wolney_martins@hotmail.com

Artigo recebido em 07/02/2023, revisado em 09/02/2023, aceito em 09/02/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230009>

O tratamento do CA tem evoluído desde o pioneirismo do uso dos arsenicais em 1908, passando pela revolução da descoberta dos antracíclicos no final da década de 1960 e chegando à imunoterapia nos dias atuais.² Tanto a radioterapia como a quimioterapia clássica podem causar miocardite em pacientes sob maior risco de cardiotoxicidade. A imunoterapia reascendeu o medo pela miocardite como efeito adverso por sua elevada letalidade apesar da baixa incidência. Entretanto, não se pode negligenciar o fato da multiplicidade de etiologias para miocardites nos pacientes com CA.

O paciente com CA é, em regra, um imunossuprimido, que tem como agravante o uso da corticoterapia ou de outros imunomoduladores. Ademais, esse paciente é invadido por cateteres de longa permanência, procedimentos diagnósticos e terapêuticos e internações hospitalares. Tudo culmina em maior risco para infecções virais e bacterianas com potencial para miocardites de diversas etiologias infecciosas e de curso grave.

A importância clínica da miocardite no paciente com CA se justifica pela elevada mortalidade, assim como na interrupção ou no adiamento de tratamentos. Neste artigo, revisaremos as principais etiologias e situações clínicas em que o paciente com CA possa ter miocardite como complicação ou comorbidade.

As miocardites no paciente com câncer

Os inibidores de imunocheckpoint

De modo fisiológico temos moléculas inibidoras de células imunológicas e receptores de membrana que regulam a ativação de células T. Elas têm sido estudadas como uma possibilidade terapêutica contra alguns tumores malignos. Os inibidores de imunocheckpoint (ICI) são anticorpos monoclonais que objetivam atingir os receptores reguladores e, dessa forma, aumentar a ativação das células T contra as células tumorais. Portanto, inverte-se aqui a lógica tradicional da terapia oncológica citotóxica. Há uma ativação imune que resulta no bloqueio tumoral. Há vários receptores diferentes, que podem ser bloqueados simultaneamente por anticorpos específicos.³

Os ICI utilizados na prática clínica e relacionados aos efeitos adversos cardiovasculares são o *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4), o *programmed cell death 1* (PD-1) e o *programmed cell death ligand 1* (PD-L1).

Em 2014, no processo regulatório inicial para liberação do uso clínico dos ICI, foram observados efeitos adversos nos sistemas neurológico, endócrino, pulmonar, gastrointestinal e renal.⁴ Raros efeitos cardiovasculares foram relatados, muito

provavelmente subnotificados conforme revisão de Hu et al.⁵ que analisaram 22 ensaios clínicos envolvendo inibidores PD-1 e PD-L1; houve apenas uma miocardite reportada e, em 10 estudos envolvendo 1.784 pacientes, uma taxa de cardiotoxicidade de 0,7%.

Posteriormente, em 2016, houve a publicação de série de casos de miocardite atribuída aos ICI.⁶ Sucederam-se relatos de outros casos isolados e séries de casos, estudos de farmacovigilância e registros multicêntricos que atestaram os efeitos adversos cardiovasculares com um alerta especial para a possibilidade de uma miocardite grave. Outros efeitos adversos cardiovasculares foram descritos, entre eles as arritmias e os distúrbios de condução; as doenças do pericárdio; as vasculites e a arterite temporal; a cardiomiopatia de Takotsubo; e a hipertensão arterial.⁷ Mais recentemente, um foco especial tem sido dado à aceleração da aterosclerose pelos ICI com aumento de placas ateroscleróticas e o consequente risco três vezes maior de eventos como infarto do miocárdio, revascularização miocárdica e acidente vascular encefálico isquêmico.⁸⁻¹¹

A miocardite por ICI tem características clínicas peculiares, e daremos enfoque especial a ela neste artigo de revisão. Em paralelo, abordaremos as demais etiologias de miocardite no paciente com CA.

Miocardite por inibidor de imunocheckpoint

Aspectos epidemiológicos

À época da descrição dos primeiros casos de miocardite atribuída aos ICI, supunha-se que fosse um efeito adverso muito raro. A publicação crescente de séries de casos, estudos de farmacovigilância e registros passou a mostrar a incidência de miocardite por ICI na grandeza de 0,39% a 2,1%.^{12,13} Foram descritos casos de miocardite em amplo espectro etário, dos 20 aos 90 anos de idade, com predomínio no sexo masculino.¹²

À medida que se aumentou o monitoramento e o rastreamento dos pacientes sob uso de ICI com dosagem seriada de troponina cardíaca, peptídeo natriurético tipo B (BNP) e ecocardiograma, houve incremento da incidência relatada. Informações da literatura sobre a incidência de miocardite por ICI, o tempo de instalação após iniciada a imunoterapia e a incidência de eventos cardiovasculares graves (MACE) ou mortalidade encontram-se na Tabela 1.

Recentemente, foi publicado um grande registro de serviços de saúde, com 5.518 pacientes com CA sob uso de

ICI.¹³ Destes, 691 (12,5%) tiveram alguma cardiotoxicidade. Entre as diferentes manifestações de cardiotoxicidade, destacaram-se as arritmias e os distúrbios de condução em 9,3%, seguidas de miocardite em 2,1%, consistindo na maior incidência publicada até então. Infarto agudo do miocárdio esteve presente em 1,7% dos pacientes. As pericardites tiveram incidência de 1,2%, e as cardiomiopatias, de 0,9%. Neste registro de vulto, houve letalidade por miocardite em 47% dos pacientes. A ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares implicou em menor sobrevida dos pacientes.

A partir do registro supracitado,¹³ pode-se traçar o perfil dos pacientes sob uso de ICI. Majoritariamente, eles têm idade superior a 50 anos, são do sexo masculino e tratam CA de pulmão, melanoma ou carcinoma de células renais. Apresentam como comorbidades a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes melito, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a doença hepática e a doença vascular periférica. Ou seja, um perfil muito semelhante àquele dos cardiopatas e que os coloca em alto risco cardiovascular.

Via de regra, a instalação da miocardite por ICI é precoce, em torno da terceira infusão ou entre o primeiro e o segundo mês. Entretanto, há casos de apresentação mais tardia.¹⁴

Etiologia e fisiopatologia

A maioria dos pacientes (84,9%) usou um ICI, e apenas 15,1% fizeram uso de dois ou três ICI. Os ICI mais utilizados foram da classe PD-1, como o pembrolizumabe e o nivolumabe. No geral, não houve diferença no risco de cardiotoxicidade entre os inibidores PD-1 e PD-L1. Entretanto, dados sugerem que o início da terapia com ipilimumabe e pembrolizumabe tem maior risco de efeitos adversos cardiovasculares do que com outros agentes.¹³

O mecanismo exato da agressão miocárdica pelo ICI é incerto. Há evidências de que antígenos comuns entre a célula tumoral e o miocárdio suscitem resposta a ambas as estruturas. Tal modelo se assemelha àquele que conhecemos nas miocardites virais.¹⁴

Diagnóstico, monitoramento e rastreamento

A magnitude clínica da miocardite por ICI consiste em sua elevada taxa de letalidade e eventos cardiovasculares graves. Séries demonstram que 50% dos pacientes que tiveram miocardite por ICI evoluíram para óbito. Portanto, mesmo que a incidência seja baixa, a elevada letalidade nos obriga a

Tabela 1 – Características epidemiológicas e clínicas da miocardite por inibidor de imunocheckpoint

Autores	Ano	Tipo de estudo	Incidência de miocardite (%)	Tempo médio/mediano de instalação (dias)	MACE (%)	Letalidade (%)
Mahmood SS et al.	2018	Registro multicêntrico	1,14	34	46,0	-
Salem JE et al.	2018	Registro multicêntrico	0,39	30	-	50,0
Li C et al.	2022	Registro nacional	2,10	115	-	47,0
Furukawa A et al.	2022	Ensaio clínico unicêntrico	10,30	44	3,2	-

MACE: eventos cardiovasculares graves como morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico.

buscar o diagnóstico em suas fases iniciais para então instituir a terapêutica rapidamente. Assim, além de se aguardar a suspeição clínica, deve-se rastrear ativamente os pacientes sob risco em busca do diagnóstico precoce.

A troponina I se elevou em 14,3% de todos os pacientes submetidos aos ICI, e essa elevação se deu em torno do 27º dia após o início do tratamento. A elevação da troponina foi mais frequente que a elevação do peptídeo natriurético tipo B (BNP) ou da creatinofosfoquinase.¹⁵

O eletrocardiograma (ECG) mostrou diversas alterações, enquanto o ecocardiograma foi normal na maioria dos pacientes.¹⁵ As alterações eletrocardiográficas mais frequentes no exame basal do paciente com miocardite por ICI são o aumento da frequência cardíaca, o prolongamento do intervalo QT corrigido por Fridericia, a baixa voltagem, o bloqueio do ramo esquerdo e as alterações da repolarização.¹⁶ O ECG também tem valor prognóstico, posto que os pacientes com miocardite por ICI, quando desenvolvem bloqueio de ramo esquerdo, ondas Q patológicas ou baixa voltagem, têm maior risco de mortalidade geral.¹⁶

Séries mostram que quase todos os casos de miocardite por ICI (94%) tinham troponinas elevadas e um eletrocardiograma anormal (89%), enquanto a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pela ecocardiografia foi preservada em 51%. Portanto, foge-se aqui do padrão clássico de miocardite viral com dilatação cavitária e disfunção sistólica grave medida com FEVE reduzida. Isso pode ser um elemento de confusão ao clínico. Portanto, deve-se suspeitar de miocardite por ICI mesmo na vigência de FEVE preservada.¹⁷

Alguns fatores de associação com miocardite por ICI foram especulados, entre os quais a presença de diabetes melito, apneia do sono e índice de massa corporal elevado.¹⁷

A Sociedade para a Imunoterapia do Câncer (SITC) publicou uma diretriz em que recomenda:¹⁷

1. Considerar diagnóstico de miocardite por ICI nos pacientes com sintomas novos, novas arritmias ou bloqueios ou alteração de biomarcadores como a troponina e que tenham recebido ICI nas últimas 12 semanas. O paciente sob suspeita deve ser internado e avaliado por cardiologista.
2. Casos suspeitos devem ser submetidos à ressonância magnética cardíaca se disponível (com ou sem cateterismo cardíaco direito e biópsia do miocárdio), ECG e teste de troponina sérica.

A Sociedade Europeia de Cardiologia foi mais incisiva na conduta e recomendou em sua Diretriz de Cardio-Oncologia¹⁸ o seguinte:

1. ECG, peptídeos natriuréticos e ecocardiogramas em todos os pacientes que se submeterão aos ICI.
2. Ecocardiograma basal somente àqueles com elevado risco.
3. Medições seriadas de ECG e cTn devem ser consideradas antes das doses 2, 3 e 4 do ICI, e, se normais, reduzir a cada três doses até a conclusão da terapia para detectar sintomas subclínicos.

4. A avaliação cardiovascular é recomendada a cada 6 a 12 meses em pacientes de alto risco que requerem tratamento ICI em longo prazo (0,12 meses).

Os pacientes sob suspeita clínica de miocardite por ICI deverão prosseguir à confirmação diagnóstica com ressonância cardíaca. Ainda não há critérios muito específicos para miocardite por ICI à ressonância, e, dessa forma, recomenda-se a adoção dos critérios modificados de Lake Louise.¹⁸

A biópsia endomiocárdica está indicada quando o diagnóstico não pode ser confirmado de forma não invasiva, houver dúvidas diagnósticas por resultados conflitantes de exames ou nos doentes clinicamente instáveis.¹⁸

Diagnóstico diferencial

Estudos têm relatado aumento da incidência de doença cardiovascular aterosclerótica após uso de ICI, com consequente maior ocorrência de eventos agudos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial grave.^{10,11} Portanto, ao levantar-se a hipótese diagnóstica de miocardite por ICI, devem ser descartadas as síndromes coronarianas agudas.

Outras manifestações de cardiotoxicidade precisam ser lembradas na vigência dos ICI: as arritmias malignas, as pericardiopatias e as cardiomiopatias em geral. A cardiomiopatia de Takotsubo deve ser lembrada, pois é frequente no paciente com câncer independentemente do uso de imunoterapia.¹³

Classificação da miocardite

A Diretriz Europeia de Cardio-Oncologia recomenda que todos os casos de miocardite associada a ICI devem ser classificados de acordo com a gravidade, em fulminante ou não fulminante. A partir dessa classificação, deve ser adotado o algoritmo de tratamento e seguimento.¹⁸

Outra possibilidade é seguir a recomendação do grupo de autores que propõe classificar em miocardite definida, provável e sugerida, conforme alterações clínicas, eletrocardiográficas, laboratoriais, de imagem e patológicas encontradas.¹⁴

Tratamento

Pacientes com suspeita de miocardite induzida por ICI e clinicamente estáveis devem receber corticosteroides em altas doses (1.000 mg de metilprednisolona intravenosa [IV] ou equivalente, diariamente por 3 a 5 dias, até a normalização da troponina). Deve ser iniciado o mais rápido possível uma vez que o diagnóstico seja considerado provável, seguido de 4 a 6 semanas e com redução gradual de prednisona de 1 a 2 mg/kg.¹⁸

Há consenso que a descontinuação imediata da terapia com ICI deve ser procedida em todos os casos de suspeita de miocardite associada a ICI, mesmo que ainda não confirmada. O reinício do tratamento com ICI nos pacientes que tiveram suspeita não confirmada deve ser realizado após discussão em equipe, com a avaliação da relação do risco versus benefício.¹⁸

Os pacientes com miocardite fulminante deverão ser internados em unidade de cuidados intensivos e receber

monitorização e suporte circulatório, com avaliação de tratamento imunossupressor de segunda linha.¹⁸

A resposta terapêutica deverá ser monitorada através de ECG e troponina seriados.

Não há consenso quanto ao tratamento imunossupressor de segunda linha. Recentemente, houve relatos de complicações com o uso do infliximabe. Portanto, recomenda-se cautela com esse imunossupressor.¹⁹

Outras etiologias de miocardite no paciente com câncer

Miocardite secundária às terapias citotóxicas

Uma revisão sistemática investigou 5.100 casos reportados de miocardite induzidos por fármacos usando dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) entre 1967 e 2020. A amostra foi dividida em cinco classes de terapia: antipsicóticos, imunoterapias, vacinas, salicilatos e terapias citotóxicas. As terapias citotóxicas – alquilantes, antracíclicos e antimetabólitos – foram reportadas em 3,7% dos casos e foram mais frequentemente associadas à insuficiência cardíaca e à disfunção renal. As mulheres foram discretamente mais acometidas, representando 52% da amostra, e a mortalidade foi de 24%, ficando atrás apenas da mortalidade relacionada à classe de imunoterapias.¹⁹

Miocardite por ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante derivado das mostardas nitrogenadas que apresenta potentes propriedades antineoplásicas, imunossupressoras e imunomoduladoras. Sua utilização é estabelecida há muito tempo na terapia do câncer e nos regimes de condicionamento de células-tronco pré-transplante.²⁰

Existe uma associação com a ocorrência de miocardite aguda, frequentemente de tipo hemorrágico e multifocal. Os metabólitos da ciclofosfamida causam dano oxidativo e direto ao endotélio capilar, resultando em edema, hemorragia intersticial e formação de microtrombos.²¹

A miocardiopatia secundária à ciclofosfamida tem como apresentações clínicas taquiarritmias, hipotensão arterial, insuficiência cardíaca, miocardite e alterações pericárdicas, ocorrendo geralmente de 2 a 10 dias após a infusão. A miocardite hemorrágica é uma condição rara; porém, uma vez estabelecida, progride de insuficiência cardíaca aguda para tamponamento pericárdico e choque cardiogênico, geralmente fatal. Pacientes que recebem doses elevadas de ciclofosfamida, pacientes idosos ou que já receberam terapias cardiotóxicas, como antracíclicos ou radioterapia torácica, apresentam maior risco. O diagnóstico de miocardite associada à ciclofosfamida pode ser suspeitado pelo ECG de repouso com a dispersão do intervalo QTc e pelo ecocardiograma, através da hipertrofia ventricular, queda da fração de ejeção e tamanho das cavidades dentro da normalidade. A ressonância magnética pode confirmar a suspeita diagnóstica. Os biomarcadores podem auxiliar no diagnóstico, apresentando elevações precoces no BNP e na troponina (Tabela 2).²⁰

Tabela 2 – Critérios propostos para o diagnóstico precoce de miocardite hemorrágica

Condições necessárias para o diagnóstico de miocardite hemorrágica

1. Dose > 40 mg/kg/dia ou 1,4 mg/m²/dia por 2 dias consecutivos
2. Sintomas de insuficiência cardíaca 3 -12 dias após a infusão
3. Elevação de troponina pelo menos 0,75 ng/dL na ausência de sintomas anginosos
4. Eletrocardiograma com baixa voltagem difusa

Além desses, seria necessária alguma alteração adicional em exame de imagem ou outra modalidade diagnóstica:

- Ecocardiograma: novo derrame pericárdico, aumento da espessura do septo ventricular durante a diástole associado a disfunção diastólica e regurgitação mitral funcional
- Ressonância magnética cardíaca
- Biópsia miocárdica: extravasamento intramiocárdico de sangue, fibrina ou microtrombos de fibrina/plaquetas em capilares e filamentos de fibrina no interstício

Adaptado de Wadia 2015.²²

Existe uma necessidade de alta suspeição na obtenção do diagnóstico precoce e na implementação das medidas terapêuticas que podem demandar, além do tratamento usual do quadro da insuficiência cardíaca, procedimento de drenagem pericárdica se evoluir para tamponamento e, por vezes, necessidade do uso de dispositivos de assistência ventricular como ponte para melhora ou decisão.²⁰

Miocardite por antracíclicos

As antraciclina podem apresentar uma manifestação rara de miocardite como cardiotoxicidade. Essa complicação não tem relação com a dose cumulativa, sendo reversível na maioria dos casos, possibilitando reexposição ao fármaco com o devido acompanhamento multidisciplinar. O mecanismo de toxicidade das antraciclina estaria relacionado diretamente ao estresse oxidativo consequente à sua metabolização, além da inibição da topoisomerase IIb, que, em última análise, resulta em dano ao DNA do cardiomiócito.²¹ Entre as antraciclina, as mais associadas com essa comorbidade seriam daunorrubicina, epirrubicina e doxorubicina. Muitas vezes, a miocardite ocorre em pacientes em uso de mais de uma terapia oncológica, podendo também estar relacionada aos mecanismos adicionais de cardiotoxicidade.¹⁹

Miocardite por 5-fluorouracil (5-FU)

As manifestações mais comuns da cardiotoxicidade associada às fluoropirimidinas são o quadro de angina pectoris e as síndromes coronarianas agudas. Outras manifestações menos comuns incluem miocardite e pericardite, fibrilação atrial e outras arritmias, insuficiência cardíaca e até mesmo morte.²³

Indícios visíveis de miocardite foram demonstrados em coelhos expostos a 5-fluorouracil (5-FU), em que houve hipertrofia do ventrículo esquerdo, focos de necrose miocárdica, espessamento de arteríolas intramiocárdicas e apoptose

Artigo de Revisão

disseminada nas células miocárdicas e endoteliais. Nesse estudo, o uso de uma dose única elevada de 5-FU tinha como objetivo diferenciar os efeitos tóxicos agudos do 5-FU, que resultaram em trombogênese e espasmo devido às lesões endoteliais, da cardiotoxicidade tardia após quatro injeções com intervalos de 7 dias, que levaram à apoptose das células miocárdicas e endoteliais sem evidências de espasmo. Esses resultados apoiam um mecanismo alternativo para a cardiotoxicidade do 5-FU além do espasmo vasomotor e da isquemia.²⁴

Em seres humanos, também houve demonstração de dilatação biventricular e necrose difusa com infiltrado inflamatório e proliferação do retículo sarcoplasmático com marcada vacuolização, semelhante ao que foi encontrado na cardiotoxicidade causada por doxorubicina. Tais achados foram demonstrados em necropsias de indivíduos tratados com 5-FU. Pode ser que essa condição represente as consequências de algum ou de uma combinação de todos os processos patológicos descritos anteriormente. Mais evidências clínicas de um processo cardiomiopático foram mostradas em estudos que demonstraram evidências ecocardiográficas de disfunção ventricular esquerda e mudanças neuroendócrinas caracterizadas por níveis elevados de peptídeo natriurético e ácido láctico no plasma em pacientes tratados com 5-FU, mesmo na ausência de mudanças significativas na FEVE, sugestivas de um processo subclínico.²⁴

Miocardite por cisplatina e carboplatina

A cisplatina tem sido amplamente utilizada para o tratamento de diversos tipos de CA, incluindo tumores de cabeça, pescoço, esôfago, pulmão, bexiga, ovário, colo do útero, mama, testículo, pênis, endométrio, mesotélio, entre outros, podendo alcançar taxas de remissão acima de 90% no CA de testículo.²⁵

O acúmulo de cisplatina nos túbulos proximais renais e no tecido cardíaco resulta na ativação do fator de transcrição redox-sensível, o fator nuclear kappa-B (NF-κB) e a proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK). Esse processo resulta na infiltração de células imunes, tais como macrófagos e neutrófilos, e na produção de citocinas pró-inflamatórias, que combinados causam inflamação, morte celular e lesão tecidual.²⁵

Existem relatos de miocardite secundária ao uso de terapia com carboplatina em associação com paclitaxel no tratamento de timoma²⁶ e com carboplatina associada ao pemetrexede no tratamento de pacientes com CA de pulmão de não pequenas células.²⁷

Miocardite por inibidores de proteassoma e imunomoduladores

Os inibidores de proteassoma, como o carfilzomibe e o bortezomibe, e os imunomoduladores, como a lenalidomida, são utilizados para o tratamento de várias neoplasias hematológicas, incluindo mieloma múltiplo (MM), linfoma de células do manto, amiloidose de cadeia leve sistêmica, linfoma de células T, macroglobulinemia de Waldenström/linfoma linfoplasmocítico e outras.²⁸

O proteassoma é importante para manter a homeostase de proteínas cardíacas, mantendo a qualidade de proteínas

nos miócitos, preservando a massa celular e controlando a qualidade dos sarcômeros. A inibição da atividade proteossômica leva à acumulação de proteínas mal dobradas, o que pode resultar em apoptose celular, inflamação e miopericardite aguda.²⁸

A miocardite eosinofílica é uma condição rara secundária ao tratamento com lenalidomida. Resulta de um processo inflamatório com infiltração eosinofílica no miocárdio. A apresentação clínica pode variar de uma cardiomiopatia restritiva crônica até um quadro de miocardite aguda fulminante. Geralmente está associada a *rash* cutâneo pruriginoso, eosinofilia no sangue periférico e manifestação autoimune, como tireoidite, colite ou pneumonite. Também pode cursar com sintomas cardíacos de insuficiência cardíaca ou dor torácica, associados a alterações eletrocardiográficas e elevação de troponina na ausência de isquemia miocárdica.²⁹

De forma interessante, vemos na Tabela 3 que a maioria dos casos relatados são do sexo feminino e apresentam o quadro de miocardite geralmente no primeiro mês do início do tratamento.

Miocardite por inibidores da tirosinaquinase de Bruton

Os inibidores da tirosinaquinase de Bruton são amplamente utilizados para tratamento de neoplasias hematológicas como leucemia linfocítica crônica, linfoma de células do manto, macroglobulinemia de Waldenström, entre outras. Os efeitos adversos mais comumente descritos são hipertensão arterial, fibrilação atrial e sangramentos. Existe também associação menos frequente com insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares.³⁵

Alguns relatos, porém, trazem também a possibilidade de miocardite após o início com inibidores da tirosinaquinase de Bruton. Na base de dados VigiBase da OMS, ao analisar mais de 13.000 pacientes em uso de ibrutinibe, dois casos de miocardite foram reportados como potenciais efeitos adversos. Mais recentemente, foi relatado um caso de miocardite eosinofílica aguda após início de ibrutinibe com infiltrado inflamatório gerando aumento da espessura do septo e com alterações que mimetizavam o quadro de amiloidose cardíaca.³⁶

Um artigo recente com ressonância cardíaca demonstrou que a incidência de alterações no realce tardio antes do início do ibrutinibe foi vista em 13,3% dos pacientes, ao passo que foi evidenciada em 54,8% dos pacientes em tratamento com ibrutinibe. Esse estudo também mostrou maior incidência de alterações no T1 nativo e T2 máximo quando comparado pacientes sem e com tratamento com ibrutinibe.³⁷

Miocardite por radioterapia

A cardiotoxicidade após radioterapia é bastante comum, sobretudo quando doses mais elevadas de radiação sobre o coração são utilizadas principalmente quando a mama esquerda ou tórax são o alvo de tratamento. Como principais cardiotoxicidades associadas à radioterapia, há pericardite aguda, miocardite, arritmias, disfunção miocárdica/insuficiência cardíaca e isquemia miocárdica (Figura 1).³⁸

Tabela 3 – Relatos de casos de miocardite por lenalidomida/bortezomibe

Esquema terapêutico	Idade (anos)	Sexo	Surgimento dos sintomas (dias)	Tratamento	Desfecho	Referência
Lenalidomida	85	F	17	Descontinuação do tratamento + corticoide + suporte clínico	Taquiarritmia grave, evoluindo para óbito	Carver Jr. et al., 2010 ³⁰
Lenalidomida + bortezomibe	59	F	20	Descontinuação do tratamento + corticoide + suporte clínico	Fração de ejeção de 20% sem melhora após a resolução do quadro	Sanchez-Petitto et al., 2020 ³¹
Lenalidomida + rituximabe	66	F	30	Descontinuação do tratamento + corticoide + suporte clínico	Recuperação completa	Jacob et al., 2020 ³²
Lenalidomida + rituximabe	86	F	14	Tratamento de suporte clínico	Melhora clínica com queda transitória da fração de ejeção para 25%, com melhora para 55% após iniciado tratamento para insuficiência cardíaca	Tse et al., 2021 ³³
Lenalidomida + bortezomibe	69	F	19	Descontinuação do tratamento + corticoide + suporte clínico	Melhora clínica	Verbesselt et al., 2022 ²⁹
Lenalidomida + bortezomibe	40	F	21	Suspensão temporária do bortezomibe + corticoide + suporte clínico	Melhora clínica, sendo mantido com lenalidomida	Alali et al., 2021 ²⁸
Lenalidomida + bortezomibe	53	M	No início do tratamento	Suspensão temporária do bortezomibe + corticoide + suporte clínico	Melhora clínica, sendo mantido com lenalidomida	Cheney et al., 2019 ³⁴

Fonte: o próprio autor. F: feminino; M: masculino.

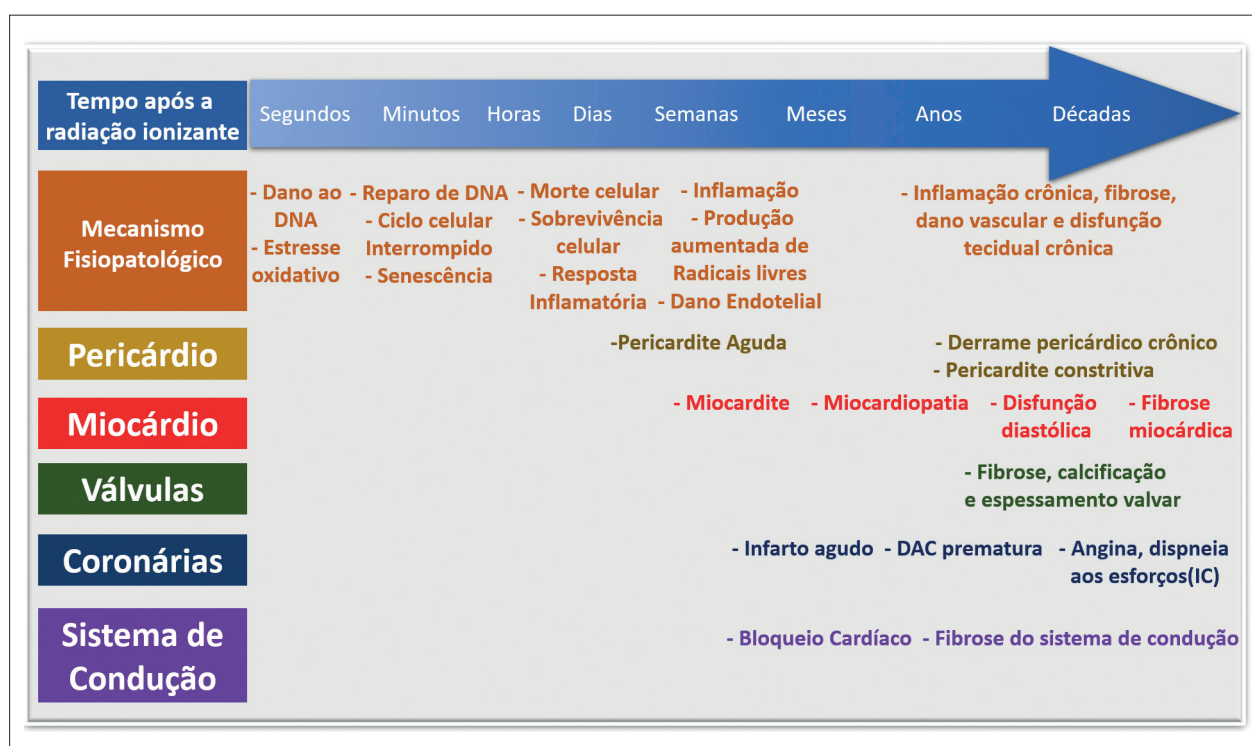


Figura 1 – Sequência de alterações cardiovasculares após exposição à radiação ionizante. Adaptado de Liu et al., 2022³⁸

Em resposta à radiação ionizante, ocorre uma liberação de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibrose, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL) 1, IL-6, IL-8, fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), fator de crescimento do tecido conectivo (CTGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento transformador β (TGF- β 1). O TGF- β 1 é conhecido por estar mais relacionado ao desenvolvimento de fibrose tecidual e tem funções de regulação do crescimento, diferenciação celular e promoção da proliferação celular, inibindo a manutenção da reposta inflamatória.³⁹

A fibrose miocárdica difusa pode ocorrer após doses de radiação superiores a 25-30 Gy. Pacientes que foram expostos a radioterapia com campos envolvendo o coração apresentam seis vezes mais risco de insuficiência cardíaca.⁴⁰

A miocardite aguda causada pela radiação resulta de inflamação no miocárdio e pode ser identificada por alterações reversíveis no ECG e por aumento de biomarcadores plasmáticos, como proteína C-reativa, troponina I e CK-MB. É recomendado realizar ecocardiografia para medir a fração de ejeção sistólica e o *strain* longitudinal global (GLS), e deve ser considerada a realização de ressonância magnética cardíaca.⁴⁰

Em um estudo, 6% dos 1.820 sobreviventes de CA tratados com quimioterapia contendo antraciclina ($n = 1.050$), radiação ($n = 306$) ou ambos ($n = 464$) apresentaram fração de ejeção tridimensional reduzida ($< 50\%$). Usando GLS, 32% dos pacientes com fração de ejeção normal apresentaram sinais de disfunção sistólica, e 9%, sinais de disfunção diastólica.⁴¹

Referências

1. World Health Organization. Cancer Today. Geneva: 1. World Health Organization; 2020 [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. DeVita VT Jr, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
3. Jiménez-Alejandro R, Ruiz-Fernández I, Martín P. Pathophysiology of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *Cancers.* 2022;14(18):4494. doi: 10.3390/cancers14184494.
4. Mahmood SS, Fradley MC, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
5. Hu YB, Zhang Q, Li HJ, Michot JM, Liu HB, Zhan P, et al. Evaluation of Rare but Severe Immune Related Adverse Effects in PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(Suppl 1):S8-S20. doi: 10.21037/tlcr.2017.12.10.
6. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-55. doi: 10.1056/NEJMoa1609214.
7. Ball S, Ghosh RK, Wongsasengsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(13):1714-27. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.079.
8. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association between Immune Checkpoint Inhibitors with Cardiovascular

Outras etiologias

Em algumas situações, é difícil determinar o agente causal da miocardite, pois pacientes estão em tratamento com múltiplos fármacos e, às vezes, apresentam infecção recente por coronavírus, vacinação para covid-19 ou outros vírus comumente associados ao quadro de miocardite.^{42,43}

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins WA, Schlabendorff E.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation.* 2020;142(24):2299-311. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981.

9. Inno A, Chiampan A, Lanzoni L, Verzè M, Molon G, Gori S. Immune Checkpoint Inhibitors and Atherosclerotic Vascular Events in Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:652186. doi: 10.3389/fcvm.2021.652186.
10. Poels K, Neppelenbroek SIM, Kersten MJ, Antoni ML, Lutgens E, Seijkens TTP. Immune Checkpoint Inhibitor Treatment and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An Emerging Clinical Problem. *J Immunother Cancer.* 2021;9(6):e002916. doi: 10.1136/jitc-2021-002916.
11. Vuong JT, Stein-Merlob AF, Nayeri A, Sallam T, Neilan TG, Yang EH. Immune Checkpoint Therapies and Atherosclerosis: Mechanisms and Clinical Implications: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(6):577-93. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.048.
12. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Observational, Retrospective, Pharmacovigilance Study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1579-89. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
13. Li C, Bhatti SA, Ying J. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Cardiotoxicity. *Cancers.* 2022;14(5):1145. doi: 10.3390/cancers14051145.
14. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e013757. doi: 10.1161/JAHA.119.013757.

15. Furukawa A, Tamura Y, Taniguchi H, Kawamura A, Nagase S, Hayashi A, et al. Prospective Screening for Myocarditis in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Cardiol*. 2023;81(1):63-7. doi: 10.1016/j.jcc.2022.07.009.
16. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek S, Asnani A, et al. Electrocardiographic Manifestations of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Circulation*. 2021;144(18):1521-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055816.
17. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Clinical Practice Guideline on Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435. doi: 10.1136/jitc-2021-002435.
18. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
19. Nguyen LS, Cooper LT, Kerneis M, Funck-Brentano C, Silvain J, Brechot N, et al. Systematic Analysis of Drug-Associated Myocarditis Reported in the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Nat Commun*. 2022;13(1):25. doi: 10.1038/s41467-021-27631-8.
20. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, Paterson I, Larratt L, Oudit GY, et al. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy: A Case Report, Review, and Recommendations for Management. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2013;1(1):2324709613480346. doi: 10.1177/2324709613480346.
21. Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Brazilian Society of Cardiology Guideline on Myocarditis - 2022. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(1):143-211. doi: 10.36660/abc.20220412.
22. Wadia S. Acute Cyclophosphamide Hemorrhagic Myopericarditis: Dilemma Case Report, Literature Review and Proposed Diagnostic Criteria. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):OE01-OE3. doi: 10.7860/JCDR/2015/15054.6758.
23. More LA, Lane S, Asnani A. 5-FU Cardiotoxicity: Vasospasm, Myocarditis, and Sudden Death. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(3):17. doi: 10.1007/s11886-021-01441-2.
24. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-Fluorouracil and Cardiotoxicity: A Review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918780140. doi: 10.1177/1758835918780140.
25. Dugbartey GJ, Peppone LJ, Graaf IA. An Integrative View of Cisplatin-Induced Renal and Cardiac Toxicities: Molecular Mechanisms, Current Treatment Challenges and Potential Protective Measures. *Toxicology*. 2016;371:58-66. doi: 10.1016/j.tox.2016.10.001.
26. Sasaki H, Yano M, Kawano O, Hikosaka Y, Fujii Y. Thymoma Associated with Fatal Myocarditis and Polymyositis in a 58-Year-Old Man Following Treatment with Carboplatin and Paclitaxel: A Case Report. *Oncol Lett*. 2012;3(2):300-2. doi: 10.3892/ol.2011.501.
27. Makunts T, Saunders IM, Cohen IV, Li M, Moumedjian T, Issa MA, et al. Myocarditis Occurrence with Cancer Immunotherapy Across Indications in Clinical Trial and Post-Marketing Data. *Sci Rep*. 2021;11(1):17324. doi: 10.1038/s41598-021-96467-5.
28. Alali Y, Baljevic M. Bortezomib-Induced Perimyocarditis in a Multiple Myeloma Patient: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2021;14(3):1853-9. doi: 10.1159/000520382.
29. Verbesselt M, Meekers E, Vandenbergh P, Delforge M, Vandenbriele C. Combined Lenalidomide/Bortezomib for Multiple Myeloma Complicated by Fulminant Myocarditis: A Rare Case Report of Widely Used Chemotherapy. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6(3):ytac093. doi: 10.1093/ehjcr/ytac093.
30. Carver JR, Nasta S, Chong EA, Stonecypher M, Wheeler JE, Ahmadi T, et al. Myocarditis During Lenalidomide Therapy. *Ann Pharmacother*. 2010;44(11):1840-3. doi: 10.1345/aph.1P044.
31. Sanchez-Petitto G, Hardy N, Burke A, McCusker MG, Li A, Badros AZ. Eosinophilic Myocarditis in a Patient with Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(7):e392-e394. doi: 10.1016/j.clml.2020.03.015.
32. Jacob R, Strati P, Palaskas N, Lopez-Mattei JC, Marmagkiolis K, Buja LM, et al. Lenalidomide-Induced Myocarditis, Rare But Possibly Fatal Toxicity of a Commonly Used Immunotherapy. *JACC Case Rep*. 2020;2(13):2095-2100. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.07.033.
33. Tse YH, Chan WS, Chim CS, Tse HF. Lenalidomide-Induced Focal Myocarditis Mimicking Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Postgrad Med J*. 2021;97(1154):762-3. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139107.
34. Cheney A, Krieger E, Dardas T, Vincent L. From Multiple Myeloma to Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9 Supplement 1):2597. doi: 10.1016/S0735-1097(19)33203-6.
35. Sestier M, Hillis C, Fraser G, Leong D. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors and Cardiotoxicity: More Than Just Atrial Fibrillation. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(10):113. doi: 10.1007/s11912-021-01102-1.
36. Isaza N, Bolen M, Griffin B, Popovic Z. Ibrutinib-Induced Acute Eosinophilic Myocarditis Mimicking Infiltrative Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9 Supplement 1):2887. doi: 10.1016/S0735-1097(19)33493-X.
37. Buck B, Chum AP, Patel M, Carter R, Nawaz H, Yildiz V, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients with Ibrutinib-Associated Cardiotoxicity. *JAMA Oncol*. 2023:e226869. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.6869.
38. Liu D, Fu Y, Liu S, Chen M, Hsu R, Hsu W. The Risk of Cardiovascular Toxicity Caused by Cancer Radiotherapy—A Narrative Review. *Therap Radiol and Oncol*. 2022;6:4. doi: doi.org/10.210.
39. Liu LK, Ouyang W, Zhao X, Su SF, Yang Y, Ding WJ, et al. Pathogenesis and Prevention of Radiation-induced Myocardial Fibrosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(3):583-7. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.3.583.
40. Nielsen KM, Borchsenius JJ, Offersen BV, Langer SW, Nielsen HM, Rasmussen VG, et al. Cardiovascular Complications Following Thoracic Radiotherapy in Patients with Cancer. *Ugeskr Laeger*. 2016;178(39):V05160362.
41. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2511-22. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.013.
42. Mechali H, Benmalek R, Choukallah H, Maaroufi A, Habbal R, Benouna EGM, et al. Cardiac Involvement in Cancer Patients Under Chemotherapy and Diagnosed with COVID-19: Case Report and Literature Review. *Pan Afr Med J*. 2022;41:45. doi: 10.11604/pamj.2022.41.45.23951.
43. Brage ET, Ruiz JR, Martín JC, Rodríguez JDO, Tocino RV, Diego SR, et al. Fulminant Myocarditis in a Patient with a Lung Adenocarcinoma after the Third dose of Modern COVID-19 Vaccine. A Case Report and Literature Review. *Curr Probl Cancer Case Rep*. 2022;6:100153. doi: 10.1016/j.cpcr.2022.100153.



Doenças Pericárdicas em Pacientes Oncológicos

Pericardial Disease in Patients with Cancer

Fabio Fernandes,¹ Georgina del Cisne Jadán Luzuriaga,¹ André Dabarian,¹ Isabela Danziato Fernandes,³ Pietro Marburg Celano,³ Isabella Peterlini Valsi,² Claudio Martins de Queiroz,¹ Fábio Danziato Fernandes,³ Vagner Madrin Junior,¹ Dirceu Mello,¹ José Augusto Duncan Santiago,¹ Aginaldo Figueiredo Freitas Jr⁴

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor - HC FMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC,² Santo André, SP – Brasil

Centro Universitário São Camilo,³ Ipiranga, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG),⁴ Goiânia, GO – Brasil

Resumo

O derrame pericárdico pode se desenvolver em pacientes com pericardite aguda ou em associação com uma grande variedade de doenças sistêmicas, manifestando-se como um transudato, exsudato, piopericárdio ou hemopericárdio. As efusões mais volumosas geralmente estão relacionadas com a origem tuberculosa ou neoplásica. Os tumores pericárdicos primários são raros, portanto, a grande maioria dos casos é decorrente de tumores secundários. O derrame pericárdico pode estar presente em 7% a 53% dos pacientes oncológicos e está relacionado a um estágio avançado da doença. Os principais tipos de câncer associados ao envolvimento pericárdico são os de pulmão, mama, hematológicos e trato gastrointestinal. A apresentação clínica é variável, desde pacientes assintomáticos, e até quadro de tamponamento cardíaco, presente em um terço dos pacientes. No geral, os derrames pericárdicos são moderados a graves, e o trabalho diagnóstico deve focar principalmente na busca da doença primária e no quadro hemodinâmico. A presença de derrame pericárdico confere um pior prognóstico, e o tratamento depende da condição oncológica de base. Os tratamentos intervencionistas em pacientes com neoplasia incluem a pericardiocentese, a janela pericárdica e a pericardiectomia cirúrgica.

Introdução

O espaço pericárdico é representado por uma cavidade virtual separada pelos folhetos visceral e parietal, que contém cerca de 15mL a 50mL de ultrafiltrado plasmático. O acúmulo patológico de líquido nessa cavidade é denominado derrame pericárdico (DP). Trata-se de uma doença comum e com espectro clínico amplo, variando desde pequenos derrames assintomáticos até o tamponamento cardíaco.^{1,2} As principais

síndromes pericárdicas são a pericardite aguda ou crônica, o derrame pericárdico e a pericardite constritiva.

A etiologia do derrame depende basicamente do contexto clínico do paciente. As principais causas são infecções virais; a tuberculose; as neoplasias de pulmão, mama, e o linfoma; as doenças reumatológicas como o lúpus e a artrite reumatoide; as doenças metabólicas como a uremia e o hipotireoidismo; a dissecação de aorta; e as síndromes de injúria pericárdica do pós-infarto e pós-pericardiotomia.³ Além disso, com o crescente número de procedimentos invasivos, os derrames iatrogênicos têm aumentado, que ocorrem por perfuração miocárdica durante o implante de marca-passo, ablação por radiofrequência ou cateterismo cardíaco.⁴

Etiologia Derrame Pericárdico

Corey et al.⁵ avaliaram 57 pacientes com derrame pericárdico >10mm, constatando que a etiologia mais frequente foi infecciosa (27%) seguida de neoplásica (23%). Em um estudo com 322 pacientes com derrame pericárdico >10mm realizado por Sagristà-Sauleda et al.⁶ a etiologia mais frequente foi idiopática (29%), seguida de iatrogênica (16%) e neoplásica (13%); 37% da amostra apresentou tamponamento cardíaco. Um estudo de 2003 de Levy et al.⁷ avaliou 204 pacientes com derrame pericárdico, e as etiologias mais frequentes foram idiopática (48%), infecciosa (16%) e neoplásica (15%). Em nosso estudo de 254 pacientes com derrame pericárdico, a maioria tinha etiologia idiopática (33,1%), seguida de pós-cirúrgico (19,3%), neoplásico (16,9%) e pós-procedimento (8,7%).⁴

O contexto clínico em que o derrame ocorre fornece importantes pistas diagnósticas. Alguns exemplos são presença de neoplasias, collagenoses, tuberculose, infarto do miocárdio, pericardite aguda, hipotireoidismo e insuficiência renal.⁷

Em pacientes com derrame pericárdico pequeno, sem repercussão hemodinâmica, sinais inflamatórios ou suspeita de doenças sistêmicas potencialmente tratáveis, a investigação etiológica usualmente não é necessária. Nesses casos, a avaliação clínica e o ecocardiograma seriados são suficientes.²

Epidemiologia

Os tumores pericárdicos primários são raros, sendo a grande maioria dos casos decorrente de tumores secundários.

O DP pode estar presente em 7% a 53% dos pacientes oncológicos e está relacionado a um estágio avançado da

Palavras-chave

Derrame Pericárdico; Neoplasia

Correspondência: Fabio Fernandes •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas
Instituto do Coração – Av. Dr. Eneas C. Aguiar, 44. CEP 05403-000,
São Paulo, SP – Brasil

E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

Artigo recebido em 16/11/2022, revisado em 19/01/2023,
aceito em 19/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220081>

doença.^{8,9} Os mecanismos implicados são a implantação de células tumorais no pericárdio por extensão direta, a disseminação por via hematogênica ou linfática do tumor primário e a toxicidade da quimioterapia ou radioterapia. A infecção oportunista está relacionada à imunossupressão citotóxica e à rápida resposta imune.¹⁰⁻¹²

Na maioria dos casos, o DP é secundário a uma neoplasia primária. Os principais tipos de câncer relacionados ao envolvimento pericárdico são as neoplasias de pulmão; de mama; hematológicos, principalmente linfoma e leucemia; e trato gastrointestinal.¹³ Na mesma linha, o tamponamento cardíaco (TC) pode estar presente em 32% dos casos, com taxa de recorrência de 10%.¹⁴ Em nossa casuística, os tipos mais frequentes foram câncer de pulmão, seguido de linfoma e câncer de mama.¹⁵

O DP nos pacientes oncológicos tem valor prognóstico. Conforme resultados do estudo de Wagner et al.,¹⁶ feito em um centro terciário de câncer em pacientes com DP submetidos à drenagem cirúrgica, em 11% houve instabilidade hemodinâmica caracterizada por hipotensão vasopressor-dependente exigindo admissão na unidade de terapia intensiva, e marcando um prognóstico grave com sobrevida média de 35 dias após o procedimento.

Quadro clínico

A apresentação clínica é variável, desde pacientes assintomáticos, com queixas inespecíficas e com sintomas sistêmicos próprios da neoplasia de base, como perda de peso, astenia, tosse, palpitações, hemoptise, mal-estar, fraqueza, fadiga, náuseas e vômitos. Até um terço dos pacientes podem apresentar quadro de TC, com apresentação clínica de turgência jugular, abafamento das bulhas cardíacas, hipotensão arterial e presença de pulso paradoxal. Outros sinais possíveis são a taquicardia, o atrito pericárdico, as arritmias, a ascite e o edema periférico.^{12,17}

Exames diagnósticos

Eletrocardiograma

A maioria não apresenta alterações eletrocardiográficas, mas quando encontradas, as mais frequentes nos pacientes com câncer e DP são a taquicardia sinusal e a baixa voltagem do complexo QRS na vigência de tamponamento (61% dos casos), definida como amplitude <0,5mV nas derivações dos membros. Ocasionalmente, fibrilação atrial de início recente e alternância elétrica são relatadas.^{10,17}

Radiografia de tórax

Não é um método de avaliação com alta especificidade, mas pode apresentar área cardíaca aumentada, com aspecto em “moringa”, sugerindo DP importante. Além disso, pode apresentar outros achados, como derrame pleural ou alterações no parênquima pulmonar.¹⁸

Ecocardiograma

A ecocardiografia transtorácica é o método disponível mais eficiente para o diagnóstico de DP, sendo útil para

orientar a pericardiocentese. Pode ser identificado pelo modo M com a persistência de um espaço livre de eco entre o epicárdico e o pericárdio parietal e, se estiver presente tanto na sístole como na diástole, sugere DP >50mL. Sendo assim, o derrame pleural é distinguido do pericárdico pela avaliação da janela paraesternal (2D) no eixo longo, pois exibe o DP entre a aorta descendente e o coração. O DP pode ser classificado como pequeno (50mL a 100mL), moderado (100mL a 500mL) ou grande (>500mL).

Pelo ecocardiograma, os sinais de TC incluem “*swinging heart*”, colapso diastólico do átrio e ventrículo direitos, compressão do átrio esquerdo e aumento das variações respiratórias das velocidades de fluxo tricúspide e mitral, assim como regurgitação da veia cava inferior.¹⁹

Tomografia e ressonância magnética cardíaca

Tem bastante utilidade na avaliação do diagnóstico diferencial. Pode mostrar aumento da veia cava inferior e veias hepáticas, compressão das câmaras cardíacas, arqueamento do septo interventricular e refluxo do contraste para a veia ázigos ou veia cava inferior. Além disso, avalia espessamento ou calcificações pericárdicas, cistos e massas e diferencia a natureza do DP pelas medidas de atenuação. Na ressonância, o conteúdo hemorrágico pode ser identificado pela baixa intensidade em T1 e alta intensidade nas imagens da cine-ressonância com técnica de precessão em estado de equilíbrio (SSFP, *steady-state free precession*).^{12,19,20}

Outros métodos de imagem

O cateterismo cardíaco direito contribui no diagnóstico de tamponamento porque fornece informações importantes, como pressão atrial direita elevada e equalização das pressões entre as múltiplas câmaras, ou seja, átrio direito, ventrículo direito e pressão em cunha capilar pulmonar.²¹

O diagnóstico da pericardite efusivo-constritiva é realizado quando, após a pericardiocentese, não há queda de 50% da pressão atrial direita ou a um nível menor que 10mmHg após a exclusão de causas que possam levar a elevações de pressão atrial direita, como falência ventrículo direito ou regurgitação tricúspide. Tal entidade pode ser encontrada em casos de pacientes submetidos à radiação.

Estudo citológico

Em pacientes com suspeita de DP maligno, a avaliação citológica do líquido pericárdico serve para elucidação diagnóstica.²² A biópsia pericárdica (BP) com a citologia do líquido auxilia na determinação de um diagnóstico específico em 48% a 93% dos procedimentos.^{23,24} No entanto, um resultado negativo não exclui o diagnóstico de malignidade, pois considera-se que, muitas vezes, uma amostra única poderia representar um falso-negativo, além de haver uma dependência da experiência do examinador. A BP pode ser realizada através de pericardiostomia subxifoide (janela) ou por pericardioscopia, esta última avalia de forma direta o espaço pericárdico aumentando a sensibilidade da biópsia.^{5,25}

Artigo de Revisão

Os painéis direcionados de colorações imuno-histoquímica (IHQ) em combinação com características clínicas e morfológicas fornecem diagnósticos mais específicos, o que pode eliminar a necessidade de amostragem de tecido mais invasiva. Através da IHQ, é possível diferenciar a origem mesotelial ou epitelial de células atípicas isoladas e de aglomerados de células, além de identificar o local primário de malignidade num paciente com histórico de múltiplas malignidades ou um local primário não identificado previamente.²⁶

Tratamento

O tratamento para DP em pacientes oncológicos ainda é indefinido.^{2,27} A presença de DP confere um pior prognóstico, e o tratamento depende da condição oncológica de base.^{28,29}

Nos pacientes oncológicos com DP em que não se encontra implantes pericárdicos secundários, o foco do tratamento deve ser no quadro oncológico, com indicação de intervenção pericárdica nos casos de sintomas, especialmente dor torácica, ou quadro de comprometimento hemodinâmico em pacientes com sinais de TC.³⁰⁻³² Muitos pacientes com DP associado ao quadro oncológico são assintomáticos, sem necessidade de tratamento específico para DP.^{33,34}

Os tratamentos cirúrgicos em pacientes com neoplasia incluem pericardiocentese, extensão da drenagem por cateter, janela pericárdica e pericardiectomia cirúrgica.^{15,35-39} Para os casos com DP recorrente ou tamponamento, a janela pericárdica pode ser uma opção interessante.^{15,38,39} Tal procedimento envolve a criação de uma janela real por uma pericardiectomia parcial, gerando, assim, um canal para permitir a drenagem de longo prazo para um espaço adjacente, geralmente a cavidade pleural.⁴⁰

Para pacientes com quadro de DP recorrente com necessidade de múltiplas abordagens, algumas opções são possíveis. A instilação intrapericárdica de agentes citostáticos/esclerosantes pode ser considerada no manejo de DP maligno.^{35,36}

Diversos componentes já foram avaliados para a instilação pericárdica, como tetraciclina, bleomicina e talco estéril. Essas drogas formam rapidamente pontes de adesão pericárdica que determinam a obliteração da cavidade pericárdica e o controle da recorrência do derrame.³⁷ Apesar da alta taxa de sucesso dessas intervenções, com bom perfil de segurança e baixa morbidade,³⁶ os efeitos colaterais decorrentes da pleurodese química ainda limitam sua indicação rotineira. Os principais efeitos colaterais são decorrentes de inflamação induzida, podendo gerar quadro de febre, dor torácica pleurítica e fibrilação atrial.^{15,36-39}

Por outro lado, a injeção pericárdica de drogas, mesmo eficaz para tamponamento pericárdico e DP recorrente, só pode aliviar temporariamente os sintomas.⁴⁰

A quimioterapia sistêmica é eficaz no linfoma e no câncer de pulmão de pequenas células, que são sensíveis a drogas quimioterápicas. Recentemente, a imunoterapia mostrou resultados no tratamento de DP neoplásico, constituindo uma nova opção de tratamento.⁴⁰

Outra linha de tratamento são os anticorpos monoclonais imunomodulatórios contra o receptor do fator de crescimento endotelial vascular. Vários estudos recentes relataram que,

em pacientes com DP maligno, o bevacizumabe parece ser mais eficaz do que os quimioterápicos convencionais, como platina e agentes esclerosantes.^{41,42}

A indicação para radioterapia é a infiltração pericárdica extensa de tumores cardíacos encapsulados ou irressecáveis, como tumores mediastinais.⁴⁰

Afecções pericárdicas e risco de câncer

Alguns estudos têm chamado atenção para um risco aumentado de câncer em pacientes com diagnóstico de afecções pericárdicas.^{8,42,43} Em um estudo de coorte de base populacional do UK Clinical Practice Research Datalink, a pericardite foi associada a um risco subsequente elevado de câncer (razão de risco [HR] 3,03; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 2,74 a 3,36), e essa associação foi particularmente evidente em três meses a partir do diagnóstico de pericardite.⁸

Em outro estudo de coorte nacional dinamarquês com 13.759 pacientes com pericardite aguda, 1.550 foram posteriormente diagnosticados com câncer durante o acompanhamento. A taxa de incidência de câncer foi de 1,5 (IC95% 1,4 a 1,5), com aumento das taxas de câncer de pulmão, rim e bexiga, linfoma, leucemia e câncer metastático não especificado.⁴³

Não está claro se o achado está relacionado a um diagnóstico etiológico errôneo de pericardite na presença de DP. Dessa forma, parece razoável justificar investigações direcionadas para câncer em pacientes que apresentam pericardite/DP em combinação com idade avançada, obesidade ou necessidade de hospitalização.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes F, Luzuriaga GDCJ, Dabarian A, Fernandes ID, Celano PM, Valsi IP, Fernandes FD, Madrini Junior V, Mello D, Freitas Jr AF, Santiago JAD, Queiroz CM; Redação do manuscrito: Fernandes F, Dabarian A, Fernandes ID, Celano PM, Valsi IP, Fernandes FD, Madrini Junior V, Mello D, Freitas Jr AF, Santiago JAD, Queiroz CM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes F, Luzuriaga GDCJ, Dabarian A, Freitas Jr AF.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, Sinak LJ, Hayes SN, Melduni RM, et al. Pericardial Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(6):572-93. doi: 10.4065/mcp.2010.0046.
2. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318.
3. Imazio M, Adler Y. Management of Pericardial Effusion. *Eur Heart J.* 2013;34(16):1186-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs372.
4. Queiroz C M, Cardoso J, Ramires F, ianni BM, Hotta T V, Mady C, et al. Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade: Etiology and Evolution in the Contemporary Era *Int J Cardiovasc Sci.* 2021;34(5 Supl 1):24-31. doi: 10.36660/ijcs.20200247.
5. Corey GR, Campbell PT, van Trigt P, Kenney RT, O'Connor CM, Sheikh KH, et al. Etiology of Large Pericardial Effusions. *Am J Med.* 1993;95(2):209-13. doi: 10.1016/0002-9343(93)90262-n.
6. Sagristà-Sauleda J, Mercé J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical Clues to the Causes of Large Pericardial Effusions. *Am J Med.* 2000;109(2):95-101. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00459-9.
7. Levy PY, Corey R, Berger P, Habib G, Bonnet JL, Levy S, et al. Etiologic Diagnosis of 204 Pericardial Effusions. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(6):385-91. doi: 10.1097/01.md.0000101574.54295.73.
8. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial Diseases in Patients with Cancer: Contemporary Prevalence, Management and Outcomes. *Heart.* 2020;106(8):569-74. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315852.
9. Chahine J, Shekhar S, Mahalwar G, Imazio M, Collier P, Klein A. Pericardial Involvement in Cancer. *Am J Cardiol.* 2021;145:151-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.092.
10. Chinchilla-Trigos LA, Jiménez-Fuentes E, Meneses-García A, Cobos-Ortiz M. Treatment of Pericardial Effusion in Cancer Patients. *Cancer+.* 2020;2(4):7-14. doi: 10.18063/cp.v2i4.353.
11. Bruch C, Schmermund A, Dages N, Bartel T, Caspari G, Sack S, et al. Changes in QRS Voltage in Cardiac Tamponade and Pericardial Effusion: Reversibility after Pericardiocentesis and after Anti-Inflammatory Drug Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):219-26. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01313-4.
12. Refaat MM, Katz WE. Neoplastic Pericardial Effusion. *Clin Cardiol.* 2011;34(10):593-8. doi: 10.1002/clc.20936.
13. Çelik S, Lestuzzi C, Cervasato E, Dequanter D, Piotti P, De Biasio M, et al. Systemic Chemotherapy in Combination with Pericardial Window has Better Outcomes in Malignant Pericardial Effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2288-93. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.04.031.
14. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil IJ, Viana-Tejedor A, De Agustín A, Vivas D, Palacios-Rubio J, et al. Cause and Long-Term Outcome of Cardiac Tamponade. *Am J Cardiol.* 2016;117(4):664-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.023.
15. Fitzgerald DB, Koegelenberg CFN, Yasufuku K, Lee YCC. Surgical and Non-Surgical Management of Malignant Pleural Effusions. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(1):15-26. doi: 10.1080/17476348.2018.1398085.
16. Wagner PL, McAleer E, Stillwell E, Bott M, Rusch VW, Schaffer W, et al. Pericardial Effusions in the Cancer Population: Prognostic Factors after Pericardial Window and the Impact of Paradoxical Hemodynamic Instability. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):34-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.015.
17. Wilkes JD, Fidias P, Vaickus L, Perez RP. Malignancy-Related Pericardial Effusion. 127 Cases from the Roswell Park Cancer Institute. *Cancer.* 1995;76(8):1377-87. doi: 10.1002/1097-0142(19951015)76:8<1377::aid-cnrcr2820760813>3.0.co;2-m.
18. Pohjola-Sintonen S, Tötterman KJ, Salmo M, Siltanen P. Late Cardiac Effects of Mediastinal Radiotherapy in Patients with Hodgkin's Disease. *Cancer.* 1987;60(1):31-7. doi: 10.1002/1097-0142(19870701)60:1<31::aid-cnrcr2820600107>3.0.co;2-d.
19. Almajed MR, Obri MS, Kamran W, Entz A. Malignant Cardiac Tamponade: A Complication of Untreated Breast Cancer. *Cureus.* 2022;14(7):e26787. doi: 10.7759/cureus.26787.
20. Klein AL, Abbara S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B, et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Pericardial Disease: Endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):965-1012.e15. doi: 10.1016/j.echo.2013.06.023.
21. Mulvagh SL, Rokey R, Vick GW 3rd, Johnston DL. Usefulness of Nuclear Magnetic Resonance Imaging for Evaluation Of Pericardial Effusions, and Comparison with Two-Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol.* 1989;64(16):1002-9. doi: 10.1016/0002-9149(89)90798-4.
22. Burazor I, Imazio M, Markel G, Adler Y. Malignant Pericardial Effusion. *Cardiology.* 2013;124(4):224-32. doi: 10.1159/000348559.
23. Atar S, Chiu J, Forrester JS, Siegel RJ. Bloody Pericardial Effusion in Patients with Cardiac Tamponade: Is the Cause Cancerous, Tuberculous, or Iatrogenic in the 1990s? *Chest.* 1999;116(6):1564-9. doi: 10.1378/chest.116.6.1564.
24. Nugue O, Millaire A, Porte H, De Groote P, Guimier P, Wurtz A, et al. Pericardioscopy in the Etiologic Diagnosis of Pericardial Effusion in 141 Consecutive Patients. *Circulation.* 1996;94(7):1635-41. doi: 10.1161/01.cir.94.7.1635.
25. Bardales RH, Stanley MW, Schaefer RF, Liblit RL, Owens RB, Surhland MJ. Secondary Pericardial Malignancies: A Critical Appraisal of the Role of Cytology, Pericardial Biopsy, and DNA Ploidy Analysis. *Am J Clin Pathol.* 1996;106(1):29-34. doi: 10.1093/ajcp/106.1.29.
26. Wiener HG, Kristensen IB, Haubek A, Kristensen B, Baandrup U. The Diagnostic Value of Pericardial Cytology. An Analysis of 95 Cases. *Acta Cytol.* 1991;35(2):149-53.
27. Nistor CE, Ciuche A, Bonta E, Horvat T. Malignant Pericardial Effusions. In: Nistor CE, Tsui S, Kirali K, Ciuche A, Aresu G, Kocher G, editors. *Thoracic Surgery.* Dordrecht: Springer; 2020. p. 627-44.
28. Jama GM, Scarci M, Bowden J, Marciniak SJ. Palliative Treatment for Symptomatic Malignant Pericardial Effusion†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(6):1019-26. doi: 10.1093/icvts/ivu267.
29. Bari MA, Abdel-aal KM, Mohamed RG, Abdel-maboud AM, Helmy AA. Video-Assisted Thoracoscopic Pericardial Window for Massive Pericardial Effusion: South Egypt experience. *J Egypt Soc Cardio-Thorac Surg.* 2017;25:73-8. doi: 10.1016/j.jescts.2017.02.005.
30. Mirhosseini SM, Fakhri M, Mozaffary A, Lotfaliany M, Behzadnia N, Ansari Aval Z, et al. Risk Factors Affecting the Survival Rate in Patients with Symptomatic Pericardial Effusion Undergoing Surgical Intervention. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(4):495-500. doi: 10.1093/icvts/ivs491.
31. Muhammad MI. The Pericardial Window: Is a Video-Assisted Thoracoscopy Approach Better than a Surgical Approach? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(2):174-8. doi: 10.1510/icvts.2010.243725.
32. Yoon DW, Cho JH, Choi YS, Kim J, Kim HK, Zo JI, et al. Predictors of Survival in Patients who Underwent Video-Assisted Thoracic Surgery Talc Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion. *Thorac Cancer.* 2016;7(4):393-8. doi: 10.1111/1759-7714.12354.
33. Nistor CE, G van CS, Ciritel AA, Nemes AF, Ciuche A. The Association of Minimally Invasive Surgical Approaches and Mortality in Patients with Malignant Pleuropericarditis-A 10 Year Retrospective Observational Study. *Medicina.* 2022;58(6):718. doi: 10.3390/medicina58060718.

Artigo de Revisão

34. Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer Treatment-Associated Pericardial Disease: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(12):156. doi: 10.1007/s11886-019-1225-6.
35. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural Fluid pH as a Predictor of Survival for Patients with Malignant Pleural Effusions. *Chest*. 2000;117(1):79-86. doi: 10.1378/chest.117.1.79.
36. Sayir F, Cobanoglu U, Mergan D, Demir H. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Malignant Pleural Effusions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(2):415-8.
37. Xia H, Wang XJ, Zhou Q, Shi HZ, Tong ZH. Efficacy and Safety of Talc Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87060. doi: 10.1371/journal.pone.0087060.
38. Loizzi D, Sollitto F, Piazzolla M, Ardò NP. Thoracoscopic Pleurodesis Using Talc Poudrage versus Cytotoxic Drug in Malignant Pleural Effusion: Narrative Review. *J Xiangya Med*. 2021; 6:1-10. doi: 10.21037/jxym-20-67.
39. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(7):839-49. doi: 10.1164/rccm.201807-1415ST.
40. Zhang J, Zhang Q, Chen X, Zhang N. Management of Neoplastic Pericardial Disease. *Herz*. 2020;45(Suppl 1):46-51. doi: 10.1007/s00059-019-4833-4.
41. Chen D, Zhang Y, Shi F, Zhu H, Li M, Luo J, et al. Intrapericardial Bevacizumab Safely and Effectively Treats Malignant Pericardial Effusion in Advanced Cancer Patients. *Oncotarget*. 2016;7(32):52436-41. doi: 10.18632/oncotarget.9420.
42. Søgaard KK, Sørensen HT, Smeeth L, Bhaskaran K. Acute Pericarditis and Cancer Risk: A Matched Cohort Study Using Linked UK Primary and Secondary Care Data. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e009428. doi: 10.1161/JAHA.118.009428.
43. Søgaard KK, Farkas DK, Ehrenstein V, Bhaskaran K, Bøtker HE, Sørensen HT. Pericarditis as a Marker of Occult Cancer and a Prognostic Factor for Cancer Mortality. *Circulation*. 2017;136(11):996-1006. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024041.



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

Tumores Cardíacos Obstrutivos

Obstructive Cardiac Tumors

Sanderson Antonio Cauduro,¹ João Pedro Passos Dutra,² Fabio Fernandes,³ Marcelly Bonatto,⁴ Maria Verônica Câmara Santos,⁵ Letícia dos Santos de Oliveira Rocha,⁶ Talita Ribeiro Mialski,⁷ Ana Paula Konig da Nobrega,⁴ Simone Cristina Soares Brandão,⁸ Silvio Henrique Barberato⁹

Hospital Erasto Gaertner – Cardio-Oncologia,¹ Curitiba, PR – Brasil

Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON),² Florianópolis, SC – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Santa Casa de Curitiba,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia – DCC,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pequeno Príncipe,⁶ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Federal do Paraná Hospital de Clínicas,⁷ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Federal de Pernambuco,⁸ Recife, PE – Brasil

CardioEco Centro de Diagnóstico Cardiovascular,⁹ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Tumores cardíacos são entidades clínicas consideradas raras e podem acometer qualquer tecido cardíaco. Os tumores cardíacos metastáticos (secundários) são mais frequentemente diagnosticados que os tumores primários (malignos ou benignos). Ambos podem causar obstruções valvares e/ou das vias de entrada e saída de quaisquer câmaras cardíacas, causando sintomas de insuficiência cardíaca, além de embolizações e arritmias. O tratamento dos tumores benignos geralmente é cirúrgico, e o dos tumores metastáticos e malignos primários dependerá da origem e do tipo, com prognóstico reservado. A recorrência dos tumores benignos é frequente. O objetivo deste artigo é proporcionar ao clínico ferramentas para otimizar o diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento de tumores com características obstrutivas, causadores de insuficiência cardíaca.

Introdução

O achado de massas cardíacas é um desafio frequente na prática clínica. Elas abrangem uma ampla gama de apresentações tais como tumores, trombos, vegetações e alterações estruturais anômalas.^{1,2} Os tumores cardíacos, massas a serem abordadas neste artigo, podem ser divididos em primários e secundários. Os primários são muito raros, com a incidência descrita como 1,38/100 milhões de indivíduos³ e achados em menos de 1:2.000 necrópsias.¹ Estima-se que 90% deles sejam benignos e originados no

miocárdio ou no pericárdio, sendo na sua maioria mixomas nos adultos e rhabdomiomas em crianças.⁴ Já os tumores primários malignos na maioria são sarcomas, seguidos pelos linfomas.³ Os tumores secundários (metástases) são malignos por definição e apresentam incidência mais elevada que os tumores primários.⁵

Os tumores cardíacos podem ser achados incidentais, algo que se tornou mais frequente na última década com os avanços dos métodos de imagem.⁶ Podem ser assintomáticos ou levar a manifestações sistêmicas, embolias e comprometimento das estruturas cardíacas. Dependendo da localização e tamanho do tumor, os sintomas mais frequentes são dispneia, dor torácica, hipotensão, cianose, síncope e arritmias. Esses sintomas são resultados do efeito da massa que interfere na função das estruturas cardíacas e no fluxo sanguíneo coronário ou intracavitário.⁷ A diferenciação entre tumores benignos e malignos é importante do ponto de vista prognóstico, mas devemos ressaltar que mesmo tumores benignos podem ter repercussão clínica importante relacionada a sua localização e tamanho. O emprego de multimodalidade de imagem geralmente é necessário para avaliação da etiologia dos tumores cardíacos.⁸ A localização e o aspecto da massa, características da imagem e idade do paciente são alguns fatores úteis para o diagnóstico, que na maioria das vezes exclui a necessidade de biópsia. Os tumores cardíacos obstrutivos apresentam distribuição relativamente previsível nos ventrículos, átrios e valvas, como demonstrado na Figura 1.⁹ Devemos destacar que a abordagem terapêutica deve ser individualizada, levando em consideração fatores como possibilidade de ressecção cirúrgica do tumor, comorbidades e o prognóstico da doença oncológica, no caso dos tumores secundários. Dessa forma, o tratamento dos tumores cardíacos envolve decisões compartilhadas pela equipe multidisciplinar.¹⁰

Nesta revisão focaremos no diagnóstico e tratamento dos tumores cardíacos primários e secundários cuja manifestação clínica está associada à obstrução hemodinâmica causada pelo tumor, desencadeando insuficiência cardíaca, síncope e choque. Os tumores de pericárdio e tumores extracardíacos associados à compressão e síndrome de baixo débito cardíaco não serão abordados.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Neoplasias Cardíacas; Ecocardiografia; Espectroscopia de Ressonância Magnética; Diagnóstico por Imagem

Correspondência: Sanderson Antonio Cauduro •

Hospital Erasto Gaertner – Cardio-Oncologia – Rua Dr. Ovide do Amaral, 201, CEP 81520-060, Jardim das Américas, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: scauduro@gmail.com, cauduro.apple@gmail.com

Artigo recebido em 02/01/2023, revisado em 12/02/2023, aceito em 17/03/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230001>

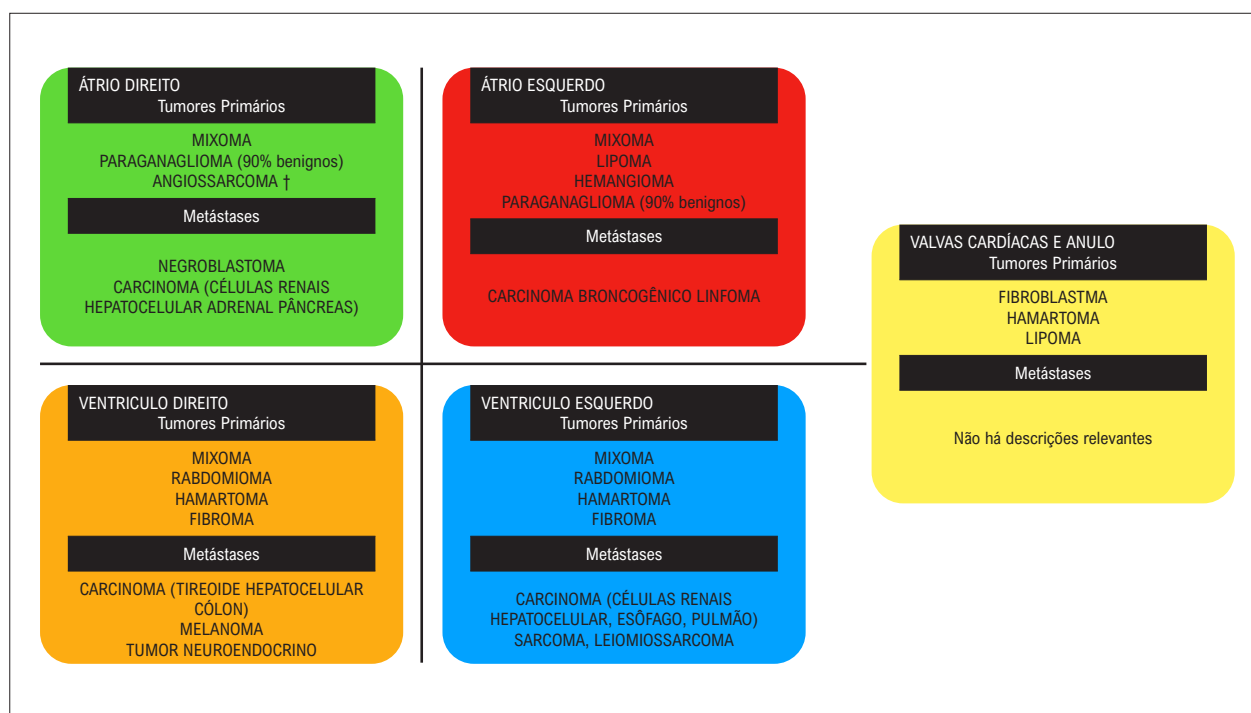


Figura 1 – Localização específica dos principais tumores cardíacos obstrutivos detectados à ecocardiografia transtorácica. Adaptado de Griborio Guzman AG et al. † Característica maligna.

Utilização da imagem cardiovascular para diagnóstico de tumores cardíacos obstrutivos

Massas intracardíacas associadas a choque, síncope ou baixo débito cardíaco demandam investigação não invasiva, se possível evitando procedimentos invasivos, como biópsia do tecido investigado. Atualmente, a investigação por multimodalidade de imagem permite esclarecer a etiologia da maioria dessas massas.

1) Ecocardiograma transtorácico

a. Bidimensional com Doppler: método amplamente disponível, constitui a técnica de imagem de primeira linha para a investigação diagnóstica na suspeita de massa intracavitária cardíaca. O exame pode delinear a localização, tamanho, tipo de fixação, mobilidade e consequências hemodinâmicas, além da presença de derrame pericárdico ou outras anormalidades associadas. Além disso, o uso do Doppler permite avaliar débito cardíaco e gradiente instantâneo entre as câmaras, importante em casos de obstrução tumoral (Figura 2). Sua utilidade pode ser limitada em pacientes com janela acústica desfavorável, como em obesos, naqueles com DPOC ou enfisema subcutâneo, ou na investigação de massas oriundas de veias cavas ou ramos pulmonares.

b. Ecocardiograma tridimensional: fornece dados adicionais anatômicos na caracterização espacial do tumor, capazes de aumentar a acurácia diagnóstica do método, auxiliar na estratégia cirúrgica e monitorar resultados imediatos e tardios de procedimentos.

c. Ecocardiograma transesofágico: útil para complementar a avaliação anatômica e funcional quando o ecocardiograma não foi esclarecedor e para avaliação intraoperatória.

d. Ecocardiograma com contraste: tumores malignos, como os sarcomas, são bastante vascularizados, enquanto os benignos, como os mixomas, não têm essa característica. Os trombos, uma condição avascular bastante frequente, são os principais diagnósticos diferenciais. Assim, os contrastes endocavitários permitem caracterizar os limites e o formato das massas, além de informar sobre a presença ou ausência de neovascularização adjacente ao miocárdio.⁸

2) Tomografia computadorizada cardíaca

Apresenta ótima acurácia para definição anatômica do tumor e de estruturas adjacentes, possibilitando avaliar o potencial obstrutivo dessas estruturas (Figura 3). Além disso, permite avaliação complementar da circulação coronariana, útil na avaliação de doença coronariana obstrutiva concomitante e eventual planejamento cirúrgico. Seu uso exige o emprego de radiação ionizante e contraste iodado. Dessa forma, sua utilização deve ser considerada quando os demais exames de imagem não forem conclusivos.⁸

3) Ressonância magnética cardíaca

Trata-se de modalidade diagnóstica indispensável na definição etiológica de tumores e massas cardíacas. Apresenta a possibilidade de caracterização tecidual, permitindo a definição do conteúdo da estrutura estudada como gordura, líquido, fibrose ou trombo, por exemplo. A avaliação da

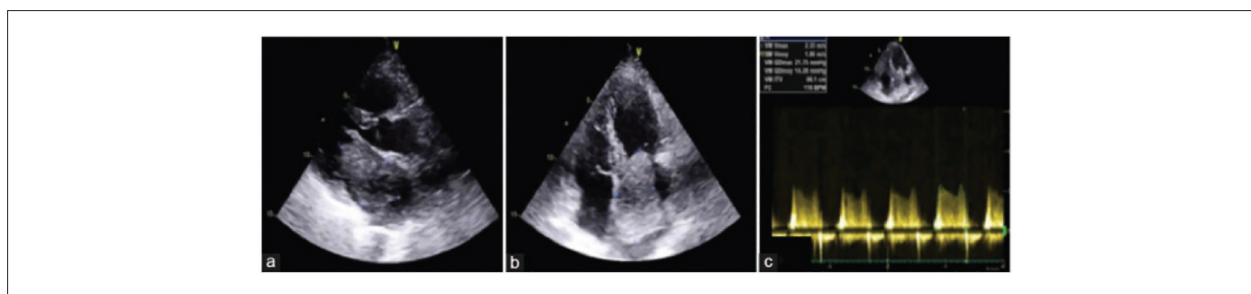


Figura 2 – Mixoma gigante em átrio esquerdo de adulto no ecocardiograma bidimensional. A) corte paraesternal de eixo longo. B) corte apical de quatro câmaras. Em ambas as imagens, o tumor obstrui a via de entrada do ventrículo esquerdo. C) Doppler contínuo mostra elevação de gradiente médio (14 mmHg) compatível com obstrução.

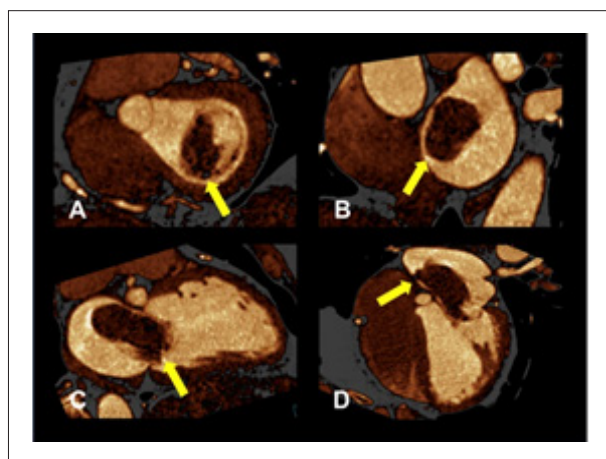


Figura 3 – Tomografia cardíaca de paciente masculino, 58 anos, evidenciando mixoma em topografia de átrio direito e esquerdo (setas). A, B) Imagens em eixo curto do átrio esquerdo demonstrando protrusão do tumor no plano da valva mitral, obstruindo parcialmente a via de entrada do ventrículo esquerdo. C) Imagem em duas câmaras, evidenciando extensão da massa em seu maior eixo. D) Imagem em corte das quatro câmaras do coração, observando-se pedículo tumoral aderido ao septo interatrial e a relação da massa com o orifício valvar mitral. Imagem cortesia do Dr. Tiago Augusto Magalhães.

perfusão dos tumores cardíacos pode definir a magnitude de sua vascularização, apontando indícios de malignidade. Tem ótima resolução espacial/temporal, permitindo avaliação anatômica da presença de obstrução causada pelo tumor nas vias de entrada e saída das câmaras cardíacas (Figura 4), assim como fluxos intracavitários.^{11,12}

4) PET/CT

A tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada (PET/CT) é uma modalidade que une a CT da radiologia e a PET da medicina nuclear em um único exame, ajudando no estadiamento e na avaliação de recidiva e de resposta terapêutica de vários tipos de câncer. Esse exame não apresenta limitações quanto a janela acústica, próteses metálicas e insuficiência renal.^{8,13-16} O PET/CT emprega radiofármacos para definir as imagens, como a fluordesoxiglicose marcada com flúor-18 (¹⁸F-FDG). A captação dessa substância pelas células tumorais reflete atividade metabólica e grau de agressividade da doença,

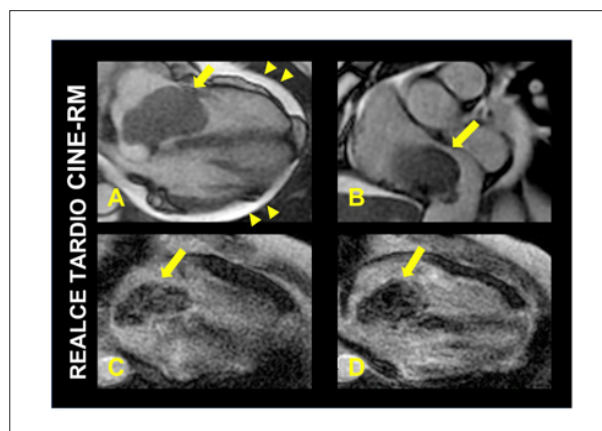


Figura 4 – Ressonância Magnética do coração em paciente de 34 anos, portadora de volumosa massa ocupando átrio direito (setas). A) Imagem de cine-ressonância em incidência de 4 câmaras apresentando massa atrial direita ocupando parte do plano valvar tricúspide durante a diástole ventricular, com obstrução parcial à via de entrada do ventrículo direito. Adicionalmente, observa-se derrame pericárdico discreto (cabeças de seta). Em B), observa-se plano do eixo curto do átrio direito, onde se evidencia obstrução parcial do ostio da veia cava inferior pela massa atrial. C, D) Imagens de realce tardio demonstram captação de contraste paramagnético, o que torna improvável o diagnóstico de trombo intracavitário. Imagens de perfusão dinâmica da massa (não demonstradas) demonstraram que essa estrutura apresentava sinais de alta vascularização, sugerindo o diagnóstico de neoplasia maligna. Imagem cortesia do Dr. Tiago Augusto Magalhães.

ajudando na diferenciação entre tumores malignos e benignos e, assim, evitando biópsias cardíacas e tratamentos invasivos desnecessários.¹²

Tumores cardíacos secundários obstrutivos

Os tumores cardíacos secundários, como as metástases cardíacas, são os tumores cardíacos mais frequentes na prática clínica, sendo 22 a 132 vezes mais comuns que as neoplasias primárias do coração.^{17,18} As metástases cardíacas podem ocorrer por quatro vias: a) extensão direta, b) corrente sanguínea, c) sistema linfático (mais frequente), d) disseminação intracavitária através da veia cava ou das veias pulmonares. As câmaras cardíacas direitas recebem a maior parte da drenagem linfática, sendo mais acometidas por metástases. Os tumores secundários apresentam localização miocárdica, endocárdica ou pericárdio e podem afetar todas as faixas etárias.¹⁹ As metástases cardíacas podem ser

Artigo de Revisão

encontradas em até 18% de indivíduos com câncer estágio IV,²⁰ principalmente melanoma e linfoma.²¹ Neoplasias torácicas como pulmão, mama e esôfago também estão entre os cânceres mais comumente associados a metástases para o coração.^{18,22}

Na maioria dos casos, as metástases cardíacas são clinicamente silenciosas e diagnosticadas apenas na avaliação *post-mortem*.¹⁰ Quando sintomáticos, a principal manifestação clínica é o derrame pericárdio, com grau de gravidade variável. Nos tumores que acometem o miocárdio, pode ocorrer infiltração e edema da parede, causando arritmias, como fibrilação ou flutter atrial, e até bloqueios atrioventriculares. Podem ocorrer manifestações associadas a disfunção sistólica ou diastólica ventricular, principalmente naqueles tumores com acometimento difuso dos ventrículos. O infarto agudo do miocárdio é raro, podendo ser ocasionado por trombo, compressão perivascular ou extrínseca. Nos tumores que se disseminam através da veia cava, como carcinoma renal e carcinoma hepatocelular, pode haver obstrução completa do átrio direito e bloqueio da valva tricúspide, resultando em clínica semelhante a pericardite constritiva ou miocardiopatia restritiva.²⁰

Como já ressaltado, as câmaras cardíacas direitas são as mais envolvidas pelos tumores secundários, sendo uma das apresentações mais graves dos tumores metastáticos a obstrução das câmaras direitas. Esses casos se manifestam com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita, tais como ascite, turgência jugular, edema de membros inferiores, cianose, síncope, bloqueio de ramo direito, sopro sistólico ejetivo na borda paraesternal esquerda, hipertensão pulmonar e até morte súbita. Casos de embolismo pulmonar secundários a fragmentação e deslocamento do tumor²³⁻²⁵ já foram descritos. Tumores neuroendócrinos podem ser mais associados com insuficiência cardíaca por envolvimento valvar, como na síndrome carcinoide. Há relato de tumor

neuroendócrino não funcionante metastático para ventrículo direito, levando à obstrução da via de saída.²⁶

Existem inúmeros relatos de casos de metástases causando obstrução da via de saída ventricular relacionados a neoplasias com sítio primário de diversas origens, tais como sarcoma de tecidos moles, linfoma, leucemia, lipossarcoma, carcinoma de ovário, adenocarcinoma renal, tumores hepáticos, adenocarcinoma (pâncreas e colorretal), e até carcinoma de células escamosas de base de língua.^{24,25,27-30}

Embora menos comuns, existem relatos de obstrução da via de entrada (Figura 5) e via de saída do ventrículo esquerdo em indivíduos com sarcoma sinovial de pé e leiomiossarcoma pleomórfico grau III, ambos submetidos a tratamento com quimioterapia e radioterapia paliativos e evolução para óbito entre 3 e 6 meses.²⁷ A obstrução do ventrículo esquerdo tem como principal manifestação a dispneia progressiva. As massas podem infiltrar a parede ventricular e avançar para a via de saída, causando restrição ao fluxo. Uma apresentação semelhante foi descrita também em um indivíduo com carcinoma renal de células claras; mesmo após retirada cirúrgica da massa, óbito ocorreu após 1 mês.³¹

Entre os métodos diagnósticos invasivos, destaca-se a pericardioscopia, que permite a inspeção do pericárdio e epicárdio e, então, a realização da biópsia do tecido. É uma potente aliada para o diagnóstico, sobretudo em doenças de origem desconhecida, principalmente quando associada a estudos de avaliação patológica e molecular.¹⁰ Nos casos em que há obstrução de ventrículo direito, o uso de cateter de Swan-Ganz pode ser útil, e a cateterização pode permitir biópsia do tumor, entretanto com risco não desprezível no procedimento.²⁵ O tratamento relacionado aos tumores cardíacos secundários depende da análise das complicações e manifestações clínicas associadas à presença da metástase cardíaca, prognóstico e status funcional do paciente,³² não havendo diretrizes específicas para cada situação. Arritmias

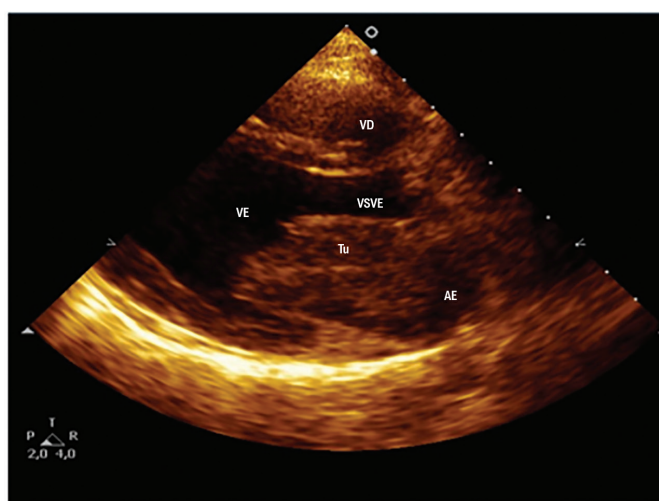


Figura 5 – Ecocardiograma transtorácico (corte paraesternal longitudinal). Metástase tumoral (osteossarcoma) originando-se em veia pulmonar superior direita com extensão para o átrio esquerdo e protrusão para o ventrículo esquerdo. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; Tu: tumor; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito. Imagem dos autores.

hemodinamicamente significativas devem ser tratadas com cardioversão e ablação por radiofrequência, quando indicadas. Em casos de bloqueios avançados, o suporte com implante de marcapasso pode ser necessário. O tratamento cirúrgico deve ser considerado em: a) casos cujo prognóstico é favorável; b) ausência de envolvimento de outros sítios metastáticos; c) quando o tumor pode ser completamente removido; ou d) na presença de tumores obstrutivos. Quimioterapia e/ou radioterapia adjuvantes devem ser realizadas em conjunto conforme a especificidade do tumor.¹⁰

Para tumores obstrutivos, muitas vezes são necessárias medidas mais agressivas para garantir a estabilidade hemodinâmica. Estratégias de tratamentos como próteses (stents) na via de saída do ventrículo direito em carcinoma sarcomatoide metastático, e mesmo cirurgia de emergência com ou sem reconstrução valvar pulmonar e/ou tricúspide seguida de quimioterapia neoadjuvante, já foram descritas.²³⁻²⁵ Em boa parte dos casos, as metástases cardíacas são encontradas em tumores já muito disseminados, nos quais o tratamento paliativo com quimioterapia e/ou radioterapia é uma das únicas alternativas. Em geral o prognóstico é ruim, com óbito em menos de 6 meses.^{25,27-29,31,33}

Tumores cardíacos primários

Os tumores cardíacos são raros (0,001% a 0,3%, segundo estudos patológicos), sendo classificados como benignos ou malignos, primários ou secundários (metastáticos).

Os secundários ocorrem com maior frequência. Apresentam localização variável (miocárdio, endocárdio e pericárdio), características histopatológicas distintas e manifestações clínicas dependentes da localização e comprometimento hemodinâmico, podendo abranger todas as faixas etárias.¹⁹

Na população pediátrica, a maioria dos casos apresenta padrão benigno com evolução prognóstica satisfatória. Dentre os tumores primários benignos, os mais prevalentes e com potencial obstrutivo estão representados, por ordem crescente de frequência, pelos rabiomiomas, teratomas, fibromas e mixomas.

Os tumores malignos ocorrem em cerca de 10% dos casos e apresentam comportamento agressivo com prognóstico limitado e alta mortalidade, sendo o rabiomiossarcoma o subtipo primário mais prevalente.³⁴

Tumores primários benignos

Rabiomioma – Neoplasia cardíaca primária mais comum em crianças, correspondendo a mais de 60% dos tumores cardíacos nessa faixa etária. Aproximadamente 75% dos casos são diagnosticados no primeiro ano de vida, sendo a maioria no período pré-natal (eco fetal) ou neonatal. Pode ser assintomática ou manifestar-se por sinais de obstrução ao fluxo sanguíneo, além de comprometimento da função miocárdica e arritmias. Existe uma forte correlação entre a presença de rabiomioma cardíaco e a esclerose tuberosa, presente em 50% das crianças com o tumor, que pode apresentar-se como massa única ou múltiplas.¹⁹

Apresenta padrão de crescimento bifásico, com aumento progressivo até o início do terceiro trimestre de gestação, com regressão total ou parcial até o primeiro ano de vida, razão

pela qual a conduta tende a ser conservadora, a menos que a paciente apresente sinais de descompensação cardíaca. É um tumor não infiltrativo, não metastatizante, geralmente localizado nos ventrículos, principalmente na região septal, podendo causar obstrução fixa ou dinâmica nas vias de entrada ou saída.³⁵

Teratoma – Embora raro, corresponde a 2/3 dos tumores cardíacos pediátricos, e é particularmente diagnosticado no período fetal. Localiza-se comumente próximo aos vasos da base, determinando derrame pericárdico e comprometimento miocárdico local e podendo levar ao óbito fetal ou morte súbita.

Assim como outros teratomas, são massas sólidas com componentes císticos e neuroepiteliais.^{7,19}

Fibroma – Pode estar associado à Síndrome de Gorlin. Localiza-se preferencialmente no septo ou na parede livre ventricular, é geralmente nodular e único, pode ser bem ou mal delimitado, pode ter calcificações ou não, e não tem tendência à regressão. O tratamento é cirúrgico, através da ressecção completa, mas nem sempre é possível, devido ao tamanho e ao aspecto infiltrativo, o que pode levar a indicação de transplante cardíaco.^{7,34}

Mixoma – Mais comum em adultos, mas pode ocorrer em crianças mais velhas, e é frequentemente associado a síndromes genéticas (LAMB, NAME e Carney) e endocrinopatias (hiperplasia adrenal, gigantismo e tumor de células de Sertoli testicular).

Localizado principalmente no átrio esquerdo, aderido ao septo atrial ou adjacentes à fossa oval, tipicamente pedunculado, podendo também se originar na parede ventricular ou em valvas cardíacas em proporções variáveis (Tabela 1).⁹

Pode apresentar clínica obstrutiva atrioventricular e fenômenos embólicos (embolia paradoxal) tanto para a árvore arterial pulmonar quanto para a periferia ou território vascular cerebral, a depender do lado acometido (mais frequentemente do lado esquerdo). Também pode se manifestar através de arritmias e sinais e sintomas de insuficiência cardíaca aguda descompensada, o que traz potencial risco de morte.

O diagnóstico diferencial é realizado com trombo organizado e com doenças inflamatórias, pela possibilidade de manifestar-se como sintomas constitucionais devidos à liberação de citocinas. Requer diagnóstico imediato e ressecção cirúrgica, pelo alto risco de embolização (observada em até 1/3 dos pacientes).

Tabela 1 – Tabela 1 – Frequência dos mixomas e sua distribuição entre as câmaras cardíacas

Mixomas	Frequência (%)
Átrio direito	12,7-28,0
Átrio esquerdo	60,0-90,0
Biatriais	1,3-8,5
Ventrículo esquerdo	0,6-4,0
Ventrículo direito	1,7-8,0
Multifocal	0,8-1,6

O ecocardiograma transtorácico é o método diagnóstico inicial, sendo o transesofágico o de maior sensibilidade (95% *versus* 100%). A ressonância magnética cardíaca é um método complementar que oferece excelente caracterização tecidual e identificação de invasão local, além da diferenciação com outros tipos de tumores. O PET/CT pode ser útil na diferenciação de malignidade e no diagnóstico de tumores neuroendócrinos. O prognóstico dos mixomas é excelente quando tratado com ressecção cirúrgica imediata. As taxas de sobrevida global são análogas às da população geral da mesma idade, apresentando porém taxas de recorrência pós-cirúrgica entre 1% a 6%.^{7,9,34}

Tumores primários malignos

São raros, com prognóstico reservado. Os sarcomas são os mais prevalentes; entretanto, há descrições de tumores de células germinativas, tumor rabdoide e linfomas.³⁴

Rabdomiossarcoma – Dentre os sarcomas, é o subtipo mais prevalente na população pediátrica, representando cerca de 4 a 7%, e afeta frequentemente as valvas cardíacas. A apresentação clínica está associada ao caráter invasivo ou obstrutivo, com difícil caracterização semiológica, devido ao seu rápido crescimento. Cerca de 46% dos pacientes apresentam doença metastática ao diagnóstico, a qual se disseminou por via linfática ou por contiguidade, e a obstrução da árvore arterial pulmonar é uma manifestação a ser considerada. O tratamento envolve cirurgia, quimioterapia e radioterapia e é limitado pela agressividade do tumor, que pode resultar em baixas taxas de sobrevida, na maioria dos casos inferior a 1 ano.^{7,34}

Conclusão

Esta revisão sobre tumores intracardíacos obstrutivos nos mostra que sua incidência é baixa, mas devem ser considerados em casos em que se detectam massas intracardíacas com comprometimento hemodinâmico compatível com baixo débito. Em adultos e crianças, destacamos os mixomas como os tumores benignos mais comuns, enquanto as metástases tumorais (principalmente oriundos de melanomas, câncer de pulmão, rim e cólon) caracterizam os casos malignos mais frequentes e com prognóstico limitado.

Referências

1. Basso C, Rizzo S, Valente M, Thiene G. Cardiac Masses and Tumours. *Heart*. 2016;102(15):1230-45. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306364.
2. Palaskas N, Thompson K, Gladish G, Agha AM, Hassan S, Iliescu C, et al. Evaluation and Management of Cardiac Tumors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(4):29. doi: 10.1007/s11936-018-0625-z.
3. Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, Tanganelli P, Scalese M, Cesareo F, et al. Incidence Rate of Primary Cardiac Tumors: A 14-year Population Study. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(1):37-43. doi: 10.2459/JCM.0000000000000059.
4. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Heart and Pericardium. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):441-52. doi: 10.1016/j.jtho.2015.11.009.
5. Roberts WC. Primary and Secondary Neoplasms of the Heart. *Am J Cardiol*. 1997;80(5):671-82. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00587-0.
6. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Hoimes C, Park SJ. Characteristics and Survival of Malignant Cardiac Tumors: A 40-Year Analysis of > 500 Patients. *Circulation*. 2015;132(25):2395-402. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016418.
7. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, Mughrabi A, Hussain Z, Manisty C, et al. Cardiac Tumors: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020;2(2):293-311. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.05.009.
8. Melo MDT, Paiva MC, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):845-909. doi: 10.36660/abc.20200266.

O ecocardiograma ainda é o método diagnóstico por imagem mais tradicional, fornecendo características iniciais sobre a massa a ser investigada. Outros métodos, como a ressonância magnética cardíaca, podem ser aplicados nas investigações adicionais. Atenção especial deve ser dada aos pacientes que já tenham diagnóstico de certos tipos de câncer e que evoluam com dispnéia progressiva.

Além de causas frequentes, como anemia, diagnósticos diferenciais com tumor obstrutivo intracardíaco devem ser considerados como efeitos da quimioterapia, sarcopenia, disfunção sistólica ou diastólica ventricular, embolia pulmonar e síndromes restritivas. O tratamento pode ser curativo, como nos mixomas, ou paliativo, sempre considerando o prognóstico do tumor inicial primário.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Coordenação: Cauduro SA, Dutra JPP; Redação do manuscrito: Cauduro SA, Dutra JPP, Fernandes F, Bonatto M, Santos MVC, Rocha LSO, Mialski TR, Nobrega APK, Brandão SCS, Barberato SH; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cauduro SA, Dutra JPP, Fernandes F, Brandão SCS, Barberato SH.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

9. Griborio-Guzman AG, Aseyev OI, Shah H, Sadreddini M. Cardiac Myxomas: Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Heart*. 2022;108(11):827-33. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319479.
10. Burazor I, Aviel-Ronen S, Imazio M, Goitein O, Perelman M, Shelestovich N, et al. Metastatic Cardiac Tumors: From Clinical Presentation Through Diagnosis to Treatment. *BMC Cancer*. 2018;18(1):202. doi: 10.1186/s12885-018-4070-x.
11. Shenoy C, Grizzard JD, Shah DJ, Kassi M, Reardon MJ, Zagurovskaya M, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Suspected Cardiac Tumour: A Multicentre Outcomes Study. *Eur Heart J*. 2021;43(1):71-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehab635.
12. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86. doi: 10.5935/abc.20145006.
13. Brandão SCS, Dompieri LT. PET-CT 18F-FDG Applications in Cardiac Tumors. 2019;32(4):309-17. doi: 10.5935/2318-8219.20190048.
14. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron Emission Tomography-Computed Tomography Standardized Uptake Values in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010;31(6):496-505. doi: 10.1053/j.sult.2010.10.001.
15. Brandão SCS, Dompieri LT, Tonini RC, Grativol PS, Gama JD, Calado EB, et al. Cardiac Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Accessed By ¹⁸F-FDG PET/CT. *Can J Cardiol*. 2020;36(6):967.e17-967.e19. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.035.
16. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, Stegger L, Hoffmeier A, Spieker T, et al. Differentiation of Malignant and Benign Cardiac Tumors Using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2012;53(6):856-63. doi: 10.2967/jnumed.111.095364.
17. Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the Heart. A 20-year Experience with a Review of 12,485 Consecutive Autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 1993;117(10):1027-31.
18. Butany J, Leong SW, Carmichael K, Komeda M. A 30-year Analysis of Cardiac Neoplasms at Autopsy. *Can J Cardiol*. 2005;21(8):675-80.
19. Yu K, Liu Y, Wang H, Hu S, Long C. Epidemiological and Pathological Characteristics of Cardiac Tumors: A Clinical Study of 242 Cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(5):636-9. doi: 10.1510/icvts.2007.156554.
20. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac Metastases. *J Clin Pathol*. 2007;60(1):27-34. doi: 10.1136/jcp.2005.035105.
21. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
22. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, Young PM, Stulak JM, Klarich KW. Neoplasia and the Heart: Pathological Review of Effects with Clinical and Radiological Correlation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):202-27. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.026.
23. Joseph G, Chacko ST, Joseph E, Kumar VC. Percutaneous Palliation of Right Ventricular Outflow Tract Obstruction Caused by Metastatic Malignancy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(8):e79-e80. doi: 10.1016/j.jcin.2017.02.004.
24. Karabag T, Arslan C, Yakisan T, Vatan A, Sak D. Metastatic Adenocarcinoma Involving the Right Ventricle and Pulmonary Artery Leading to Right Heart Failure: Case Report. *Sao Paulo Med J*. 2018;136(3):262-5. doi: 10.1590/1516-3180.2016.0351280117.
25. Labib SB, Schick EC Jr, Isner JM. Obstruction of Right Ventricular Outflow Tract Caused by Intracavitary Metastatic Disease: Analysis of 14 Cases. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1664-8. doi: 10.1016/0735-1097(92)90634-y.
26. Sood A, Chiadika SM, Everett JM, Au J, Rowe J. Right Ventricular Outflow Obstruction Due to Metastatic Neuroendocrine Tumor. *Cureus*. 2018;10(9):e3261. doi: 10.7759/cureus.3261.
27. Zupan Mežnar A, Berden P, Lainščak M. Left Ventricular Metastasis of Soft Tissue Sarcoma Causing Heart Failure: Presentation of Two Cases. *Int J Cardiol*. 2016;219:119-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.052.
28. Thyagarajan B, Unnikrishnan D, Patel S, Alagusundaramoorthy SS. Intracardiac Metastasis of High-Grade Sarcoma of the Neck Causing Right Ventricular Outflow Obstruction. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016215455. doi: 10.1136/bcr-2016-215455.
29. Gurvitch R, Yan BP, Aggarwal A. Metastatic Squamous Cell Carcinoma Causing Right Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Heart*. 2007;93(6):697. doi: 10.1136/hrt.2006.091611.
30. Gaya MA, Randle A, Ashford RE. Right Ventricular Outflow Tract Obstruction Secondary to Myocardial Metastases from Colorectal Cancer. *Clin Oncol*. 2005;17(1):70-1. doi: 10.1016/j.clon.2004.11.001.
31. Safi AM, Rachko M, Sadeghinia S, Zineldin A, Dong J, Stein RA. Left Ventricular Intracavitary Mass and Pericarditis Secondary to Metastatic Renal Cell Carcinoma--A Case Report. *Angiology*. 2003;54(4):495-8. doi: 10.1177/000331970305400416.
32. Goldberg AD, Blankstein R, Padera RF. Tumors Metastatic to the Heart. *Circulation*. 2013;128(16):1790-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000790.
33. Malagoli A, Rossi L, Marchesi C, Villani CQ. Right Ventricular Obstruction by Metastatic Malignant Mixed Müllerian Tumour. *Eur Heart J*. 2011;32(9):1171. doi: 10.1093/eurheartj/ehq460.
34. Seber A, Miachon AS, Tanaka AC, Spinola e Castro AM, Carvalho AC, Petrilli AS, et al. First Guidelines on Pediatric Cardio-Oncology from the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5 Suppl 1):1-68. doi: 10.5935/abc.20135005.
35. Leja MJ, Shah DJ, Reardon MJ. Primary Cardiac Tumors. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):261-2.



Cardiomiopatia de Takotsubo em Pacientes com Câncer

Takotsubo Cardiomyopathy in Patients with Cancer

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,¹ Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior,² Marília Harumi Higuchi dos Santos Rehder³

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Casa de Saúde São José,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP – HCFMUSP,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A Cardiomiopatia de Takotsubo (CT) nos pacientes com câncer tem sido descrita predominantemente como uma complicação cardiotoxica da terapia oncológica ou secundária à sobrecarga de catecolaminas em tumores específicos como os feocromocitomas. Os mecanismos fisiopatológicos da CT não são completamente conhecidos. O diagnóstico da doença pode ser desafiador, e muitas vezes negligenciado durante o tratamento anticâncer, dada a ampla gama de efeitos cardiotoxícos das terapias antineoplásicas. Contudo, a CT na oncologia existe mais frequentemente do que se acreditava, e deve ser incluída no diagnóstico diferencial por médicos que lidam com pacientes com câncer. A suspeita aumentada é crucial para um diagnóstico mais precoce e um tratamento para melhora dos desfechos. Além de uma estratégia de modelo de risco na identificação dos pacientes oncológicos com maior risco de desenvolverem CT, esperam-se a realização de estudos translacionais, os quais poderiam esclarecer os mecanismos subjacentes da CT, revelar alvos para a prevenção e tratamento, e determinar se reexposição do paciente aos mesmos agentes anticâncer ou a agentes equivalentes seria seguro e viável.

Introdução

A Cardiomiopatia de Takotsubo (CT) é uma forma de insuficiência cardíaca aguda, caracterizada por disfunção regional do ventrículo esquerdo e/ou do ventrículo direito, usualmente reversível, causada, na maioria dos casos, por estresse físico ou emocional agudo na ausência de doença arterial coronária obstrutiva. Em 2006, a *American Heart Association* classificou a CT no grupo de cardiomiopatias adquiridas, sob o nome de cardiomiopatia induzida por estresse.¹ Subsequentemente, em 2018, a *European Society*

of Cardiology (ESC) atualizou seus critérios diagnósticos, incluindo feocromocitoma como uma causa específica de CT e a possibilidade da coexistência entre doença coronária e CT.²

As principais manifestações da CT são: dor torácica, dispneia, alterações eletrocardiográficas da isquemia, leve aumento das enzimas cardíacas e disfunção ventricular segmentar.³

Os pacientes com câncer apresentam muitos fatores fisiopatológicos e de estresse em comum com pacientes com CT. Essa relação foi recentemente descrita na literatura médica, e aqueles pacientes que desenvolvem CT com uma história prévia de câncer ou doença ativa apresentam um pior prognóstico.⁴

Atualmente, a CT tem sido considerada um epifenômeno da cardiotoxicidade em pacientes com câncer.⁵ Alguns agentes quimioterápicos, agentes com alvos moleculares e inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICI) podem estar relacionados à CT. Sabe-se que toxicidades cardiovasculares associadas ao tratamento oncológico têm um amplo espectro, e a CT induzida por quimioterapia é um fenômeno raro, porém reconhecido desse espectro.⁵

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão da associação entre câncer e CT e propor um seguimento clínico para pacientes com câncer quanto à prevenção e tratamento do CT.

Epidemiologia

A incidência de CT em pacientes com câncer é equivalente em homens e mulheres, embora haja uma aparente predisposição em mulheres na população geral.⁶ A coexistência entre CT e câncer é mais frequente que se pensava. Os pacientes oncológicos têm uma incidência mais alta de CT que pacientes não oncológicos, com uma incidência média de cerca de 53 em 100.000 hospitalizações relacionadas à quimioterapia versus 20,4 em 100.000 na população geral.⁷

Evidências recentes mostram que a prevalência de neoplasias é maior em pacientes com CT em comparação a pacientes da mesma idade e sexo sem a síndrome, variando de 4% a 29%, tanto no momento do diagnóstico como durante o acompanhamento.^{8,9}

Inicialmente, a CT pode simular uma síndrome coronária aguda (SCA), com sinais, sintomas, e alterações eletrocardiográficas e de biomarcadores de lesão miocárdica muito similares, representando um diagnóstico desafiador.

Palavras-chave

Cardiomiopatia de Takotsubo; Neoplasias; Cardiotoxicidade

Correspondência: Ariane Vieira Scarlatelli Macedo •

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Cardiologia – Rua Dr. Cesário da Mota Junior, 112. CEP 01221-020, Santa Cecília, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: arianevsm@yahoo.com.br

Artigo recebido em 28/11/2022, revisado em 28/11/2022, aceito em 01/12/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220083>

De fato, até 6% dos pacientes com diagnóstico de SCA na sala de emergência têm um diagnóstico final de CT.¹⁰ Existem dois modelos de apresentação clínica desta síndrome, como descrito na Tabela 1.

O modelo secundário da CT apresenta aspectos epidemiológicos diferentes do modelo primário – maior prevalência em homens, alcançando 50% em alguns estudos, com o grupo etário mais abrangente, geralmente acima de 40 anos. Desenvolve-se geralmente após poucos dias de internação.¹¹ As diferenças são apresentadas na Tabela 2.

A CT em pacientes com câncer normalmente tem o segundo tipo de apresentação, como complicação cardíaca em pacientes submetidos a tratamentos com múltiplos medicamentos para câncer durante a internação.¹²

Foi demonstrado que pacientes com tumores sólidos são mais propensos à CT que pacientes com neoplasias hematológicas. O câncer de mama, seguido de tumores do sistema gastrointestinal e do trato respiratório são os tipos de câncer mais comumente associados à CT.^{8,9,13,14}

Em um grande estudo do tipo coorte conduzido nos Estados Unidos da América, foram analisados mais de quatro milhões de pacientes internados com câncer ativo e a prevalência de CT nesses pacientes foi de 12%. Os pesquisadores também avaliaram a associação entre o tipo de tumor primário e o risco de CT, e encontraram que somente câncer de mama e câncer de pulmão apresentaram associação com risco de CT.¹³ Ainda, a CT parece ser mais prevalente entre pacientes com doença avançada ou recorrente.¹⁴

O primeiro registro nacional de CT do Brasil, o REMUTA (Registro Multicêntrico de Takotsubo) incluiu 169 pacientes admitidos com CT primária ou secundária. Observou-se uma incidência de 14,7% de pacientes com diagnóstico prévio ou atual de câncer.¹⁵ A figura 1 apresenta uma alta taxa de complicações em pacientes internados com CT no registro REMUTA, e tais complicações foram bem mais comuns em pacientes com CT secundária.

Fisiopatologia

Existem vários mecanismos fisiopatológicos propostos para a CT, sendo a ativação do sistema nervoso simpático e o vasoespasm coronário os principais.⁵

Há vários gatilhos para a CT no câncer. Os pacientes com câncer estão constantemente sob fatores de estresse que aumentam o risco de desenvolver CT. Primeiro, o estresse emocional que um diagnóstico de câncer e seu tratamento impõem aos pacientes podem aumentar a carga adrenérgica. Ainda, os pacientes são frequentemente submetidos ao estresse físico de cirurgias e procedimentos diagnósticos, e à dor, e a algumas complicações físicas da quimioterapia tais como anemia e desidratação, que podem levar à hipercinesia.^{4,16-21}

Esses fatores causais e predisponentes explicam a hipótese das múltiplas mutações (*multi-hit*) para CT em pacientes com câncer.²²

A figura 2 ilustra os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na CT nos pacientes com câncer.

Tabela 1 – Modelos da apresentação clínica da cardiomiopatia de Takotsubo

Modelo da apresentação clínica da cardiomiopatia de Takotsubo	
Primária	Sintomas cardíacos agudos são a causa primária da busca por assistência médica
Secundária	Ocorre em pacientes já internados por razões diferentes de doença cardíaca, como uma complicação da condição primária ou seu tratamento. É o modelo mais frequente nos pacientes com câncer.

Tabela 2 – Diferenças entre cardiomiopatia de Takotsubo primária e secundária¹¹

	CT primária	CT secundária
Apresentação	Na admissão na emergência	Durante internação, no pós-operatório ou na terapia intensiva
Diagnóstico	Rápido, com base na história de dor torácica e dispneia, eletrocardiograma anormal e/ou troponina elevada e ecocardiograma com alteração típica. Cateterismo de urgência quase sempre confirma o diagnóstico por exclusão de SCA.	Feito geralmente após o paciente apresentar piora clínica, instabilidade hemodinâmica, arritmia, sinais de insuficiência cardíaca. O cateterismo é realizado em proporções muito menores.
Sexo	90% mulheres	50% mulheres
Idade	> 60 anos	> 40 anos
Complicações	Poucas, leves e transitórias	Alta incidência de choque, ventilação mecânica, uso de aminas vasoativas e suporte circulatório mecânico.
Mortalidade hospitalar	Baixa: cerca de 5%	Alta: pode alcançar 30%

CT: Cardiomiopatia de Takotsubo; SCA: síndrome coronariana aguda.

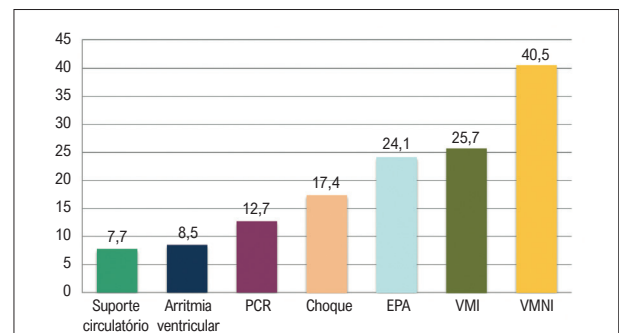


Figura 1 – Complicações hospitalares na Cardiomiopatia de Takotsubo no registro REMUTA. PCR: parada cardiorrespiratória; EPA: edema pulmonar agudo; VMI: ventilação mecânica invasiva; VMNI: ventilação mecânica não-invasiva.¹⁵

Artigo de Revisão

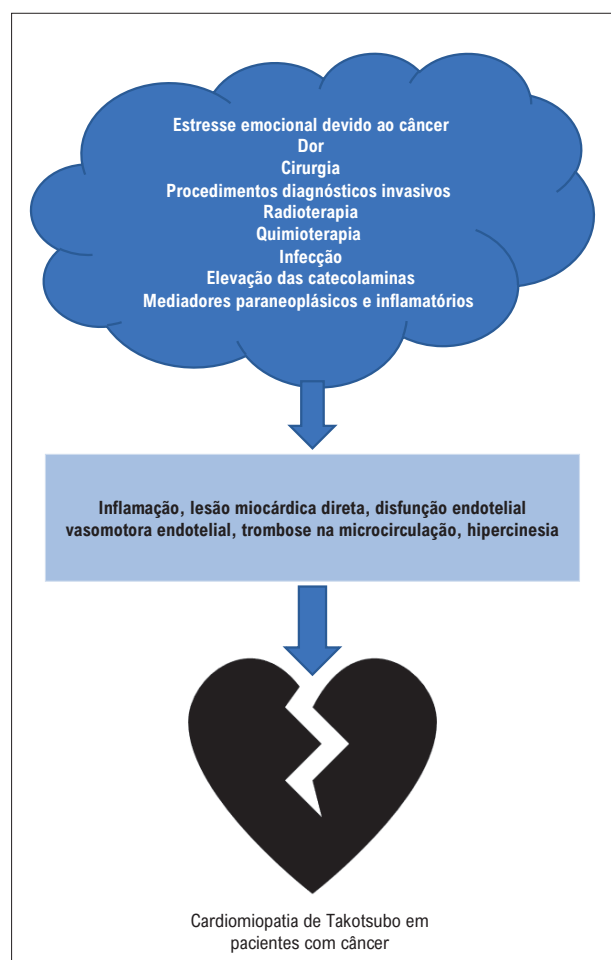


Figura 2 – Potenciais gatilhos e mecanismos fisiopatológicos propostos envolvidos na cardiomiopatia de Takotsubo em pacientes com câncer.

Diagnóstico e manejo

A dor torácica ou a dispneia durante ou após o tratamento anticâncer é a apresentação clínica da CT; no entanto, em 26,8% dos pacientes, o choque cardiogênico pode ser a primeira manifestação, sendo potencialmente fatal.^{23,24}

Outras complicações incluem insuficiência respiratória, edema pulmonar, arritmias, trombos cardíacos, ou parada cardíaca.¹⁴

O tempo mediano para o início da CT é de dois dias após o início do tratamento,²³ e o diagnóstico de CT usando critérios disponíveis foi sugerido.^{25,26}

Investigações em um paciente com câncer e CT presumida devem incluir o exame clínico, ECG, ecocardiograma transtorácico, biomarcadores cardíacos, e ressonância magnética cardíaca como mostrado na figura 3.^{25,27,28}

Os critérios diagnósticos para CT são mostrados na tabela 3. Observa-se que, em 2018, a ESC atualizou essa classificação, incluindo duas alterações importantes: a inclusão do feocromocitoma como causa de CT e a exclusão da doença arterial coronariana como um critério de exclusão, contanto que a mudança na contratilidade se estende para além do

território coronariano afetado.²⁵ Ainda, o evento coronariano agudo em si pode ser um gatilho para a CT.²⁸

A maioria dos pacientes necessita de angiografia coronária invasiva para excluir infarto do miocárdio agudo. Em pacientes com doença maligna avançada ou trombocitopenia importante em que a angiografia coronária invasiva é contraindicada, recomenda-se uma angiografia coronária por tomografia computadorizada. Estudos de imagem cardíaca devem ser conduzidos o mais cedo possível quando o diagnóstico é apenas presumido, considerando que a disfunção ventricular esquerda pode ser transitória. Se disfunção substancial for detectada, recomenda-se repetir o exame de imagem para se confirmar a recuperação.²⁸

A ressonância magnética cardíaca é uma importante ferramenta diagnóstica, especialmente nos casos em que se deve excluir a miocardite como um diagnóstico diferencial, ou nos casos de CT focal, em relação ao território coronário, para avaliar se o padrão de realce tardio é típico de doença isquêmica ou não. O realce pode estar presente em uma minoria de pacientes – fragmentado e não típico para doença arterial coronariana, mas ausente na maioria dos casos. Adicionalmente, ele quantifica com precisão a função ventricular esquerda e direita, e detecta complicações tais como trombos, derrame pleural e pericárdica.²⁶

Além disso, sugere-se interromper o tratamento anticâncer em pacientes com síndrome de Takotsubo, bem como evitar fármacos que prolongam o intervalo QT.²⁵

Em casos de CT associada ao uso de ICI, o papel da imunossupressão não é conhecido; na presença de inflamação do miocárdio em padrão de CT na ressonância magnética cardíaca, recomenda-se o uso de metilprednisolona intravenosa, dada à sobreposição entre CT induzida por ICI e miocardite induzida por ICI. As informações sobre a viabilidade de uma reexposição aos ICI após CT e recuperação da função ventricular esquerda são limitadas.²⁸

A discussão por uma equipe multidisciplinar é recomendada após a recuperação da fase aguda da CT e, do ponto de vista oncológico, caso seja necessário reiniciar a terapia anticâncer, recomenda-se um seguimento cardíaco.²⁸

Quimioterapia e Cardiomiopatia de Takotsubo

A CT ocorre durante o tratamento oncológico, e é comumente atribuída à cardiotoxicidade aguda do tratamento, principalmente danos nos cardiomiócitos induzidos por radicais livres. Os principais agentes quimioterápicos associados com CT são 5-fluorouracil, capecitabina, citarabina, hidroxiureia, daunorrubicina, cisplatina, docetaxel e paclitaxel.²⁹

Entre os pacientes com câncer expostos a esses medicamentos, aqueles com fatores de risco como sexo feminino, idade superior a 45 anos, hipertensão, dislipidemia, anemia, doença pulmonar e neurológica estavam mais predispostos a desenvolverem CT.⁵

Possivelmente, uma correlação entre diferentes agentes estressores do câncer, inflamação, e catecolaminas liberadas por citocinas, podem explicar as diferenças nas manifestações

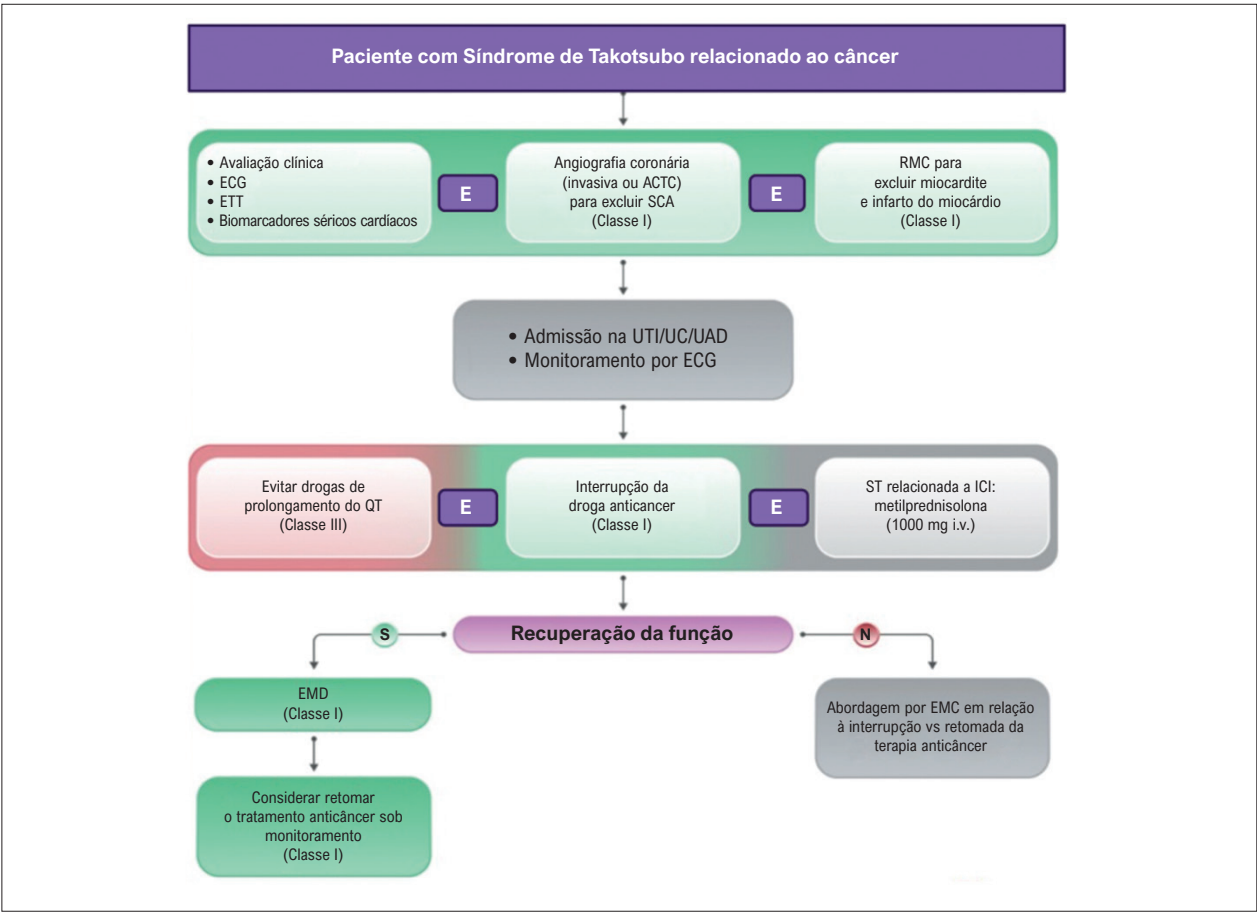


Figura 3 – Diagnóstico e manejo da síndrome de Takotsubo relacionada ao câncer. SCA: síndrome coronária aguda; ACTC: angiografia coronária por tomografia computadorizada; UC: unidade coronariana; UAD: unidade de alta dependência; ECG: eletrocardiograma; ICI: inibidor de checkpoints imunológicos; i.v.: intravenoso; EMD: equipe multidisciplinar; RMC: ressonância magnética cardíaca.²⁸

Tabela 3 – Critérios diagnósticos para cardiomiopatia de Takotsubo²⁵

1	Presença de disfunção ventricular esquerda transitória. Disfunção ventricular direita associada pode ocorrer. A contratilidade anormal estende-se para além do território de uma artéria idade coronária epicárdica. Em casos raros de CT focal, ela pode estar restrita a um território.
2	Estresse físico ou emocional geralmente precede o evento, mas não é mandatório
3	Doença neurológica aguda e feocromocitoma podem ser um gatilho para CT
4	Alterações eletrocardiográficas agudas estão quase sempre presentes, mas em casos raros, o eletrocardiograma pode ser normal
5	Níveis de biomarcadores cardíacos (CK ou troponina) estão moderadamente elevados, bem como BNP
6	Doença arterial coronariana significativa pode coexistir com CT
7	Evidência de miocardite aguda pode não existir

CT: cardiomiopatia de Takotsubo; ECG: eletrocardiograma; CK: creatina quinase; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

da CT nos pacientes com câncer. Outros tratamentos oncológicos já foram associados à CT.²⁹

O bevacizumabe está associado a efeitos adversos cardiovasculares específicos, particularmente tromboembolismo arterial.³⁰ Em modelos animais, observou-se que o bloqueio na via de sinalização de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) poderia dilatar os ventrículos

e reduzir a função contrátil, conduzindo à insuficiência cardíaca.³¹

O rituximabe também induz eventos adversos cardíacos, incluindo arritmia e, com menos frequência, infarto do miocárdio. Recentemente foi relatada a ocorrência de disfunção ventricular aguda após a infusão de rituximabe, indicando que mudanças nos níveis de fator de crescimento β podem ter

Artigo de Revisão

levado à formação de fibras de reticulina (presente de maneira difusa nos músculos cardíacos), gerando uma redução na condução e na contratilidade do miocárdio.³² Para anticorpos monoclonais e agentes imunoterápicos, foram demonstrados alguns supostos efeitos cardiotóxicos e pró-inflamatórios do pembrolizumabe e trastuzumabe combinados, e é possível que tais efeitos seriam mediados por uma expressão exacerbada de vias relacionadas à inflamação.³³

Implicações clínicas

Os pacientes com câncer que desenvolvem CT têm um prognóstico pior.^{5,8} Uma meta-análise avaliando os desfechos clínicos nessa população mostrou que pacientes que apresentam ambas as condições apresentam maior probabilidade de uso de ventilação mecânica, maior tempo de terapia intensiva e aumento em três vezes no risco relativo de eventos clínicos em comparação a pacientes com CT e sem câncer.⁸

O RETAKO, um registro de CT desenvolvido entre 2002 e 2019 em 38 hospitais, incluiu pacientes com história de qualquer doença maligna ou tumor, mesmo que benigno, que receberam quimioterapia, radioterapia ou cirurgia específica, atual ou no passado. Cento e vinte e nove pacientes (11,8%) apresentavam neoplasia de qualquer tipo, em uma coorte de 1.097 pacientes com CT. Os resultados mostraram que, durante a internação hospitalar, os pacientes com câncer sofreram mais complicações, destacando insuficiência cardíaca e choque, insuficiência renal aguda, e uma tendência a infecções combinadas. No seguimento, eles apresentaram maior mortalidade e mais eventos graves combinados (MACE), com uma tendência não significativa em recorrências ou readmissões.³⁴ No registro REMUTA, os pacientes com CT e uma história prévia ou atual de câncer apresentaram uma mortalidade hospitalar significativamente mais alta que aqueles sem diagnóstico de câncer (16% vs. 9%, $p < 0,05$).¹⁵

A CT nos pacientes com câncer pode levar a interrupções na quimioterapia, o que pode afetar de maneira adversa os desfechos oncológicos. É importante ressaltar que os pacientes com câncer têm risco aumentado para CT enquanto estão em tratamento oncológico – cirurgia, radiação ou quimioterapia.⁵

Os pacientes com câncer devem ser monitorados de perto e cuidadosamente para a identificação daqueles em maior risco de desenvolverem CT, e a realização de um diagnóstico precoce e tratamento eficaz.

Acompanhamento de paciente com câncer e risco de TC

Os pacientes com maior risco de desenvolverem TC devem ter um seguimento clínico mais rígido. A diretriz brasileira de cardio-oncologia recomenda, idealmente, uma consulta com um cardiologista, e testes basais tais como ECG, exames laboratoriais (hemograma, provas de função tireoidiana, peptídeo natriurético tipo B, testes de função renal e hepática, e troponina cardíaca) e ecocardiograma se possível no terceiro, sexto e 12º mês. Além dessas recomendações gerais para seguimento cardíaco dos pacientes com câncer, exames adicionais devem ser considerados sempre que o paciente

com câncer for submetido a novos procedimentos diagnósticos e terapêuticos durante o tratamento oncológico, uma vez que esses podem levar ao aparecimento de CT.³⁵ A figura 4 apresenta o seguimento clínico dessa população de maior risco.

Conclusão

Os pacientes com câncer apresentam maior probabilidade de desenvolverem CT.⁵ Quando isso ocorre, o prognóstico é significativamente pior que em pacientes sem câncer, já que, além da morbidade, o tratamento anticâncer é geralmente interrompido ou modificado, o que pode piorar ainda mais a condição clínica dos pacientes.²⁸ Estratégias para o seguimento clínico rigoroso dos pacientes em maior risco de desenvolverem CT podem ser implementadas para se estabelecer um rápido diagnóstico e um tratamento eficaz. Uma estratégia de modelo de risco, usando ferramentas de dados modernas, tais como inteligência artificial e *machine learning* poderia auxiliar na identificação de pacientes com o maior risco de desenvolverem CT. Ainda, estudos translacionais podem contribuir ao entendimento do mecanismo subjacente da CT, revelando alvos para a

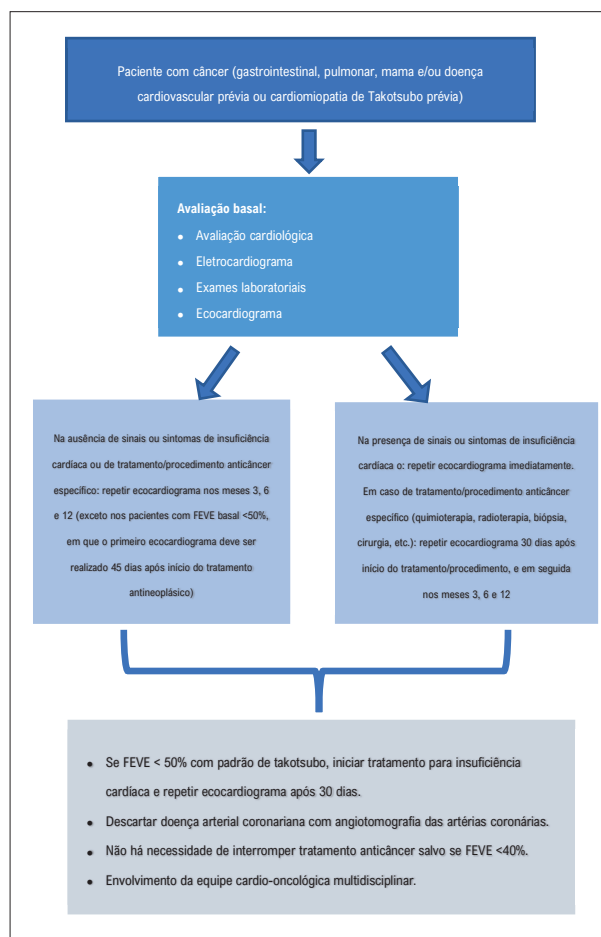


Figura 4 – Acompanhamento clínico de pacientes com câncer em maior risco de desenvolverem cardiomiopatia de Takotsubo. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (figura original dos autores).

prevenção e o tratamento, e se a reexposição do paciente aos mesmos agentes anticâncer ou a agentes equivalentes seria seguro e viável.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Macedo AVS, Almeida Junior GLG, Rehder MHHS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
2. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
3. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929-38. doi: 10.1056/NEJMoa1406761.
4. Desai R, Desai A, Abbas SA, Patel U, Bansod S, Damarlapally N, et al. National Prevalence, Trends and Outcomes of Takotsubo Syndrome in Hospitalizations with Prior History of Mediastinal/Intrathoracic Cancer and Radiation Therapy. *Int J Cardiol*. 2020;309:14-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.02.036.
5. Keramida K, Farmakis D, Filippatos G. Cancer and Takotsubo Syndrome: From Rarity to Clinical Practice. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4365-69. doi: 10.1002/ehf2.13741.
6. Guha A, Dey AK, Miller E, Fradley MG, Desai NR, Addison D. Trends in Reported Cardiovascular Disease and Hospitalizations in Cancer Patients-Cardio-oncology Patterns Over 14-year from Two Nationally Representative Datasets. *Circulation*. 2019;140(Suppl_1):A12013-A.
7. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo Cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012;164(1):66-71.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.020.
8. Brunetti ND, Tarantino N, Guastafierro F, De Gennaro L, Correale M, Stiermaier T, et al. Malignancies and Outcome in Takotsubo Syndrome: A Meta-Analysis Study On Cancer and Stress Cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):481-8. doi: 10.1007/s10741-019-09773-6.
9. Cammann VL, Sarcon A, Ding KJ, Seifert B, Kato K, Di Vece D, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Malignancy and Takotsubo Syndrome: Observations from the International Takotsubo Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):e010881. doi: 10.1161/JAHA.118.010881.
10. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current State of Knowledge on Takotsubo Syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27. doi: 10.1002/ehfj.424.
11. Chockalingam A. Stress Cardiomyopathy of the Critically Ill: Spectrum of Secondary, Global, Probable and Subclinical Forms. *Indian Heart J*. 2018;70(1):177-84. doi: 10.1016/j.ihj.2017.04.005.
12. da Silva Costa IBS, Figueiredo CS, Fonseca SMR, Bittar CS, de Carvalho Silva CMD, Rizk SI, et al. Takotsubo Syndrome: An Overview of Pathophysiology, Diagnosis and Treatment with Emphasis On Cancer Patients. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):833-46. doi: 10.1007/s10741-019-09813-1.
13. Javaid AI, Monlezun DJ, Iliescu C, Tran P, Filipescu A, Palaskas N, et al. Stress Cardiomyopathy in Hospitalized Patients with Cancer: Machine Learning Analysis by Primary Malignancy Type. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4626-34. doi: 10.1002/ehf2.13647.
14. Giza DE, Lopez-Mattei J, Vejpongsa P, Munoz E, Iliescu C, Kitkungvan D, et al. Stress-Induced Cardiomyopathy in Cancer Patients. *Am J Cardiol*. 2017;120(12):2284-88. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.009.
15. Almeida Junior GLG, Mansur Filho J, Albuquerque DC, Xavier SS, Pontes Á, Gouvêa EP, et al. Takotsubo Multicenter Registry (REMUTA) - Clinical Aspects, In-Hospital Outcomes, and Long-Term Mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(2):207-16. doi: 10.36660/abc.20190166.
16. Y-Hassan S, Falhammar H. Pheochromocytoma- And Paraganglioma-Triggered Takotsubo Syndrome. *Endocrine*. 2019;65(3):483-93. doi: 10.1007/s12020-019-02035-3.
17. Desai A, Noor A, Joshi S, Kim AS. Takotsubo Cardiomyopathy in Cancer Patients. *Cardiooncology*. 2019;5:7. doi: 10.1186/s40959-019-0042-9.
18. Khan NAJ, Pacioles T, Alsharedi M. Atypical Takotsubo Cardiomyopathy Secondary to Combination of Chemo-Immunotherapy in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cureus*. 2020;12(7):e9429. doi: 10.7759/cureus.9429.
19. Kanamori H, Tsutsumi Y, Mori A, Kawamura T, Obara S, Shimoyama N, et al. Delayed Reduction in Left Ventricular Function Following Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma with Chemotherapy and Rituximab, Unrelated to Acute Infusion Reaction. *Cardiology*. 2006;105(3):184-7. doi: 10.1159/000091416.
20. Bilal M, Raza M, Molloy M, Kelly P, Kelly M, Shahzad M. Chemotherapy induced takotsubo cardiomyopathy. *J Hosp Med Manage*. 2021;7(8):286.
21. Arunachalam K, Gnanaguruparan S, Paulowski J. Takotsubo Cardiomyopathy and LV Outflow Tract Obstruction After Initiation of Novel Oral Chemotherapy. *R I Med J*. 2020;103(10):40-43.
22. Pfeffer TJ, Pietzsch S, Hilfiker-Kleiner D. Common Genetic Predisposition for Heart Failure and Cancer. *Herz*. 2020;45(7):632-636. doi: 10.1007/s00059-020-04953-9.
23. Carbone A, Bottino R, Russo V, D'Andrea A, Liccardo B, Maurea N, et al. Takotsubo Cardiomyopathy as Epiphenomenon of Cardiotoxicity in Patients with Cancer: A Meta-summary of Case Reports. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;78(1):e20-e29. doi: 10.1097/FJC.0000000000001026.

Artigo de Revisão

24. Keramida K, Parissis JT, Chioncel O, Farmakis D. Cardiogenic Shock in Cancer. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):997-1004. doi: 10.1007/s10741-019-09819-9.
25. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
26. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2047-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehy077.
27. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current State of Knowledge on Takotsubo Syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27. doi: 10.1002/ehfj.424.
28. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines On Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
29. Coen M, Rigamonti F, Roth A, Koessler T. Chemotherapy-Induced Takotsubo Cardiomyopathy, a Case Report and Review of the Literature. *BMC Cancer*. 2017;17(1):394. doi: 10.1186/s12885-017-3384-4.
30. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinnavar F, et al. Arterial Thromboembolic Events in Patients with Metastatic Carcinoma Treated with Chemotherapy and Bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232-9. doi: 10.1093/jnci/djm086.
31. Izumiya Y, Shiojima I, Sato K, Sawyer DB, Colucci WS, Walsh K. Vascular Endothelial Growth Factor Blockade Promotes the Transition from Compensatory Cardiac Hypertrophy to Failure in Response to Pressure Overload. *Hypertension*. 2006;47(5):887-93. doi: 10.1161/01.HYP.0000215207.54689.31.
32. Kanamori H, Tsutsumi Y, Mori A, Kawamura T, Obara S, Shimoyama N, et al. Delayed Reduction in Left Ventricular Function Following Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma with Chemotherapy and Rituximab, Unrelated to Acute Infusion Reaction. *Cardiology*. 2006;105(3):184-7. doi: 10.1159/000091416.
33. Quagliarello V, Passariello M, Coppola C, Rea D, Barbieri A, Scherillo M, et al. Cardiotoxicity and Pro-Inflammatory Effects of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab Associated to Trastuzumab. *Int J Cardiol*. 2019;292:171-179. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.028.
34. Núñez-Gil IJ, Vedia O, Almendro-Delia M, Raposeiras-Roubín S, Sionis A, Martín-García AC, et al. Takotsubo Syndrome and Cancer, Clinical and Prognostic Implications, Insights of RETAKO. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(12):521-528. doi: 10.1016/j.medcli.2020.01.033.
35. Hajjar LA, Costa IBS, DSD, Lopes MACQ, Hoff PMC, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.



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

Disfunção de Ventrículo Direito no Paciente com Câncer

Right Ventricular Dysfunction in the Cancer Patient

Marina Macedo Kuenzer Bond,^{1,2,3} Fernando Pivatto Júnior,^{4,5} Andreia Biolo^{4,6,7}

Centro Paulista de Oncologia – Grupo Oncoclínicas,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCOR),² São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA),³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁵ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁷ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

A disfunção de ventrículo direito (DVD) está presente em diversas situações clínicas, e seu impacto clínico e prognóstico vem sendo mais estudado nos últimos anos na cardiologia. Nos pacientes oncológicos, alguns estudos têm buscado avaliar melhor o papel da DVD no que tange à cardiotoxicidade de alguns tratamentos como: antraciclina, trastuzumabe, ciclofosfamida e dasatinibe. O presente estudo busca realizar uma revisão bibliográfica sobre o assunto, buscando destacar os seus desafios para os próximos anos.

Introdução

O ventrículo direito (VD) tem características anatômicas e funcionais que tornam sua avaliação mais desafiadora. Recentemente, maior atenção tem sido dedicada ao entendimento das condições que o afetam, isolada ou conjuntamente com o ventrículo esquerdo (VE) e de seu impacto clínico e prognóstico, bem como às intervenções que possam reduzir seus efeitos clínicos.

A cardio-oncologia é um campo crescente, que conta atualmente com diversas estratégias bem definidas para detecção, acompanhamento e prevenção de cardiotoxicidade relacionada às terapias contra o câncer. Entretanto, o VD é muito pouco citado na maioria das diretrizes que abordam a cardiotoxicidade. Recentemente, diversos estudos têm procurado estabelecer a prevalência e o impacto de disfunção de ventrículo direito (DVD) neste contexto. Neste artigo, abordaremos alguns aspectos fundamentais dos mecanismos, manifestações clínicas e abordagem terapêutica da DVD, e revisaremos os principais estudos que avaliaram o VD,

isoladamente ou em conjunto como VE, no contexto da cardiotoxicidade. A prevalência, impacto clínico, bem como os métodos diagnósticos para identificação do acometimento do VD serão revisados, bem como os desafios ainda existentes neste cenário que vem recebendo maior interesse recentemente.

Disfunção de ventrículo direito

O aumento da pós-carga é o principal mecanismo fisiopatológico da DVD, que pode ocorrer em virtude de doenças cardíacas, pulmonares e outras. Quando falamos das doenças cardíacas podemos citar diversas etiologias: doença isquêmica (infarto do miocárdio), miocardite, cardiomiopatia de takotsubo, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, amiloidose, doença de Chagas, cardiomiopatia arritmogênica do VD (caracterizada pela substituição do miocárdio do VD por tecido fibroadiposo), anomalia de Uhl (que envolve aplasia ou hipoplasia da maior parte do miocárdio do VD), anomalia de Ebstein (definida como deslocamento apical dos folhetos tricúspides septais e posteriores, o que induz regurgitação tricúspide grave) e doença congênita (Fallot, defeito do septo atrial com shunt esquerda-direita ou regurgitação pulmonar). Encontramos aqui condições que afetam apenas o VD, outras que afetam prioritariamente o VE e quando em maior gravidade acometem também o VD, e etiologias que comprometem ambos os ventrículos. Outras causas para DVD incluem: tromboembolismo pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial pulmonar (HAP), obesidade, e apneia do sono.¹

Os sinais clínicos da DVD decorrem principalmente da congestão sistêmica (edema de membros inferiores, turgência jugular, hepatopatia congestiva, ascite, edema de alça intestinal). Nas formas graves, o coração direito dilata e, por dependência interventricular, pode comprometer o enchimento do VE, reduzindo o desempenho do VE e causando baixo débito cardíaco (DC). O diagnóstico é baseado na história clínica, exame físico e exames complementares, incluindo eletrocardiograma (ECG) com desvio do eixo para direita e sinais de hipertrofia ventricular direita, ecocardiograma (ECO), exame de fácil acesso que já consegue trazer muitas informações importantes, incluindo avaliação da função do VD por excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*) e sinais de congestão venosa, e ressonância magnética cardíaca (RMC),

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca Direita; Cardiotoxicidade; Cardio-Oncologia; Disfunção Cardíaca

Correspondência: Marina Macedo Kuenzer Bond •

Rua Bento de Andrade, 346. CEP 04503-001, Jardim Paulista, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mmkbond@gmail.com

Artigo recebido em 25/01/2023, revisado em 06/02/2023, aceito em 17/02/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230007>

Artigo de Revisão

que é o melhor método para avaliação da função de VD e definição etiológica.²

Há um reconhecimento crescente do papel crucial da função do VD na determinação do prognóstico em múltiplas condições. Em geral, a DVD está associada a desfechos clínicos ruins, independentemente do mecanismo subjacente. Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com redução da fração de ejeção do VE e do VD tiveram um risco aumentado de mortalidade, transplante ou colocação de dispositivo de assistência de urgência em comparação àqueles sem DVD.³

A avaliação inicial de pacientes com DVD visa avaliar a gravidade clínica e identificar a(s) causa(s) de falha do VD, com foco naquelas que requerem tratamento específico. O manejo da insuficiência aguda do VD requer não apenas uma compreensão das particularidades anatômicas e fisiológicas do VD, mas também a rápida identificação e tratamento das causas subjacentes e distúrbios fisiopatológicos relacionados.^{4,5}

Os objetivos da terapia da DVD incluem a redução da pós-carga do VD, a otimização da pré-carga do VD e possivelmente o aumento de contratilidade do VD.⁶ Entretanto, o tratamento de melhor evidência está na redução da pós-carga, especificamente no cenário da HAP.⁷

Redução da pós-carga

Diversas alterações adaptativas favorecem a vasoconstrição, trombose e proliferação de células endoteliais em pacientes com HAP, resultando em aumento da resistência vascular periférica (RVP), da pós-carga do VD, hipertrofia desadaptativa e eventualmente DVD. Avanços da farmacoterapia nas últimas duas décadas aumentaram a sobrevida média de 2,8 anos para aproximadamente 8 anos após o diagnóstico. Com o objetivo de vasodilatação arterial e de diminuição da agregação plaquetária para redução da RVP, o tratamento inclui: (a) suplementação de oxigênio quando necessária porque a hipoxemia aumenta a vasoconstrição pulmonar; (b) agonistas da via da prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost, selexipag); (c) antagonistas dos receptores de endotelina (endotelina 1, bosentana, ambrisentana, macitentan); (d) aumento da produção de óxido nítrico (sildenafil, tadalafila, riociguato); (e) bloqueadores de canal de cálcio (anlodipina, levanlodipina, nimodipina); (f) terapia combinada.⁸ O estudo randomizado AMBITION avaliou a eficácia de ambrisentana e tadalafila em 605 pacientes comparando terapia combinada versus monoterapia; houve queda de 50% no desfecho primário (morte, hospitalização por HAP, doença em progressão ou resposta insatisfatória à terapia) ($p < 0,001$), e melhora na capacidade de exercício ($p < 0,001$).⁹ Com base nos dados deste ensaio, a Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Respiratória Europeia agora recomendam ambrisentana combinada a tadalafila como terapia inicial para pacientes com HAP com sintomas de classe II ou III da OMS (recomendação de classe I, evidência de grau B). Vale ressaltar também, que as diretrizes recomendam prostaciclina endovenosa em pacientes em classe funcional III com rápida progressão ou mau prognóstico e pacientes de classe funcional IV.¹⁰

Otimização da pós-carga

A DVD frequentemente está associada à sobrecarga de volume, que leva à dilatação do VD, regurgitação tricúspide e congestão. Em casos mais graves, pode ocorrer deslocamento do septo interventricular em direção ao VE, resultando em redução do enchimento do VE e baixo débito cardíaco. Portanto, a otimização da volemia para evitar a dilatação do VD é fundamental e é conseguida com medidas não farmacológicas (restrição hídrica e redução do consumo de sal) e uso de diuréticos, porém não há estudo randomizado avaliando o benefício, tipo ou dose de diurético para administrar em DVD.⁸ Normalmente, é necessário grandes doses de diuréticos de alça (ou seja, furosemida), principalmente pela ativação neuro-hormonal concomitante, resistência diurética e absorção prejudicada de fármacos relacionadas ao edema visceral. Pode-se necessitar da terapia combinada de diuréticos de alça com diuréticos tiazídicos, antagonista da aldosterona e/ou acetazolamida. Um equívoco comum é achar que a maioria dos pacientes com DVD são dependentes da pré-carga e devem ser tratadas com suplementação de volume para garantir uma pressão de enchimento do VD elevada e, consequentemente, um débito cardíaco ideal; inversamente, a grande maioria das exacerbações clínicas são causadas por sobrecarga de volume do VD que causa congestão venosa sistêmica, que pode levar a síndrome cardiorrenal e redução do DC.⁶

Aumento da contratilidade

O aumento da contratilidade pode ser realizado pelo uso de medicações inotrópicas ou dispositivos de assistência circulatória. A terapia inotrópica é indicada em pacientes com IC aguda com diminuição do débito cardíaco. No entanto, não há estudos que investiguem a eficácia de terapia inotrópica crônica em IC direita. Agentes inotrópicos potencialmente benéficos incluem milrinona, levosimendan e dobutamina. Fora do quadro agudo de descompensação da IC com baixo débito cardíaco, inotrópicos devem ser evitados em pacientes com IC direita, devido à evidência limitada de benefício e associações com aumento da mortalidade. Os dispositivos de assistência ao VD são bombas mecânicas que assumem o trabalho do VD e são usados em casos refratários. Dentre as opções existem Thoratec PVAD (Thoratec, Pleasanton, CA) e Impella RP (Abiomed, Danvers, MA) aprovados para suporte temporário do VD por duas semanas e CentriMag até quatro semanas. As sobrevidas de 30 dias e 1 ano após implantação isolada de CentriMag foi de 72,1% e 54,6%, respectivamente, em um estudo retrospectivo de 55 pacientes. O transplante cardíaco, portanto, continua sendo a terapia definitiva para IC direita refratária.⁸

Disfunção de VD no paciente com câncer

A cardio-oncologia é uma área emergente da cardiologia com o objetivo de proteger o sistema cardiovascular de pacientes com câncer, reduzindo sua mortalidade, melhorando sua qualidade de vida e capacidade de receberem a melhor terapia de câncer disponível sem interrupções. Embora documentos de posição e recomendações sobre a prevenção e tratamento de cardiotoxicidade do câncer e seus tratamentos

referem-se principalmente ao VE, o envolvimento do VD tem sido recentemente uma área de intensa pesquisa. Uma vez que o papel prognóstico da estrutura e função do VD em várias entidades cardiovasculares, como IC, doença arterial coronariana, hipertensão pulmonar e cardiomiopatia hipertrófica foi comprovada, a inclusão da avaliação do VD em pacientes oncológicos vem ganhando espaço.⁴

A radioterapia (RT) que envolve a área torácica pode igualmente afetar o coração, de modo dose-dependente.¹¹ Evidências mostram que a RT em altas doses (> 30 Gy), sinergicamente com a quimioterapia, pode induzir fibrose e adelgaçamento do miocárdio do VD em longo prazo.¹² Outros potenciais mecanismos fisiopatológicos que poderiam explicar a remodelação ventricular direita após a RT incluem isquemia microvascular e macrovascular, aterosclerose acelerada e estresse oxidativo.⁴

Existem tratamentos específicos para o câncer que podem causar HAP (dasatinibe) e/ou DVD (antraciclina, trastuzumabe, ciclofosfamida e dasatinibe).¹³ Revisaremos a seguir aspectos importantes e estudos realizados com foco nas consequências dessas intervenções no VD e seu diagnóstico.

Antraciclina e Trastuzumabe

Estudos recentes demonstram alterações na estrutura e redução da função ventricular direita durante o tratamento oncológico, principalmente com antraciclina e trastuzumabe.¹⁴ Atualmente, nenhuma das diretrizes incorpora explicitamente os parâmetros do VD em suas definições de disfunção cardíaca relacionada ao tratamento do câncer (CTRCD, *cancer therapy-related cardiac dysfunction*).¹⁵

Os mecanismos da remodelação do VD induzida pela quimioterapia ainda não estão totalmente claros, mas considera-se que a influência destrutiva direta da quimioterapia no miocárdio, estresse oxidativo, disfunção endotelial e impacto negativo na circulação pulmonar podem contribuir significativamente para o comprometimento do VD.¹⁶ A estrutura mais fina desse ventrículo, com menor número de miofibrilas, talvez seja um potencial fator relacionado à maior sensibilidade à cardiotoxicidade relacionada ao tratamento do oncológico.¹⁷

A maioria dos estudos envolvendo a análise do VD em cardio-oncologia incluiu pacientes com câncer de mama e sobreviventes de cânceres infantis.⁴ Evidências sugerem que o envolvimento do VD parece ser tão frequente quanto o acometimento do VE⁴ e, às vezes, até mais precoce.¹⁸ A fim de confirmar a possibilidade de avaliação do VD objetivando a detecção precoce de manifestações de cardiotoxicidade subclínica, assim como definir seus critérios, estudos maiores, preferencialmente multicêntricos, são ainda necessários.¹⁸

A RMC e a ecocardiografia são as técnicas preferidas para a avaliação da função sistólica do VD em pacientes com câncer.¹⁶ A RMC é a técnica padrão-ouro para avaliar os diâmetros e a função ventricular direita.⁴ Existem poucos estudos com número limitado de pacientes sobre a função do VD após quimioterapia, mas todos concordam que sua fração de ejeção diminui após a terapia com antraciclina em adultos sobreviventes de câncer infantil,^{19,20} em pacientes com câncer de mama após antraciclina²¹ e após trastuzumabe.^{4,22}

Uma avaliação acurada do VD por meio de ecocardiografia convencional permanece desafiadora.¹⁸ A geometria e a forma do VD limitam a capacidade dos índices ecocardiográficos clássicos como a fração de ejeção do VD, a variação de áreas do VD (FAC, *fractional area change*), a excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*), para identificar alterações sutis de forma confiável na função sistólica do VD em pacientes com câncer.⁴

O *strain* do VD parece ser um índice de função sistólica confiável, robusto e fácil de usar na Cardio-Oncologia.⁴ O *strain* longitudinal global (GLS) do VD é o único índice de desempenho sistólico estudado com dados consistentes e homogêneos em pacientes oncológicos⁴ sendo aparentemente um melhor indicador da função ventricular direita do que o *strain* da parede livre do VD (SPLVD).⁴ Shi et al.¹¹ recentemente publicaram uma revisão sistemática e meta-análise de 21 estudos incluindo 1355 pacientes avaliando o VD por ecocardiografia no início do tratamento e no seguimento de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia com e sem radioterapia. Os autores observaram um aumento na pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), bem como reduções dos parâmetros TAPSE, S', SPLVD e SLGVD.¹¹

Mais estudos são necessários para determinar o valor prognóstico da avaliação do VD em pacientes oncológicos.²³ Em pacientes com câncer de mama recebendo epirrubina, o declínio do SPLVD correlacionou-se significativamente com o desenvolvimento de dispneia, independentemente da função sistólica e diastólica de ambos os ventrículos.²⁴ Em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio III em quimioterapia e RT concomitantes, o SPLVD basal e sua variação demonstraram ser um preditor independente de mortalidade por todas as causas.²⁵

Dasatinibe

O dasatinibe é um inibidor oral de tirosinaquinase aprovado para uso de primeira linha em pacientes com leucemia mieloide crônica e linfoblástica aguda. Esse medicamento induz dano celular endotelial, estresse oxidativo e altera a proporção entre a proliferação e antiproliferação das células musculares lisas arteriais e endoteliais pulmonares, o que leva ao aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar.¹⁶ No seguimento do ensaio clínico DASISION (*DASatinib vs. Imatinib Study In treatment-Naïve chronic myeloid leukemia patients*), 5,4% dos pacientes randomizados para dasatinibe foram diagnosticados com HAP, em comparação com 0,4% daqueles randomizados para imatinibe.²⁶

Os sintomas da HAP são inespecíficos, como dispneia e fadiga. Em estágios mais avançados, sinais/sintomas de IC direita podem aparecer. A ecocardiografia é a primeira escolha para avaliar a probabilidade de HAP em pacientes que desenvolvem sintomas e/ou sinais sugestivos durante o tratamento oncológico. Em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com medicamentos que potencialmente provocam HAP, recomenda-se a suspensão do tratamento se observados sinais sugestivos (pico de velocidade de regurgitação tricúspide > 3,4 m/s, equivalente a uma pressão sistólica da artéria pulmonar ≥ 50 mmHg) até o diagnóstico ser confirmado ou descartado por cateterismo cardíaco direito.²⁷ A maioria

Artigo de Revisão

dos pacientes apresenta melhora clínica e funcional após a suspensão do dasatinibe.¹⁶

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é o agente alquilante que interfere na replicação do DNA.¹⁶ O metabolismo da ciclofosfamida no pulmão é parcialmente responsável por sua toxicidade pulmonar. Os dados sugerem que a ciclofosfamida e seus metabólitos causam lesão peroxidativa dos lipídios da membrana.²⁸

Uma revisão sistemática do papel dos agentes alquilantes no desenvolvimento da hipertensão pulmonar publicada em 2015 estabeleceu que esses compostos, incluindo a ciclofosfamida, são um fator de risco para doença veno-oclusiva pulmonar. Em modelos experimentais, a exposição à ciclofosfamida leva a remodelamento venoso que, por sua vez, leva ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar.²⁹ A doença veno-oclusiva pulmonar é extremamente rara, com incidência de 0,1 a 0,2 casos por milhão a cada ano, e clinicamente muito difícil de diferenciar da HAP. O padrão-ouro para o diagnóstico de HAP, como já mencionado anteriormente, é o cateterismo cardíaco direito.²⁸

Desafios e perspectivas

Embora o papel do VD esteja ganhando maior reconhecimento no contexto das doenças cardiovasculares, a melhor abordagem tanto diagnóstica como terapêutica na cardio-oncologia ainda é pouco definida. Existem importantes desafios a serem superados, conforme quadro 1, que incluem: definição do diagnóstico de DVD no contexto da cardiotoxicidade, escolha do método diagnóstico preferencial para sua correta identificação, impacto prognóstico tanto isoladamente como quando ocorre juntamente à disfunção de VE e, por fim, a identificação de terapias específicas que

possam prevenir, atenuar e mesmo reverter a DVD resultante de toxicidade relacionadas a terapias para o tratamento do câncer.

O desenvolvimento e a disponibilidade de ferramentas diagnósticas, como a incorporação do *strain* à avaliação ecocardiográfica ou maior uso da ressonância magnética nuclear, certamente abrem caminho para a melhor avaliação do VD. É preciso que a cardio-oncologia e novos estudos multicêntricos incluam essas avaliações para entendermos o real impacto do VD e identificarmos intervenções na atenção cardiovascular do paciente com câncer.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bond MMK, Pivatto Júnior F, Biolo A.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Quadro 1 – Desafios relacionados à disfunção ventricular direita (DVD) no paciente com câncer

- A DVD é pouco reconhecida, mas parece ser prevalente e até preceder a disfunção de ventrículo esquerdo
- Diagnóstico: necessidade de validar métodos diagnósticos - *strain*, ressonância magnética nuclear
- Impacto prognóstico: estudos multicêntricos, avaliação do papel isolado do ventrículo direito
- Detecção, intervenções e acompanhamento: ainda não definidos

Referências

1. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev*. 2019;5(3):140-6. doi: 10.15420/cfr.2019.15.2.
2. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e578-e622. doi: 10.1161/CIR.0000000000000560.
3. Palazzuoli A, Ruocco G. Right Heart Score for Predicting Outcome in PAH: Is It All Inclusive? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5):628-30. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.015.
4. Keramida K, Farmakis D. Right Ventricular Involvement in Cancer Therapy-Related Cardiotoxicity: The Emerging Role of Strain Echocardiography. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1189-93. doi: 10.1007/s10741-020-09938-8.
5. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary Management of Acute Right Ventricular Failure: A Statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226-41. doi: 10.1002/ejhf.478.
6. Dini FL, Pugliese NR, Ameri P, Attanasio U, Badagliacca R, Correale M, et al. Right Ventricular Failure in Left Heart Disease: From Pathophysiology to Clinical Manifestations and Prognosis. *Heart Fail Rev*. 2022;1-10. doi: 10.1007/s10741-022-10282-2.
7. Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, Ghumman W, Fadl YY, Obeidat OS, et al. Medical and Surgical Treatment of Acute Right Ventricular Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1435-46. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.046.

8. Chizinga M, Fares WH. Chronic Right Heart Failure: Expanding Prevalence and Challenges in Outpatient Management. *Heart Fail Clin*. 2018;14(3):413-23. doi: 10.1016/j.hfc.2018.03.007.
9. Galie N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.
10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
11. Shi X, Wang Y, Zhou J. Mechanical Property Evaluation of the Right Ventricular Myocardium in Cancer Patients with Chemotherapy by Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Cancer Res*. 2022;11(5):1122-40. doi: 10.21037/tcr-21-2324.
12. Murbraech K, Holte E, Broch K, Smeland KB, Holte H, Rösner A, et al. Impaired Right Ventricular Function in Long-Term Lymphoma Survivors. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):528-36. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.014.
13. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of Cardiovascular Imaging in Cancer Patients Receiving Cardiotoxic Therapies: A Position Statement on Behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1504-24. doi: 10.1002/ehf.1957.
14. Mazzutti G, Pivatto F Jr, Costa GOM, Foppa M, Biolo A, Santos ABS. Right Ventricular Function During Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021. doi: 10.1007/s10554-021-02470-2.
15. Leong DP, Lenihan DJ. Clinical Practice Guidelines in Cardio-Oncology. *Heart Fail Clin*. 2022;18(3):489-501. doi: 10.1016/j.hfc.2022.02.002.
16. Tadic M, Cuspidi C, Hering D, Venneri L, Danylenko O. The Influence of Chemotherapy on the Right Ventricle: Did we Forget Something? *Clin Cardiol*. 2017;40(7):437-43. doi: 10.1002/clc.22672.
17. Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, Joerg L, Kotasek D, Cheong K, et al. Left and Right Ventricular Effects of Anthracycline and Trastuzumab Chemotherapy: A Prospective Study Using Novel Cardiac Imaging and Biochemical Markers. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5465-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.246.
18. Sumin AN. Evaluating Right Ventricular Function to Reveal Cancer Therapy Cardiotoxicity. *Russian Open Med J*. 2021;10(3):1-5. doi: 10.15275/rusomj.2021.0309.
19. Ylänen K, Poutanen T, Savikurki-Heikkilä P, Rinta-Kiikka I, Eerola A, Vetteranta K. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of the Late Effects of Anthracyclines Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1539-47. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.019.
20. Oberholzer K, Kunz RP, Dittrich M, Thelen M. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Cardiac MRI after Treatment for Childhood Cancer. *Rofo*. 2004;176(9):1245-50. doi: 10.1055/s-2004-813416.
21. Souza TF, Silva TQ, Antunes-Correa L, Drobni ZD, Costa FO, Dertkigil SSJ, et al. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Right Ventricular Remodeling after Anthracycline Therapy. *Sci Rep*. 2021;11(1):17132. doi: 10.1038/s41598-021-96630-y.
22. Barthur A, Brezden-Masley C, Connelly KA, Dhir V, Chan KK, Haq R, et al. Longitudinal Assessment of Right Ventricular Structure and Function by Cardiovascular Magnetic Resonance in Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab: A Prospective Observational Study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):44. doi: 10.1186/s12968-017-0356-4.
23. Baat EC, Naaktgeboren WR, Leiner T, Teske AJ, Habets J, Grotenhuis HB. Update in Imaging of Cancer Therapy-Related Cardiac Toxicity in Adults. *Open Heart*. 2021;8(1):e001506. doi: 10.1136/openhrt-2020-001506.
24. Chang WT, Shih JY, Feng YH, Chiang CY, Kuo YH, Chen WY, et al. The Early Predictive Value of Right Ventricular Strain in Epirubicin-Induced Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(5):550-9. doi: 10.6515/acs20151023a.
25. Chen L, Huang J, Wu W, Ta S, Xie X. The Impact of Right Ventricular Function on Prognosis in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer after Concurrent Chemoradiotherapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(6):1009-17. doi: 10.1007/s10554-019-01590-0.
26. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
27. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
28. Javed A, Medina Y, Bux A, Sahra S, Rojas-Marte G. Rare Case of Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Cyclophosphamide and Doxorubicin Chemotherapy. *Cureus*. 2022;14(6):e26207. doi: 10.7759/cureus.26207.
29. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmueller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-Induced Pulmonary Hypertension: Role of Alkylating Agents. *Am J Pathol*. 2015;185(2):356-71. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.10.021.



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

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

Claudio Tinoco Mesquita,^{1,2} Marcelo Dantas Tavares de Melo,³ Ariane Binoti Pacheco Leal,⁴ André Luiz Cerqueira de Almeida⁵

Hospital Universitário Antonio Pedro/Ebserh – Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal da Paraíba,³ João Pessoa, PB – Brasil

Multiscan Inteligência Diagnóstica,⁴ Vila Velha, ES – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana,⁵ Feira de Santana, BA – Brasil

Resumo

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

Palavras-chave

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

Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita •

R. Mario Santos Braga, 30. CEP 24020-140, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br

Artigo recebido em 14/12/2022, revisado em 19/01/2023, aceito em 19/01/2023

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

Introdução

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

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

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

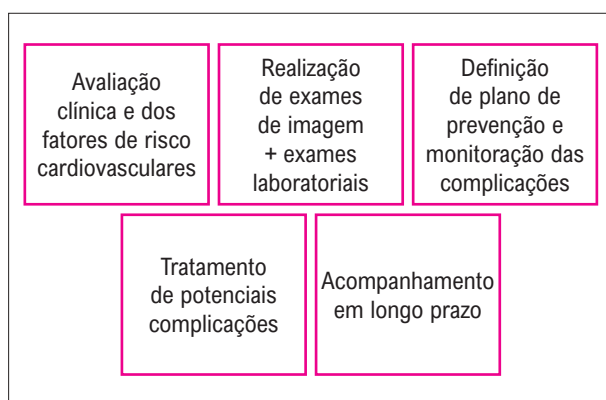


Figura 1 – Princípios gerais do manejo dos pacientes em cardio-oncologia.

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

Ecocardiograma

A cardiotoxicidade por quimioterápicos, apesar do crescente interesse recente, teve a sua primeira descrição em 1967.⁷ Ao se analisar um paciente que iniciará um tratamento com drogas potencialmente cardiotoxícas, nota-se uma supervalorização da fração de ejeção como critério de cardiotoxicidade por quimioterápicos. Isso leva a uma perda da acurácia diagnóstica uma vez que, a depender do tratamento realizado, a lesão-alvo é singular. Portanto, o primeiro posicionamento brasileiro sobre o uso de multimodalidade de imagem cardiovascular considera cardiotoxicidade quaisquer lesões no sistema cardiovascular dentro de uma plausibilidade fisiopatológica, podendo ser desde uma hipertensão pulmonar (desatinibe), QT longo (trióxido de arsênio), trombose venosa (talidomida), doença coronária (5-fluorouracil), miocardite (inibidores de checkpoint), e outros.⁶

O conhecimento adquirido nas últimas décadas vem permitindo mudanças de alguns paradigmas importantes. Dentre eles, a classificação de cardiotoxicidade tipo I e tipo II; nesta, a lesão miocárdica é dita reversível (trastuzumabe, por exemplo) e naquela, irreversível (antracíclicos). Em 2010, Cardinale e cols. demonstraram que dentre os pacientes com cardiotoxicidade por antracíclicos submetidos à intervenção farmacológica nos primeiros 2 meses, 64% apresentavam reversibilidade da lesão.⁸ Portanto, tal classificação mencionada encontra-se em desuso. A primeira definição ecocardiográfica de cardiotoxicidade por quimioterápicos de forma mais clara e objetiva foi proposta em 2014, descrita como uma queda absoluta da FEVE de 10 pontos percentuais para valores abaixo de 53%, avaliada pelo método biplanar de Simpson modificado. Exemplo: redução da fração de ejeção de 61% para 50%. Recomenda-se reavaliação da FEVE após 2 a 3 semanas.⁴ O racional para se recomendar essa reavaliação está associado a dois pontos principais: a) a variabilidade temporal intrínseca do método, que pode variar até 10 pontos percentuais pela técnica bidimensional;⁵ b) as condições clínicas do paciente oncológico,

que costuma apresentar grande variabilidade da pré e pós-carga do ventrículo esquerdo (VE), por exemplo, desidratação, taquicardia, polifarmácia, anemia, infecções, cirurgias, diarreia, vômitos, sangramentos, resposta inflamatória exacerbada, etc. Dessa forma, tenta-se minimizar os efeitos da variabilidade do método. É conceitual que toda disfunção sistólica apresenta disfunção diastólica associada e que esta precede à redução da fração de ejeção, principalmente pelo modelo fisiopatológico da cascata da isquemia. Porém, para surpresa dos imaginoelogistas, até hoje permanece bastante controversa a utilização da classificação diastólica para avaliação de cardiotoxicidade à luz da última diretriz da Sociedade Americana de Ecocardiografia, provavelmente devido à dinamicidade clínica desses pacientes, em que há constante labilidade da pré e pós-carga do VE ao longo do tratamento, como fora mencionado.⁹ Recentemente, em uma coorte de neoplasia de mama, demonstrou-se que uma alteração persistente ou piora da disfunção diastólica tem uma associação pequena com o risco subsequente de desenvolver disfunção sistólica.¹⁰ Em 1998, a aplicação clínica da análise de deformação miocárdica (*strain*) foi demonstrada pela primeira vez.¹¹ Apenas após a primeira década do ano 2000, os primeiros trabalhos deram robustez ao uso do *strain* global do VE como ferramenta capaz de diagnosticar a lesão miocárdica subclínica e prever a queda da FEVE.^{12,13} No estudo CECCY, foi demonstrado que o uso de betabloqueadores para prevenção de cardiotoxicidade foi associada a uma incidência de cardiotoxicidade de 13,5% a 14,5%. Apesar do carvedilol não determinar uma redução na incidência precoce de queda da FEVE, houve uma redução significativa dos níveis de troponina e na disfunção diastólica.¹⁴ Em contrapartida, no primeiro trabalho randomizado, multicêntrico, avaliando o impacto clínico de guiar a terapêutica pelo *strain* longitudinal bidimensional em um braço e no outro pela queda da fração de ejeção pelo método tridimensional (SUCCOUR Trial), os pacientes que foram tratados no braço do *strain* apresentaram mais intervenção farmacológica e maior fração de ejeção no final do estudo.¹²

No cenário nacional de posicionamentos e diretrizes, temos a Segunda Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia⁶ e o Primeiro Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagem em Cardio-oncologia.² Ambos os documentos estão confluentes sobre critérios de seguimento durante a quimioterapia, porém apresentam como divergência o ponto de corte para cardiotoxicidade subclínica. A diretriz manteve a queda relativa de 15% do *strain* global longitudinal do VE; já o posicionamento adotou o ponto de corte de 12%, em linha com o SUCCOUR Trial, por ser o trabalho mais robusto que avaliou o impacto da intervenção medicamentosa guiada pela queda do *strain*. A análise crítica desses documentos é o ônus da individualização clínica, que se traduz na cardio-oncologia no tratamento quimioterápico mais cardiotoxico, ou seja, se tiver em uso de antracíclico, a periodicidade da vigilância por imagem será guiada por tal classe de medicamento; se for com inibidores de tirosina-quinase, esta classe guiará a monitorização. Até a publicação desses 2 documentos, o ecocardiograma era recomendado antes do tratamento e a cada 3 meses na maioria das classes de quimioterápicos, sendo diferente para antracíclicos, com a realização dos subsequentes ecocardiogramas com 2 meses, 6 meses,

Artigo de Revisão

1 ano e depois anualmente, podendo ser realizado mais precocemente se a dose total da doxorubicina ultrapassasse 240 mg/m²; é recomendado repetir o ecocardiograma a cada incremento de 50 mg/m² na dose total acumulada. Outro cenário em que não há clareza é a monitorização durante o uso dos inibidores de checkpoints. Até o momento, nenhum trabalho conseguiu demonstrar o papel do ecocardiograma em prever cardiotoxicidade ou miocardite por essa classe. Nesse contexto, diante da suspeita, é fortemente recomendável a realização da ressonância cardíaca. Ao longo desses anos, percebeu-se outra toxicidade: a de excesso de exames de imagem sem impacto clínico, principalmente naqueles pacientes de baixo risco para cardiotoxicidade (pacientes jovens, sem fatores de risco cardiovascular, baixas doses de antracíclicos, ausência de radioterapia). Em 2022, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou a atualização de sua diretriz de cardio-oncologia.³ Nesse documento, há uma mudança no olhar sobre a monitorização do paciente oncológico em exposição aos quimioterápicos. Em vez de monitorizar conforme o agente cardiotoxígeno, a recomendação é monitorar mediante uma estratificação clínica através do escore HFA-ICOS que classifica o risco de cardiotoxicidade em baixo risco, moderado risco, alto risco e muito alto risco. Apenas aos pacientes alto/muito alto risco recomenda-se o encaminhamento ao cardiologista (Classe I), antes do início do tratamento. Quanto à relação sistemática e seriada do ecocardiograma, houve uma mudança na realização do exame, baseando-se na sua estratificação clínica, sendo recomendado um ecocardiograma basal antes do início da quimioterapia em todos os pacientes. Contudo, a realização seriada ao longo do tratamento será balizada pela sua estratificação pelo escore HFA-ICOS. Esse racional é extremamente coerente do ponto de vista clínico e de custo-efetividade. Por outro lado, a praticidade de seu uso na prática clínica diária tornou-se desafiadora, devido à singularidade de cada tratamento oncológico e da estratificação de risco dos pacientes (Tabela 1). Essa atualização europeia trouxe uma classificação de gravidade interessante, considerando o status funcional do paciente ou os dados de imagem por ecocardiograma naqueles assintomáticos.

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

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

Por último, apesar de vários trabalhos demonstrarem que a avaliação da FEVE pelo ecocardiograma tridimensional é bastante robusta, com valores que se aproximam do padrão-ouro de volumetria cardíaca (ressonância magnética do coração),¹⁵ não há demonstração de superioridade da monitorização da cardiotoxicidade utilizando-se a FEVE pelo 3D, sobre a técnica de *strain* global longitudinal do VE.¹⁶⁻¹⁸ Todavia, temos que ter um olhar crítico sobre o tema, visto que a cardio-oncologia é uma ciência relativamente recente. Nos demais cenários clínicos, a avaliação da FEVE pela técnica

Tabela 1 – Cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico

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

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

tridimensional é uma ferramenta mais acurada quando disponível. Logo, devemos usar do máximo de informações que dispomos, combinado sempre com o racional clínico, buscando uma melhora na sobrevida desses pacientes, mitigando os riscos e morbidades.

Cardiologia nuclear

a) Ventriculografia radioisotópica na monitoração da disfunção ventricular

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

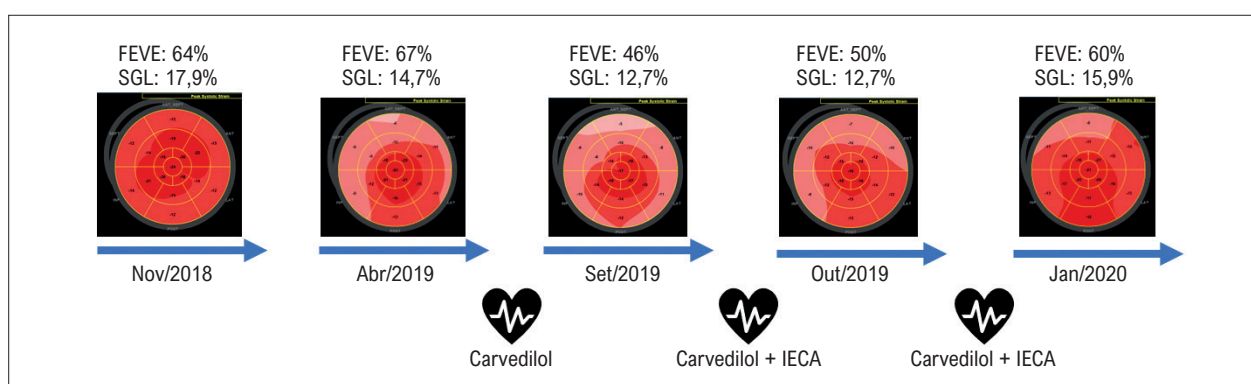


Figura 2 – Paciente de 67 anos com leiomiossarcoma abdominal inoperável que fez uso de docetaxel com gencitabina como primeira linha, depois doxorrubicina com dacarbazina, e agora em uso de ifosfâmina. Em abril de 2019, estava assintomática e foi prescrito betabloqueador pela cardiotoxicidade subclínica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

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

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

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

As alterações na função de contratilidade do VE são relativamente tardias na cascata do dano secundário ao tratamento do câncer. Formas mais precoces de detectar

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

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

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

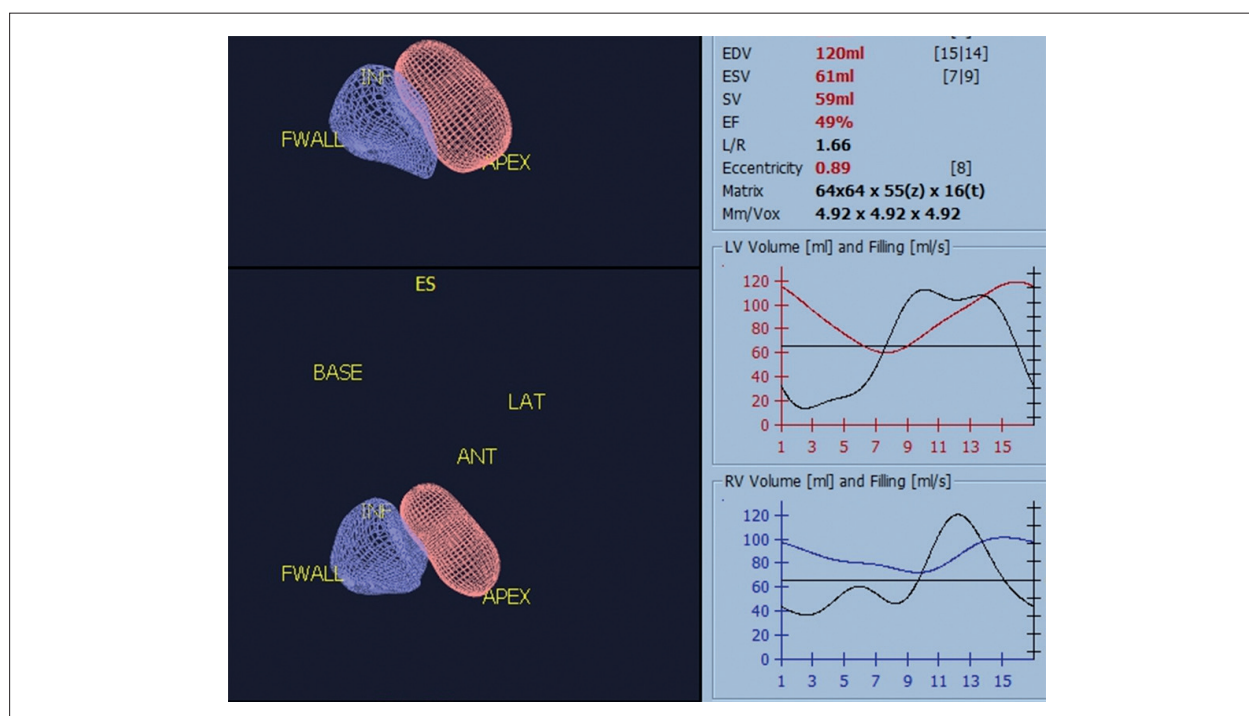


Figura 3 – Paciente de 52 anos de idade submetida a tratamento do câncer de mama com doxorubicina e trastuzumabe. Após o segundo ciclo o ecocardiograma demonstrou piora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 67% para 45%. Ventriculografia radionuclídica confirmou que a FEVE caiu para menos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

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

Ressonância magnética cardíaca

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

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

Nos pacientes com janela ecocardiográfica limitada ou com achados ecocardiográficos duvidosos, a RMC é recomendada

e pode agregar informações importantes com imagens de estresse na estratificação de risco de doença coronariana e na suspeita de miocardite aguda relacionada à cardiotoxicidade.³

a) Ressonância magnética na detecção de dano miocárdico precoce

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

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

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



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

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

b) Ressonância magnética no monitoramento da cardiotoxicidade

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

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

Dados recentes acerca da agressão ao ventrículo direito relacionada à terapia anticâncer mostraram o também envolvimento desta câmara similar ao que acontece com o VE. Corroborando com esses achados, Souza et al.

notaram a queda da fração de ejeção do ventrículo direito, o aumento da fibrose intersticial difusa e a diminuição da massa miocárdica em 27 mulheres em tratamento de câncer de mama com antraciclina, alterações essas semelhantes às encontradas no VE.³¹

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

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

c) Novas técnicas de ressonância magnética para detecção de cardiotoxicidade

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

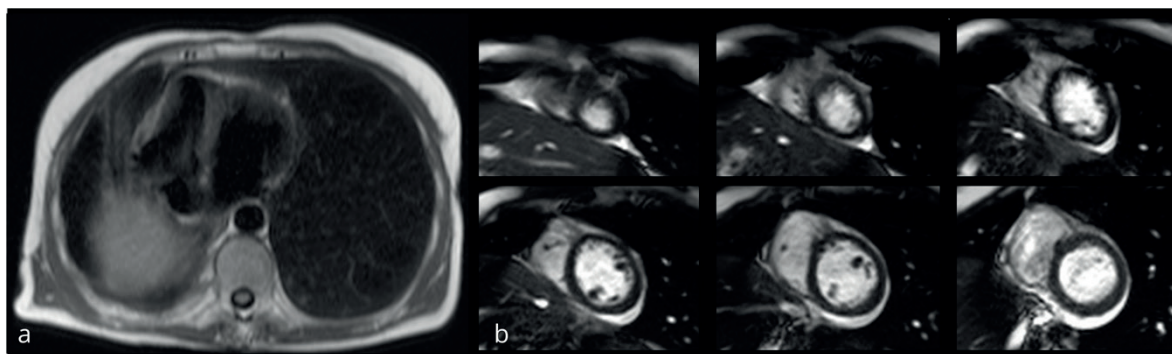


Figura 5 – Mulher de 62 anos com passado de lobectomia inferior direita devido a câncer de pulmão apresentando arritmias cardíacas. O acentuado deslocamento do coração para o hemitórax direito visto por sequência localizatória de axial de tórax (em a) impossibilitou a avaliação ecocardiográfica, porém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

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

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

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

A sequência de T1 nativo identifica lesão miocárdica focal e/ou difusa, sem o uso de contraste, antes que esta possa ser

detectada pelo realce tardio com gadolínio.³⁶ Além disso, o mapeamento de T1 pós-contraste oferece o benefício adicional de quantificar o volume extracelular já validado para medição de fibrose. Considerando o padrão difuso de fibrose mais comumente encontrado nesse contexto, o mapeamento de T1 e o cálculo do volume extracelular predizem melhor a presença de fibrose que o realce tardio, visto que a fibrose focal foi detectada pelo realce tardio em apenas 6% dos pacientes tratados com quimioterapia à base de antraciclina (Figura 6).³⁷

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

Conclusão

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

Contribuição dos autores

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

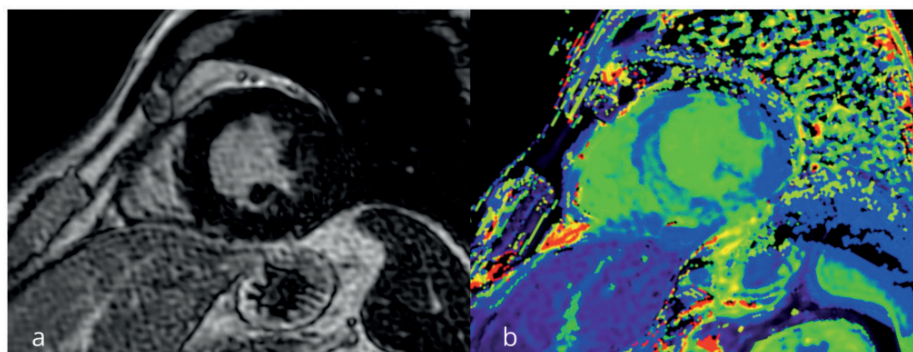


Figura 6 – Imagem de realce tardio sem evidência de fibrose miocárdica em a, porém com aumento do T1 nativo visto em b, em homem de 53 anos submetido a tratamento de linfoma de Hodgkin com doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina e radioterapia.

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

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e FAPERJ.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Totzeck M, Aide N, Bauersachs J, Bucerius J, Georgoulas P, Herrmann K, et al. Nuclear Medicine in the Assessment and Prevention of Cancer Therapy-Related Cardiotoxicity: Prospects and Proposal of Use By the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(3):792-812. doi: 10.1007/s00259-022-05991-7.
2. Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):845-909. doi: 10.36660/abc.20200266.
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients During and After Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-93. doi: 10.1093/ehjci/jeu192.
5. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006.
6. Hajjar LA, Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
7. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an Antitumor Antibiotic, in the Treatment of Neoplastic Disease. *Clinical Evaluation with Special Reference to Childhood Leukemia*. *Cancer*. 1967;20(3):333-53. doi: 10.1002/1097-0142(1967)20:3<333::aid-cnrcr2820200302>3.0.co;2-k.
8. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
10. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):198-210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018.
11. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-Time Strain Rate Imaging of the Left Ventricle by Ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11(11):1013-9. doi: 10.1016/s0894-7317(98)70151-8.
12. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.
13. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, et al. Myocardial Strain Imaging: Review of General Principles, Validation, and Sources of Discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):605-19. doi: 10.1093/ehjci/jez041.

Artigo de Revisão

14. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MRB Jr, Cruz FD, Brandão SMG, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
15. Bottinor W, Trankle CR, Hundley WG. The Role of Cardiovascular MRI in Cardio-Oncology. *Heart Fail Clin*. 2021;17(1):121-33. doi: 10.1016/j.hfc.2020.08.009.
16. Burrage MK, Ferreira VM. The Use of Cardiovascular Magnetic Resonance as an Early Non-Invasive Biomarker for Cardiotoxicity in Cardio-Oncology. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(3):610-24. doi: 10.21037/cdt-20-165.
17. Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, Nakai H, et al. Measurement of Left Ventricular Mass by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: Validation Against Magnetic Resonance and Comparison with Two-Dimensional and M-Mode Measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(9):1001-5. doi: 10.1016/j.echo.2008.07.008.
18. Giusca S, Korosoglou G, Montenbruck M, Geršak B, Schwarz AK, Esch S, et al. Multiparametric Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity Using Myocardial Strain, T1 and T2 Mapping, and Biochemical Markers: A Longitudinal Cardiac Resonance Imaging Study During 2 Years of Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):e012459. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.012459.
19. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction Complicating Doxorubicin Therapy. Seven-year Experience Using Serial Radionuclide Angiocardiology. *Am J Med*. 1987;82(6):1109-18. doi: 10.1016/0002-9343(87)90212-9.
20. Kahanda MG, Hanson CA, Patterson B, Bourque JM. Nuclear Cardio-Oncology: From its Foundation to its Future. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(2):511-8. doi: 10.1007/s12350-019-01655-6.
21. Fatima N, Zaman MU, Hashmi A, Kamal S, Hameed A. Assessing Adriamycin-Induced Early Cardiotoxicity by Estimating Left Ventricular Ejection Fraction Using Technetium-99m Multiple-Gated Acquisition Scan and Echocardiography. *Nucl Med Commun*. 2011;32(5):381-5. doi: 10.1097/MNM.0b013e328343ceb9.
22. Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):845-909. doi: 10.36660/abc.20200266.
23. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212-21. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.014.
24. Oudot A, Courteau A, Guillemin M, Vrigneaud JM, Walker PM, Brunotte F, et al. [123I]MIBG is a Better Early Marker of Anthracycline Cardiotoxicity Than [18F]FDG: A Preclinical SPECT/CT and Simultaneous PET/MR Study. *EJNMMI Res*. 2021;11(1):92. doi: 10.1186/s13550-021-00835-1.
25. Guimarães SL, Brandão SC, Andrade LR, Maia RJ, Markman B Filho. Cardiac Sympathetic Hyperactivity after Chemotherapy: Early Sign of Cardiotoxicity? *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):228-34. doi: 10.5935/abc.20150075.
26. Arrais TR, Cavalli GD, Santos BT, Pereira GB, Migliavaca CB, Grossman GB, et al. MIBG Cardiac Imaging Compared to Ejection Fraction in Evaluation of Cardiotoxicity: A Systematic Review. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(5):2274-91. doi: 10.1007/s12350-021-02610-0.
27. Yan R, Song J, Wu Z, Guo M, Liu J, Li J, et al. Detection of Myocardial Metabolic Abnormalities by 18F-FDG PET/CT and Corresponding Pathological Changes in Beagles with Local Heart Irradiation. *Korean J Radiol*. 2015;16(4):919-28. doi: 10.3348/kjr.2015.16.4.919.
28. Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):845-909. doi: 10.36660/abc.20200266.
29. Mesquita CT, Rezende MF. Precision Medicine: Can 18F-FDG PET Detect Cardiotoxicity Phenotypes? *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(1):109-110. doi: 10.36660/abc.20220393.
30. Tahir E, Azar M, Shihada S, Seiffert K, Goy Y, Beitzel-Heineke A, et al. Myocardial Injury Detected by T1 and T2 Mapping on CMR Predicts Subsequent Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Patients with Breast Cancer Treated by Epirubicin-Based Chemotherapy or Left-Sided RT. *Eur Radiol*. 2022;32(3):1853-65. doi: 10.1007/s00330-021-08260-7.
31. Souza TF, Silva TQ, Antunes-Correa L, Drobni ZD, Costa FO, Dertkigil SS, et al. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Right Ventricular Remodeling after Anthracycline Therapy. *Sci Rep*. 2021;11(1):17132. doi: 10.1038/s41598-021-96630-y.
32. Saunderson CED, Plein S, Manisty CH. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Cardio-Oncology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(4):383-96. doi: 10.1093/ehjci/jeaa345.
33. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
34. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, Mahmood SS, Cabral M, et al. Myocardial T1 and T2 Mapping by Magnetic Resonance in Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(12):1503-16. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.050.
35. Galán-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke JP, López GJ, Molina-Iracheta A, Pérez-Martínez C, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):779-91. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.046.
36. Muehlberg F, Funk S, Zange L, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Blaszczyk E, Schulz A, et al. Native Myocardial T1 Time can Predict Development of Subsequent Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):620-29. doi: 10.1002/ehf2.12277.
37. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T1 Mapping for the Diagnosis of Acute Myocarditis Using CMR: Comparison to T2-Weighted and late Gadolinium Enhanced Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048-58. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008.
38. Fernandesv JL. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Perspectives - T1 and T2 Maps: Fundamentals and Clinical Utility. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2015;28(3):175-184. doi: 10.5935/2318-8219.20150021.



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

Insuficiência Cardíaca Avançada no Paciente com Câncer

Advanced Heart Failure in the Cancer Patient

Silvia Moreira Ayub Ferreira,¹ Deborah de Sá Pereira Belfort,¹ Luis Fernando Bernal da Costa Seguro,¹ Fernando Bacal,¹ Ana Karyn Ehrenfried de Freitas,² Lídia Zytynski Moura³

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital de Clínicas do Paraná,² Curitiba, PR – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,³ Curitiba, PR – Brasil

Introdução

Inovações nos tratamentos antineoplásicos possibilitaram o aumento no número de sobreviventes em longo prazo. Mesmo diante de novas terapias, as antraciclina continuam a base do tratamento para o câncer, especialmente em doenças hematológicas, sarcomas, e câncer de mama.¹

A insuficiência cardíaca (IC) foi descrita em até 10% dos sobreviventes do câncer, e a progressão para IC terminal em 2-3%. Segundo estimativas baseadas em registros retrospectivos, tais como o do *United Network for Organ Sharing* (UNOS) e o *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS), 0,5-2,5% dos pacientes submetidos a terapias para IC avançada, tais como dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE) e transplante cardíaco ortotópico, foram submetidos a um tratamento antineoplásico previamente.¹

Esses estudos também revelaram particularidades excepcionais desses pacientes com IC avançada. Os pacientes são geralmente mais jovens (44-53 anos), a maioria do sexo feminino (62-72%), e com menos comorbidades. Apesar da preocupação existente com história de câncer e sequelas do tratamento, muitos estudos sugeriram que esses pacientes não apresentam piores desfechos em comparação a outros casos de IC. Assim, discutir IC avançada e seu manejo nessa população tornou-se imperativo.

Suporte circulatório mecânico em quimioterapia e cardiomiopatia induzida por quimioterapia

Pacientes com cardiomiopatia (CMP) induzida por quimioterapia e IC avançada geralmente não são elegíveis para transplante cardíaco devido à presença de câncer atual ou câncer recentemente tratado. Nesses casos, o suporte circulatório mecânico (SCM) pode servir como ponte para

candidatura ao transplante, terapia de destino ou mesmo ponte para recuperação.¹ Dados sobre SCM na CMP induzida por quimioterapia são ainda limitados.

Análise do INTERMACS incluindo 3812 pacientes entre junho de 2006 e março de 2011 comparou 75 pacientes (2% do total) com CMP induzida por quimioterapia em SCM com 1345 pacientes com CMP isquêmica (CMPi) e 2392 pacientes com CMP não isquêmica (CMPNi).² Pacientes com CMP induzida por quimioterapia eram mais jovens, maioria mulheres (72%), e com menos comorbidades, e a terapia de destino foi mais comum como estratégia de implante em comparação aos outros dois grupos (33% versus 14% CMPNi e 22% na CMPi). Não houve diferença no perfil INTERMACS ou classe funcional, e a fração de ejeção ventricular esquerda foi similar entre os grupos. Cirurgia concomitante (geralmente procedimento valvar) foi mais comum na CMP induzida por quimioterapia. A sobrevida global foi similar entre os grupos, e o transplante cardíaco foi possível para 29% do grupo com CMP induzida por quimioterapia, 32% no grupo CMPi e 36% no grupo CMPNi.

Contudo, o envolvimento biventricular é comum na CMP induzida por quimioterapia,³ e nessa publicação,² marcadores alternativos da disfunção ventricular direita não foram mais frequentes nos pacientes com CMP induzida por quimioterapia em comparação aos outros dois grupos: os pacientes com CMP induzida por quimioterapia apresentaram maior pressão atrial, pressão sistólica pulmonar mais baixa, e maior razão entre pressão venosa central/pressão propulsora pulmonar. Esses achados foram traduzidos em uma taxa de 19% de necessidade de suporte mecânico do ventrículo direito na CMP induzida por quimioterapia, em comparação a uma taxa de 11% na CMPNi e 6% na CMPi ($p=0,006$). A necessidade de suporte mecânico ventricular direito foi associada a pior sobrevida, e pacientes com CMP induzida por quimioterapia em DAVE apresentaram sobrevida similar em comparação aos dois outros grupos.²

Na análise do registro INTERMACS, a recuperação do ventrículo esquerdo esteve presente em somente um paciente no grupo da CMP induzida por quimioterapia. Existem poucos relatos de casos na literatura de pacientes em DAVE ou suporte biventricular em que o desmame do SCM tenha sido bem-sucedido. Um relato de caso e revisão da literatura publicada em 2018⁴ apresenta um caso de suporte biventricular em uma paciente em DAVE e que recebeu assistência ventricular direita com bomba centrífuga e suporte de oxigenação por membrana. Após 64 dias, a paciente foi submetida a uma anuloplastia mitral e retirada

Palavras-chave

Cardiomiopatia Induzida por Quimioterapia; Insuficiência Cardíaca Avançada; Dispositivos de Assistência Ventricular; Transplante Cardíaco.

Correspondência: Lídia Zytynski Moura •

Pontifícia Universidade Católica do Paraná - R. Imac. Conceição, 1155 - Prado Velho. CEP 80215-901, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: lidia.zyt@gmail.com

Artigo recebido em 09/02/2023, revisado em 17/02/2023, aceito em 17/02/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230010>

Artigo de Revisão

do suporte biventricular oito dias após o procedimento. Outros oito casos de suporte por DAVE em pacientes com CMP induzida por quimioterapia foram revisados,⁴ e o tempo em suporte antes do desmame do SCM variou entre dois e 17 meses, sugerindo que a recuperação não ocorre em curto prazo, e um SCM de longo prazo pode ser necessário para a recuperação nesse grupo de pacientes.

A miocardite que leva ao choque cardiogênico também pode ser uma consequência do tratamento do câncer.⁵ O uso do antimetabólito 5-fluoracil ou altas doses de ciclofosfamida raramente causam miocardite, mas, mais recentemente, o uso de inibidores de *checkpoint* imunológicos (ICI) foi associado à miocardite fulminante em até 1% dos casos, com alta taxa de fatalidade (50%).⁶ Na miocardite relacionada aos ICI, o miocárdio é infiltrado por linfócitos T e macrófagos, levando à morte de miócitos e disfunção cardíaca aguda. Pacientes com IC aguda e choque cardiogênico necessitam de terapia imunossupressora com metilprednisolona intravenosa, e SCM de curto prazo pode ser necessário. Há somente relatos de caso sobre SCM nesse cenário,⁷ e o usual manejo da IC aguda é recomendado por diretrizes atuais nesses casos.⁸

Transplante cardíaco

O transplante cardíaco é um tratamento eficaz para pacientes com IC avançada e pode ser considerado em paciente com disfunção cardíaca relacionada ao tratamento oncológico.⁹ Devido ao potencial risco de recidiva da neoplasia primária, resultando em menor sobrevida em longo prazo, a ocorrência de doença maligna em cinco anos foi considerada uma contraindicação para o transplante. Contudo, dados de grandes registros não confirmaram essa hipótese.

Em uma análise do registro da sociedade internacional de transplante cardíaco e pulmonar (ISHLT, *International Society for Heart and Lung Transplantation*), de pacientes submetidos a transplante cardíaco entre 2000 e 2008, foram identificados 232 pacientes com CMP relacionada à quimioterapia.¹⁰ As doenças malignas mais comuns foram leucemia ou linfoma (30%) e câncer de mama (31%). As taxas de sobrevida de curto prazo e de longo prazo foram similares às de pacientes com outras CMPs. A rejeição a aloenxerto no primeiro ano após o transplante foi significativamente mais baixa, e as taxas de internação por infecção pós-transplante foram mais altas nos pacientes com CMP relacionada à quimioterapia. Esses achados podem ser explicados por imunossupressão persistente de tratamentos oncológicos anteriores. Câncer de pele foi mais frequente nesses pacientes, diferentemente de recorrência ou morte por câncer. Observou-se somente um caso de recorrência de câncer, sugerindo que isso não seja uma preocupação importante em pacientes selecionados com CMP induzida por quimioterapia.

Resultados similares foram obtidos por uma análise do registro do UNOS comparando 453 receptores de transplante com CMP induzida por quimioterapia com 51312 receptores com CMP induzida por outras causas, entre 1987 e 2011. Os pacientes com CMP induzida por quimioterapia eram mais jovens, e com maior probabilidade de serem mulheres. Não se observou diferença significativa nas taxas de sobrevida de 10 anos ou de morte por doença maligna entre os grupos. De

fato, após ajuste por idade, sexo e história de doença maligna, a sobrevida em dez anos foi ainda maior no grupo com CMP relacionada à quimioterapia.¹¹

Uma análise mais recente do registro UNOS foi realizada incluindo pacientes listados para transplante de 2008 a 2018. Essa coorte incluiu 18270 pacientes (357 com CMP induzida por quimioterapia, 10662 com CMP dilatada, e 7251 com CMPi). Os pacientes com CMP induzida por quimioterapia eram mais jovens, predominantemente do sexo feminino, menos propensos a apresentarem diabetes ou um DAVE no momento do transplante. O câncer de mama e doenças malignas hematológicas foram os tipos mais comuns de neoplasia (44% e 25%, respectivamente). A sobrevida em curto e em longo prazo pós-transplante cardíaco foi similar entre os grupos.¹²

Contudo, pacientes com CMP restritiva, induzida por quimioterapia, e aqueles submetidos à radiação parecem ter um pior prognóstico. Em outro estudo usando dados coletados entre 2000 e 2015 do registro UNOS, 87 pacientes com CMP restritiva induzida por radiação foram comparados com pacientes com CMPs de outras etiologias (n=1049) e todos os demais (n=44805). Pacientes com CMP restritiva induzida por radiação eram mais jovens e com maior probabilidade de apresentarem cirurgias cardíacas. Eles apresentaram maior tempo de permanência após o transplante e maior mortalidade em longo e em curto prazo.¹³

Diretrizes atuais sugerem colaboração com especialistas em oncologia para estratificar os pacientes de acordo com o risco de recorrência de tumor e não recomendam nenhum período de observação.¹⁴ O transplante cardíaco deve ser considerado quando a taxa de recorrência de tumor for baixa, com base no tipo do tumor, resposta à terapia, e exames negativos para metástases.

Conclusão

O manejo de pacientes com IC avançada é muito controverso, tanto por haver poucos estudos nessa população e por questões relacionadas à doença de base e sequelas do tratamento. Tal preocupação procede, uma vez que, conforme discutimos, essa população apresenta algumas peculiaridades que afetam a resposta ao tratamento. Embora o desfecho global dos pacientes com CMP induzida por quimioterapia não seja inferior à CMP com outras etiologias, esses pacientes podem apresentar piores fatores prognósticos, tais como disfunção biventricular, hipertensão pulmonar, entre outros. Ainda, considerações sobre o câncer e seu tratamento geralmente influenciam na decisão sobre transplante cardíaco, embora estudos mais recentes mostraram uma evolução similar para outras CMPs. Assim, um melhor entendimento sobre as peculiaridades dessa população é importante, e justifica os avanços na cardio-oncologia nos últimos anos, principalmente no âmbito da IC avançada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ferreira SMA, Belfort DSP; Redação do manuscrito: Ferreira SMA, Belfort DSP, Freitas AKE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo

intelectual importante: Ferreira SMA, Seguro LFBC, Bacal F, Moura LZ.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Vuong JT, Stein-Merlob AF, Cheng RK, Yang EH. Novel Therapeutics for Anthracycline Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:863314. doi: 10.3389/fcvm.2022.863314.
2. Oliveira GH, Dupont M, Naftel D, Myers SL, Yuan Y, Tang WH, et al. Increased Need for Right Ventricular Support in Patients with Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy Undergoing Mechanical Circulatory Support: Outcomes from the INTERMACS Registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(3):240-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.040.
3. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002661. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661.
4. Takami Y, Hoshino N, Kato Y, Sakurai Y, Amano K, Higuchi Y, et al. Recovery from Anthracycline-Induced Cardiomyopathy with Biventricular Assist and Valve Repairs: A Case Report and Literature Review. *Int J Artif Organs.* 2018;41(7):413-7. doi: 10.1177/0391398818772497.
5. Curtiaud A, Delmas C, Gantzer J, Zafrani L, Siegemund M, Meziani F, et al. Cardiogenic Shock among Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:932400. doi: 10.3389/fcvm.2022.932400.
6. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e013757. doi: 10.1161/JAHA.119.013757.
7. Zadok OIB, Ben-Avraham B, Nohria A, Orvin K, Nassar M, Iakobishvili Z, et al. Immune-Checkpoint Inhibitor-Induced Fulminant Myocarditis and Cardiogenic Shock. *JACC CardioOncol.* 2019;1(1):141-44. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.004.
8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
9. Mancini D, Lietz K. Selection of Cardiac Transplantation Candidates in 2010. *Circulation.* 2010;122(2):173-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.858076.
10. Oliveira GH, Hardaway BW, Kucheryavaya AY, Stehlik J, Edwards LB, Taylor DO. Characteristics and Survival of Patients with Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy Undergoing Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(8):805-10. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.018.
11. Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, Frangoul H, Harrell FE, Silverstein C, et al. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin-Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111(4):609-12. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.048.
12. Ramu B, Masotti M, Tedford RJ, Cogswell RJ. Heart Transplantation in Adriamycin-Associated Cardiomyopathy in the Contemporary Era of Advanced Heart Failure Therapies. *JACC CardioOncol.* 2021;3(2):294-301. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.010.
13. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart Transplantation Outcomes in Radiation-Induced Restrictive Cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2016;22(6):475-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.03.014.
14. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier JL Jr, Brito FS, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):230-89. doi: 10.5935/abc.20180153.



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

Reabilitação Cardiovascular em Pacientes com Câncer

Cardiovascular Rehabilitation in Patients with Cancer

Pedro Velloso Schwartzmann,^{1,2} Amanda Gonzales,³ Renata R. T. Castro^{4,5}

Hospital Unimed Ribeirão Preto,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Centro Avançado de Pesquisa e Ensino para o Diagnóstico (CAPED) – Centro Médico do Ribeirão Shopping,² Ribeirão Preto, SP – Brasil

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Ipanema Health Club – Cardiologia do Esporte,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Faculdade de Medicina – Universidade Iguaçu,⁵ Nova Iguaçu, RJ – Brasil

Resumo

Os avanços do tratamento do câncer aumentaram tanto a sobrevida dos pacientes quanto sua susceptibilidade às doenças cardiovasculares, não somente pelo aumento dos fatores de risco como também em decorrência do próprio tratamento.

A cardiotoxicidade relacionada às drogas antineoplásicas é um dos efeitos cardiovasculares mais temidos durante ou após o tratamento quimioterápico e está associada à piora do prognóstico em sobreviventes de câncer, além de reduzir consideravelmente a capacidade física e a qualidade de vida. Neste cenário, o modelo multimodal da reabilitação cardio-oncológica torna-se uma estratégia fundamental em pacientes com alto risco cardiovascular ou para o desenvolvimento de cardiopatias secundárias ao tratamento oncológico, bem como naqueles com cardiopatia já estabelecida.

Nesse artigo abordaremos o papel da reabilitação cardíaca em pacientes oncológicos e suas particularidades.

Introdução

A detecção precoce e o tratamento assertivo transformaram o câncer de uma doença praticamente fatal para, em muitos casos, uma condição crônica. Devido ao progresso no tratamento oncológico e aumento da sobrevida, o tempo de exposição aos fatores de risco cardiovascular tornou-se maior e com isso cresceu a prevalência de doenças cardiovasculares em pacientes com câncer.¹

O sucesso do tratamento oncológico muitas vezes só é possível com o uso de medicamentos com elevado potencial de toxicidade cardíaca.² Assim, em diversos tipos de câncer, não é incomum que o risco de morte cardiovascular supere

o risco de recorrência do tumor.³ Neste contexto, Patnaik e col. reportaram que a doença cardiovascular foi a principal causa de morte em mulheres idosas sobreviventes de câncer de mama sem doença cardiovascular previamente diagnosticada.⁴ Com relação à incidência, a ocorrência de cardiotoxicidade varia nas séries clínicas entre 5% e 30%, sendo mais frequente em um subgrupo com fatores de risco conhecidos: extremos de idade, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, uso de associação de quimioterápicos e radioterapia mediastinal.⁵

Considerando que a maioria dos cânceres atualmente pode ser considerada como doença crônica e que o treinamento físico é sabidamente benéfico no tratamento de diversas doenças cardiovasculares, nas últimas duas décadas diversos pesquisadores debruçaram-se sobre o tema atividade física e câncer. Tais estudos culminaram com a orientação de treinamento físico não só para a prevenção, mas também como terapia adjuvante frente ao diagnóstico de diferentes tipos de câncer.⁶⁻⁸ O objetivo deste artigo é apresentar a reabilitação cardiovascular oncológica no contexto atual.

Avaliação pré-participação

Com relação à avaliação cardiológica inicial dos pacientes envolvidos no tratamento do câncer e que serão submetidos a terapias potencialmente cardiotoxícas, esta deve incluir cuidadosa anamnese e exame físico, um eletrocardiograma de repouso de 12 derivações e avaliação da função ventricular esquerda pela ecocardiografia.⁷

É importante o monitoramento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC) durante o tratamento quimioterápico, visto que, embora ocorra raramente, as manifestações clínicas precoces de toxicidade do tratamento oncológico podem culminar em quadros de miocardite aguda fulminante e/ou arritmias graves. Como a toxicidade pode apresentar-se em qualquer momento após o uso dos quimioterápicos (até vários anos após o término do tratamento), é fundamental uma vigilância constante de manifestações clínicas de IC, especialmente durante o primeiro ano pós-quimioterapia.

A Tabela 1 contém informações importantes a serem contempladas antes do início da atividade física nos pacientes oncológicos, tais como: avaliação clínica do paciente, com sugestão de realização de exames de esforço pré-participação, avaliação de peculiaridades das consequências do tratamento oncológico (ausência de anemia ou plaquetopenia importantes, ausência de

Palavras-chave

Reabilitação; Câncer; Atividade Física.

Correspondência: Pedro Velloso Schwartzmann •

Universidade de São Paulo Campus de Ribeirão Preto - Faculdade de Medicina – Av. dos Bandeirantes, 3900. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: pedrovs.usp@gmail.com

Artigo recebido em 19/01/2023, revisado em 12/04/2023, aceito em 17/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230005>

Tabela 1 – Avaliação complementar pré-participação de reabilitação no paciente oncológico. Adaptado de Gilchrist et al.⁸

Teste funcional normal
TCPE
PA em repouso $\leq 160/90$ mm Hg
Resposta normal da PA no exercício
Ausência de isquemia
Ausência de arritmias ventriculares
Saturação normal de O ₂
Ausência de sintomas
Teste de caminhada dos 6 min
PA em repouso $\leq 160/90$ mm Hg
Exames laboratoriais
Ausência de anemia severa ($<8,0$ g/dL)
Ausência de neutrofilia >500 mm ³
Plaquetas $>50000/\mu\text{L}$
Ausência de sintomas
Náusea durante exercício
Vômitos nas últimas 24h
Desorientação
Turvação visual
Complicações associadas ao câncer
Infecção aguda
Doença metabólica aguda
Linfedema novo
Alteração mental ou física durante exercício
Ferida não cicatrizada
Metástase óssea ou cerebral
Capacidade de se auto-monitorar
Compreender as funções dos exercícios
Entender como usar o aparelho

neutropenia), além de fatores intrínsecos ao tratamento oncológico (bem estar, ausência de náuseas/vômitos, sem infecções ativas ou doenças metabólicas).

Papel da capacidade funcional e atividade física

Capacidade funcional é um forte preditor de mortalidade e de eventos cardiovasculares,⁹ sendo utilizado tanto para prognóstico como para indicação de intervenção terapêutica em uma gama variável de doenças cardiovasculares e não cardiovasculares. Estudos observacionais reportaram uma redução do número de eventos cardiovasculares em pessoas que realizavam atividade física aeróbica regularmente.¹⁰

Pacientes com câncer apresentam uma capacidade física marcadamente reduzida em estágios precoces da doença. Um estudo realizado com mulheres com câncer de mama com idades entre 40 e 50 anos mostrou uma redução em média de

32% da capacidade física em relação ao controle saudável, em diferentes fases do tratamento, esse mesmo estudo também mostrou que o consumo de oxigênio pico (VO₂) pode ser um preditor independente de sobrevida na doença metastática.¹¹

Existem evidências de que o tratamento do câncer também age negativamente na capacidade física, independente da presença de cardiotoxicidade. Uma metanálise de 27 estudos envolvendo mulheres com câncer de mama, mostrou uma redução de 17% e 25% da capacidade física antes e após a terapia adjuvante, respectivamente.¹²

Um dos efeitos adversos mais preocupantes da terapia antineoplásica sem dúvida é a cardiotoxicidade. A presença de disfunção ventricular sistólica resulta em aumento significativo da mortalidade, além da piora da qualidade de vida.¹³ Além de alterações cardiovasculares, o tratamento adjuvante compromete outros sistemas como o músculo esquelético, resultando em perda de massa magra e da função muscular com consequente impacto na capacidade funcional.¹⁴

Um estudo retrospectivo com sobreviventes de câncer infantil mostrou uma correlação positiva entre o aumento da dose de antraciclina e a redução da capacidade física. Nesse mesmo estudo, apesar de níveis mais elevados de NT-proBNP, somente disfunção diastólica foi encontrada como alteração estrutural.¹⁵

Radioterapia e/ou quimioterapia estão associadas à redução da capacidade física em pacientes com câncer. Na Figura 1 mostramos os principais determinantes da baixa capacidade física em pacientes com câncer.

Sabe-se que a intolerância ao esforço é uma das características mais marcantes da IC e está associada à piora da capacidade física, qualidade de vida e prognóstico.¹⁶ Estudos já demonstraram que a redução da capacidade física em pacientes com IC ocorre de forma semelhante em diferentes etiologias, como isquêmica, idiopática ou hipertensiva,¹⁷ porém estudos em humanos que desenvolveram IC secundário ao tratamento do câncer são ainda escassos na literatura.

Benefícios da atividade física no paciente oncológico

Em pacientes portadores de IC, estudos controlados também demonstraram impacto positivo da atividade física como medida terapêutica adicional, com melhora da tolerância ao esforço.¹⁸ Um estudo publicado por Antunes-Correa e col., mostrou que a melhora da capacidade física após 4 meses de treinamento físico ocorre de forma semelhante nos pacientes com IC, independente da etiologia. No entanto esse estudo não incluiu pacientes com cardiotoxicidade.¹⁷

Em estudos experimentais, há sugestão de que exercício pré-utilização de antracíclicos ou o treinamento aeróbico antes e durante a infusão de antraciclina poderiam reduzir o impacto de cardiotoxicidade. Hayward et al.¹⁹ utilizaram um modelo juvenil de rato para avaliar se um protocolo de treinamento reduziria o impacto da cardiotoxicidade induzida pela antraciclina. Um grupo foi submetido a treinamento aeróbico concomitantemente à infusão da doxorubicina e a conclusão do trabalho foi de que o treinamento aeróbico, concomitante ao início da infusão de doxorubicina, reduziu a cardiotoxicidade induzida pela

Artigo de Revisão

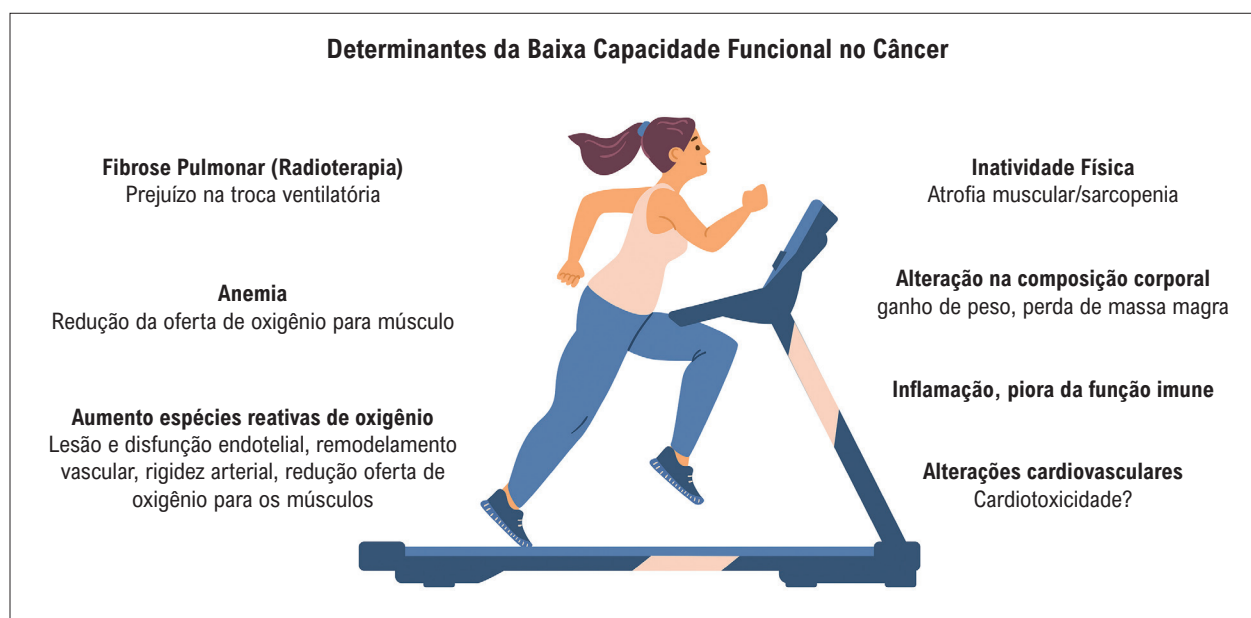


Figura 1 – Determinantes da baixa capacidade física em pacientes com câncer.

doxorubicina em comparação aos ratos não treinados. Outro estudo, de Parry et al. demonstraram que a eficácia terapêutica da doxorubicina não foi afetada em ratos treinados previamente ao tratamento com as antraciclinas, mas houve redução de disfunção ventricular no grupo de ratos treinado.^{20,21} Diversos outros estudos também sugerem um papel de proteção do exercício tanto na toxicidade aguda da doxorubicina,^{22,23} quanto na redução de incidência de IC e disfunção ventricular.^{19,24,25}

Em pacientes oncológicos, diversos pequenos estudos randomizados demonstraram efeitos positivos do exercício, como aumento de VO_2 pico, melhora da função vascular e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Figura 2).⁸ Um outro estudo mais robusto, com 4015 pacientes seguidos por 8 anos, documentou redução de risco de eventos proporcional à realização de atividade física antes do diagnóstico do câncer; a sobrevida livre de eventos foi superior naqueles pacientes previamente praticantes de atividade física.²⁶ Há também uma metanálise com mais de 70 mil pacientes oncológicos que demonstrou forte associação entre capacidade funcional e prognóstico, com redução de mortalidade em pacientes com melhor capacidade funcional em um seguimento de 16 anos.²⁷

Um aspecto importante nesses pacientes oncológicos é que, muitas vezes, eles são submetidos a agressões de diversos agentes, seja relacionada aos fatores de risco cardiovasculares já presentes antes mesmo do diagnóstico do câncer, à lesão direta induzida pelo tratamento oncológico ou consequências indiretas do tratamento como sedentarismo, ganho de peso, perda de massa muscular, entre outros.²⁸ Desse modo, o exercício surge como uma proposta terapêutica de atenuação desses múltiplos “hit points”, uma vez que atua controlando os fatores de risco cardiovasculares, melhorando a capacidade funcional dos pacientes, reduzindo fadiga e trazendo melhora de qualidade de vida.²⁸

Componentes da reabilitação no paciente oncológico

Os benefícios do programa de reabilitação cardiovascular para pacientes não oncológicos, portadores de comorbidades cardiovasculares como doença coronária e IC são bem estabelecidos e constam de recomendações classe I nível de evidência A em todas as diretrizes de cardiologia.

Sendo assim, há uma similaridade considerável na avaliação de pacientes oncológicos em relação aos componentes e recomendações da prescrição de atividade física. Nas duas situações (reabilitação cardiovascular e oncológica), há recomendação de equipe multidisciplinar, com prescrição de atividade física aeróbica e exercícios de força (resistido), além de educação quanto à doença, tratamento, avaliação psicossocial e intervenções no estilo de vida, para otimizar o controle de fatores de risco cardiovasculares (como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, obesidade e tabagismo).²⁹ Esses componentes podem ser oferecidos em centros de reabilitação com maior supervisão multidisciplinar ou exercícios realizados fora do centro de reabilitação, sendo altamente recomendada a individualização na prescrição da atividade física e reavaliações periódicas para adequação do estímulo.²⁹ A Figura 3 traz sugestões práticas de implementação de estratégias para serviços de reabilitação e possíveis aplicações para monitorar o paciente que realiza atividades fora do centro de reabilitação.⁸

Contudo, apesar de semelhanças nesses componentes, há diversas particularidades na orientação do paciente oncológico. Um exemplo dessa limitação diz respeito aos efeitos adversos da quimioterapia, sendo que o paciente pode apresentar fadiga, náuseas, indisposição, perda de massa muscular ou convalescência pós-operatória – fatores esses que não representam a rotina do paciente cardiológico.³⁰

Contexto	Desfechos clínicos	Desfechos cardiovasculares
Adjuvante		
Mama	↓ Eventos de DCV ↓ Mortalidade por DAC	↑ ↔ ↓ ACR ↓ FEVE
Próstata		↑ ACR
Colorretal		↑ ACR
Misto (metanálise)		↑ ACR
Pós-adjuvante		
Mama	↓ Eventos de DCV ↓ Mortalidade por todas as causas	↔ ↑ ACR ↑ Função vascular
Próstata		↑ ACR ↑ Função vascular ↔ Perfil lipídico ↔ Pressão arterial
Adultos sobreviventes de câncer infantil	↓ Eventos de DCV ↓ Mortalidade por todas as causas	
Testicular		↑ ACR ↑ Função vascular ↑ Escore de risco Framingham
Colorretal	↓ Mortalidade por todas as causas	↑ ↔ ACR
Leucemia		↑ ACR
Linfoma		↑ ACR
Misto (metanálise)		↑ ACR

Figura 2 – Cenários oncológicos estudados com atividade física e desfechos observados. Apesar de pequenos, há diversos estudos com variados desfechos como melhora de capacidade funcional, redução de mortalidade, melhora de função vascular e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.⁸ ACR: aptidão cardiorrespiratória; DAC: doença arterial coronariana; DCV: doença cardiovascular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

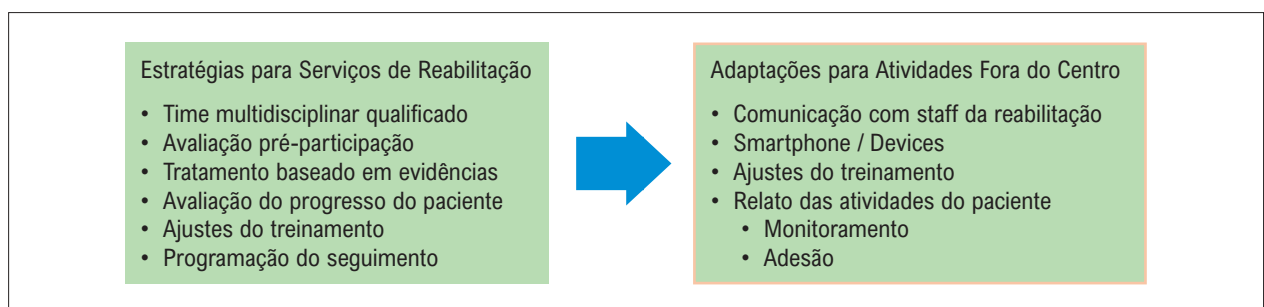


Figura 3 – Estratégias para serviços de reabilitação e soluções para monitorar a adesão dos pacientes fora do centro de reabilitação.⁸

A Tabela 2 contém dados que sumarizam essa comparação da reabilitação cardiovascular com a reabilitação cardio-oncológica, com diversas particularidades relacionadas ao paciente oncológico.⁶

Em relação à prescrição objetiva de intensidade, frequência e duração dos exercícios aeróbico e resistido, não há uma recomendação formal específica para os pacientes oncológicos. A Tabela 3 contém recomendações objetivas para a prescrição de exercício provenientes de orientações em pacientes de reabilitação cardiovascular e podem servir de parâmetro para a prescrição nesse outro cenário.²⁹

Conclusão

A reabilitação é uma intervenção multidisciplinar com grande impacto na melhora de capacidade funcional, qualidade de vida e redução de desfechos cardiovasculares. O paciente oncológico, além de também frequentemente possuir fatores de risco cardiovasculares, é submetido à terapêutica oncológica que pode causar cardiotoxicidade e culminar com sedentarismo e perda de força muscular. Desse modo, com as devidas particularidades nesse perfil de paciente, a reabilitação oncológica deve ser estimulada e prescrita com o intuito de complementar a terapêutica específica oncológica.

Artigo de Revisão

Tabela 2 – Particularidades da reabilitação cardio-oncológica em relação à reabilitação cardiovascular. Adaptado de Sase et al.⁶

Reabilitação Cardíaca	Reabilitação Cardio-Oncológica																
Condições gerais	Tipo de câncer, estágio, metástase Condições de saúde Alterações cardiovasculares associadas ao tratamento Linfoma, ostomias, infecção Hemograma (contagem celular) Depressão, fadiga, qualidade de vida Capacidade funcional																
Modificação de estilo de vida	<table> <tr> <td>Nutrição</td><td>Avaliação nutricional específica para câncer</td></tr> <tr> <td>Controle do peso</td><td>Composição corporal (ganho ou perda de massa de gordura)</td></tr> <tr> <td>Pressão arterial</td><td>Tratamento da hipertensão arterial sistêmica</td></tr> <tr> <td>Perfil lipídico</td><td>Controle da dislipidemia</td></tr> <tr> <td>Diabetes mellitus</td><td>Controle glicêmico</td></tr> <tr> <td>Tabagismo</td><td>Encaminhamento específico</td></tr> <tr> <td>Acompanhamento psicossocial</td><td>Suporte mental</td></tr> <tr> <td>Atividade física</td><td>Redução do sedentarismo, aumento atividade física</td></tr> </table>	Nutrição	Avaliação nutricional específica para câncer	Controle do peso	Composição corporal (ganho ou perda de massa de gordura)	Pressão arterial	Tratamento da hipertensão arterial sistêmica	Perfil lipídico	Controle da dislipidemia	Diabetes mellitus	Controle glicêmico	Tabagismo	Encaminhamento específico	Acompanhamento psicossocial	Suporte mental	Atividade física	Redução do sedentarismo, aumento atividade física
Nutrição	Avaliação nutricional específica para câncer																
Controle do peso	Composição corporal (ganho ou perda de massa de gordura)																
Pressão arterial	Tratamento da hipertensão arterial sistêmica																
Perfil lipídico	Controle da dislipidemia																
Diabetes mellitus	Controle glicêmico																
Tabagismo	Encaminhamento específico																
Acompanhamento psicossocial	Suporte mental																
Atividade física	Redução do sedentarismo, aumento atividade física																
Prescrição de exercício físico	Desenvolvimento de diretrizes de treinamento, implementação de reabilitação cardio-oncológica, estratégias para melhorar desfechos em pacientes com câncer																

Tabela 3 – Recomendações práticas de prescrição de exercícios aeróbico e resistido. Adaptado de Bozkurt et al.²⁹

	Exercício Aeróbico	Exercício Resistido
Frequência	5 dias/semana, moderada intensidade 3 dias/semana, alta intensidade	2 a 3 dias consecutivos/semana
Intensidade	Limite de frequência cardíaca Variar intensidade (intervalado)	Definir carga e repetições. Objetivo de 8 a 10 exercícios, 1 a 3 séries, 8 a 16 repetições
Tempo	30 a 60 minutos, ou menos se alta intensidade	Varia conforme capacidade
Tipo	Qualquer atividade que aumente a frequência cardíaca, como corrida, caminhada, ciclismo ou dança	Elásticos, halteres, aparelhos ou próprio peso

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Schwartzmann PV, Gonzales A, Castro RRT; Obtenção de dados: Schwartzmann PV; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Schwartzmann PV, Gonzales A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gonzales A, Castro RRT.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: What the Cardiologist Needs to Know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-75. doi: 10.1038/nrcardio.2010.121.
- Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002661. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661.
- Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3991-4008. doi: 10.1200/JCO.2007.10.9777.
- Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular Disease Competes with Breast Cancer as the Leading Cause of Death for Older Females Diagnosed with Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):R64. doi: 10.1186/bcr2901.
- Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339(13):900-5. doi: 10.1056/NEJM199809243391307.
- Sase K, Kida K, Furukawa Y. Cardio-Oncology Rehabilitation- Challenges and Opportunities to Improve Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors. *J Cardiol*. 2020;76(6):559-67. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.07.014.
- Kalil R Filho, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MP, Galas FR, et al. I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 1):1-52. doi: 10.1590/S0066-782X2011000700001.
- Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):e997-e1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.

9. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise Capacity and Mortality Among Men Referred for Exercise Testing. *N Engl J Med*. 2002;346(11):793-801. doi: 10.1056/NEJMoa011858.
10. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking Compared with Vigorous Exercise for the Prevention of Cardiovascular Events in Women. *N Engl J Med*. 2002;347(10):716-25. doi: 10.1056/NEJMoa021067.
11. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, et al. Cardiopulmonary Function and Age-Related Decline Across the Breast Cancer Survivorship Continuum. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2530-7. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9014.
12. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, et al. Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2297-305. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5809.
13. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelins M, et al. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Clinical Trial of the Effect of Modafinil on Cancer-Related Fatigue Among 631 Patients Receiving Chemotherapy: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research Base Study. *Cancer*. 2010;116(14):3513-20. doi: 10.1002/cncr.25083.
14. Shapiro CL, Recht A. Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1997-2008. doi: 10.1056/NEJM200106283442607.
15. Wolf CM, Reiner B, Kühn A, Hager A, Müller J, Meierhofer C, et al. Subclinical Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors on 10-Years Follow-Up Correlates with Cumulative Anthracycline Dose and Is Best Detected by Cardiopulmonary Exercise Testing, Circulating Serum Biomarker, Speckle Tracking Echocardiography, and Tissue Doppler Imaging. *Front Pediatr*. 2020;8:123. doi: 10.3389/fped.2020.00123.
16. Willens HJ, Blevins RD, Wrisley D, Antonishen D, Reinstein D, Rubenfire M. The Prognostic Value of Functional Capacity in Patients with Mild to Moderate Heart Failure. *Am Heart J*. 1987;114(2):377-82. doi: 10.1016/0002-8703(87)90506-0.
17. Antunes-Correa LM, Ueno-Pardi LM, Trevizan PF, Santos MR, Silva CH, Franco FG, et al. The Influence of Aetiology on the Benefits of Exercise Training in Patients with Heart Failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(4):365-372. doi: 10.1177/2047487316683530.
18. Downing J, Balady CJ. The Role of Exercise Training in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):561-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.020.
19. Hayward R, Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Schneider CM. Exercise Training Mitigates Anthracycline-Induced Chronic Cardiotoxicity in a juvenile rat model. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):149-54. doi: 10.1002/pbc.23392.
20. Parry TL, Hayward R. Exercise Training Does Not Affect Anthracycline Antitumor Efficacy While Attenuating Cardiac Dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(6):R675-83. doi: 10.1152/ajpregu.00185.2015.
21. Lee Y, Kwon I, Jang Y, Cosio-Lima L, Barrington P. Endurance Exercise Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(1):25-36. doi: 10.1249/MSS.0000000000002094.
22. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Acute Exercise Protects Against Doxorubicin Cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther*. 2008;7(3):147-54. doi: 10.1177/1534735408322848.
23. Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Hayward R. Short-Term Exercise Training Attenuates Acute Doxorubicin Cardiotoxicity. *J Physiol Biochem*. 2015;71(4):669-78. doi: 10.1007/s13105-015-0432-x.
24. Hydock DS, Lien CY, Schneider CM, Hayward R. Exercise Preconditioning Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiac Dysfunction. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(5):808-17. doi: 10.1249/MSS.0b013e318163744a.
25. Hydock DS, Lien CY, Jensen BT, Parry TL, Schneider CM, Hayward R. Rehabilitative Exercise in a Rat Model of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Exp Biol Med*. 2012;237(12):1483-92. doi: 10.1258/ebm.2012.012137.
26. Okwuosa TM, Ray RM, Palomo A, Foraker RE, Johnson L, Paskett ED, et al. Pre-Diagnosis Exercise and Cardiovascular Events in Primary Breast Cancer: Women's Health Initiative. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):41-50. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.014.
27. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory Fitness as Predictor of Cancer Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(2):272-8. doi: 10.1093/annonc/mdl250.
28. Tomic-Canic M, DiPietro LA. Cellular Senescence in Diabetic Wounds: When Too Many Retirees Stress the System. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):997-99. doi: 10.1016/j.jid.2019.02.019.
29. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients with Heart Failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1454-69. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.030.
30. Venturini E, Iannuzzo G, D'Andrea A, Pacileo M, Tarantini L, Canale ML, et al. Oncology and Cardiac Rehabilitation: An Underrated Relationship. *J Clin Med*. 2020;9(6):1810. doi: 10.3390/jcm9061810.



Terapia com CAR-T Cells: Quais Efeitos Cardiovasculares Devemos Esperar?

CAR-T Cells Therapy: What Cardiovascular Adverse Effects Should We Expect?

Wolney de Andrade Martins,^{1,2} Roberto José Pessoa de Magalhães Filho,³ Tatiana de Fátima Gonçalves Galvão⁴

Universidade Federal Fluminense – Departamento de Medicina Clínica,¹ Niterói, RJ – Brasil

DASA Complexo Hospitalar de Niterói – Centro de Pesquisa Clínica,² Niterói, RJ – Brasil

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A imunoterapia surgiu como tratamento específico, guiado por metas oncológicas, e trazia para os oncologistas e hematologistas, a falsa impressão de ser isenta de efeitos adversos, em especial, de complicações cardiovasculares. Entretanto, com a utilização desta terapia, observou-se que estes efeitos ocorriam, e algumas vezes poderiam ser fatais. A terapia com células T com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T cells) acrescentou benefícios inequívocos para pacientes específicos. Em contraposição, surgiram os relatos de efeitos adversos (EA) cardiovasculares. Neste artigo procedeu-se revisão narrativa de aspectos conceituais, da aplicabilidade clínica, da síndrome de liberação de citocinas, dos EA extracardíacos, e sobretudo, dos EA cardiovasculares relacionados à CAR-T cells. A terapia com CAR-T cells está aprovada pelas agências regulatórias norte-americana, europeia e brasileira, inicialmente para tratamento de neoplasias hematológicas em estágio avançado, após falha ou refratariedade. Dentre os EA extracardíacos destacam-se a síndrome de liberação de citocinas e, conseqüentemente, encefalopatia, a síndrome de ativação macrofágica ou linfocitose hemofagocítica. Os EA cardiovasculares mais frequentemente descritos são as cardiomiopatias, a miocardite e a disfunção ventricular; as taquiarritmias, alterações no QT e demais alterações eletrocardiográficas; as doenças da pleura e do pericárdio; e alterações em biomarcadores. Recomenda-se, portanto, avaliação clínica prévia, eletrocardiograma, ecocardiograma, troponina e peptídeo natriurético tipo B. Deve-se monitorar o paciente durante o tratamento com ECG contínuo, ecocardiograma seriado e biomarcadores. Os pacientes com EA cardiovasculares graves devem ser internados em unidade cardiointensiva.

Palavras-chave

Imunoterapia Adotiva; Receptores de Antígenos Quiméricos; Neoplasias

Correspondência: Wolney de Andrade Martins •

Universidade Federal Fluminense – Departamento de Medicina Clínica – Rua

Marques do Paraná, 303, Sexto Andar. CEP 24030-215, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: wolney_martins@hotmail.com

Artigo recebido em 04/01/2023, revisado em 12/01/2023,

aceito em 12/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230002>

Introdução

O tratamento do câncer (CA) evoluiu da cirurgia, radioterapia e quimioterapia, para um quarto e novo pilar que é a imunoterapia.¹ A imunoterapia surgiu como tratamento específico, guiado por metas oncológicas e, por isso, trazia aos oncologistas e hematologistas, a falsa impressão de ser isenta de efeitos adversos, como complicações cardiovasculares. Entretanto, com a utilização desta terapia, observou-se que esses efeitos não só ocorriam, como em algumas vezes podiam ser fatais. Outra modalidade de tratamento, a terapia com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T cells) acrescentou benefícios inequívocos para pacientes específicos. Em contraposição, relatos de casos, seguidos por publicações de estudos do tipo coorte e estudos de farmacovigilância resultaram em evidências robustas da cardiotoxicidade pelo CAR-T cell. O tema CAR-T cell é desconhecido para a maioria dos cardiologistas. Partindo deste pressuposto, será realizada, neste artigo, uma breve revisão narrativa de aspectos conceituais, da aplicabilidade clínica, da Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC), dos efeitos adversos extracardíacos, e sobretudo, dos efeitos adversos cardiovasculares.

Terapia com CAR-T Cells

CAR-T Cell: uma nova modalidade terapêutica

O sistema imune é importante arma no combate ao CA e diversos estudos comprovam sua atividade mesmo nas fases de pré-neoplasia. Entretanto, no momento do diagnóstico, a atividade do sistema imune é deficiente ou tolerante permitindo que ocorra a expansão tumoral. Nesse contexto, a busca por terapias específicas que reestabeleçam a capacidade do indivíduo no controle tumoral compõe a era moderna da imunoterapia na onco-hematologia.² Há cerca de 10 anos, foi testada, com sucesso, uma nova forma de terapia antitumoral no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) da infância, refratária aos tratamentos disponíveis tais como a poliquimioterapia e o transplante alogênico de medula óssea. Essa nova terapia celular avançada, desenvolvida por pesquisadores da Universidade da Pensilvânia, consistia na obtenção de linfócitos T do indivíduo enfermo e modificação dos receptores dessas células (TCR) por engenharia genética, para se alcançar alta afinidade e combater algum alvo específico expresso na superfície da célula neoplásica, como o CD19 presente nas células B da LLA.³ Posteriormente a essa

etapa de bancada de laboratório, o paciente era admitido no hospital e recebia um protocolo de linfodepleção de preparo, combinação de imunossupressores, em geral fludarabina e ciclofosfamida, e infusão das CAR-T cells. O paciente permanecia internado, em observação por cerca de duas a três semanas, período em que ocorre a expansão e migração das células CAR-T para os sítios tumorais, e potenciais complicações do procedimento^{4,5} (Figura 1).

Aplicabilidade clínica

Por meio de estudos fase 2 pivotais, o princípio foi testado e sua eficácia e toxicidade comprovadas, com a cura de diversos casos de LLA e linfomas e controle do mieloma múltiplo recidivado refratário. Com isso, abriu-se um novo campo terapêutico, trazendo um alento para portadores de diversas moléstias hematológicas incuráveis. Uma verdadeira maré montante de estudos fase 2 e 3 testando diferentes estratégias, moléculas e alvos terapêuticos estão em curso neste momento (Tabela 1).

Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC)

A terapia CAR-T cells apresenta uma incidência de eventos adversos (EA) específicos que devem ser reconhecidos precocemente e monitorados em regime de hospitalização, geralmente em unidades de transplante de medula, e por equipe multidisciplinar treinada para o manejo efetivo dessas complicações. A SLC é uma complicação frequente, podendo atingir até 90% dos pacientes submetidos à terapia, ocorrendo logo após as primeiras 24 horas até duas primeiras semanas após a infusão. Esta síndrome é atribuída à liberação aumentada de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6

(IL-6), interferon-gama (IFN γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1).¹¹ Os fatores de risco para seu aparecimento incluem o tipo de doença tratada, o tipo de produto de CAR-T manufaturado, a carga tumoral e a dose celular aplicada. Febre geralmente é o primeiro sintoma da SLC e muita atenção deve ser dada ao seu aparecimento que pode ocorrer já no primeiro dia após infusão. Sua persistência já eleva o grau desse EA e indica imediata intervenção com terapia anti-interleucina-6, tocilizumabe. Esse fármaco está indicado em todos os pacientes com sintomas acima de grau 2, e que, portanto, além da febre apresentem hipotensão ou hipoxemia. Para a maioria dos pacientes em que o tratamento é feito precocemente, não haverá evolução para os graus subsequentes e deterioração clínica, e posterior necessidade de vasopressores, ventilação mecânica ou tratamento intensivo (Figura 2). Entre os diagnósticos diferenciais dessa complicação estão sepse, síndrome de lise tumoral, tromboembolismo pulmonar e evento cardíaco primário ou choque cardiogênico.¹²

No monitoramento laboratorial, também é de grande valia a dosagem da proteína C reativa e ferritina, aumentadas na SLC, e de fibrinogênio, cujos níveis são baixos na SLC.¹³

Efeitos adversos extracardíacos

No espectro das complicações associadas à SLC, uma nova forma de encefalopatia também foi relatada, a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*). Nos estudos KarMMa⁹ e Cartitude-1,¹⁰ ICANS ocorreu em 18% e 16% dos pacientes, e atingiu grau ≥ 3 em 4% e 2,1%, com tempo de aparecimento

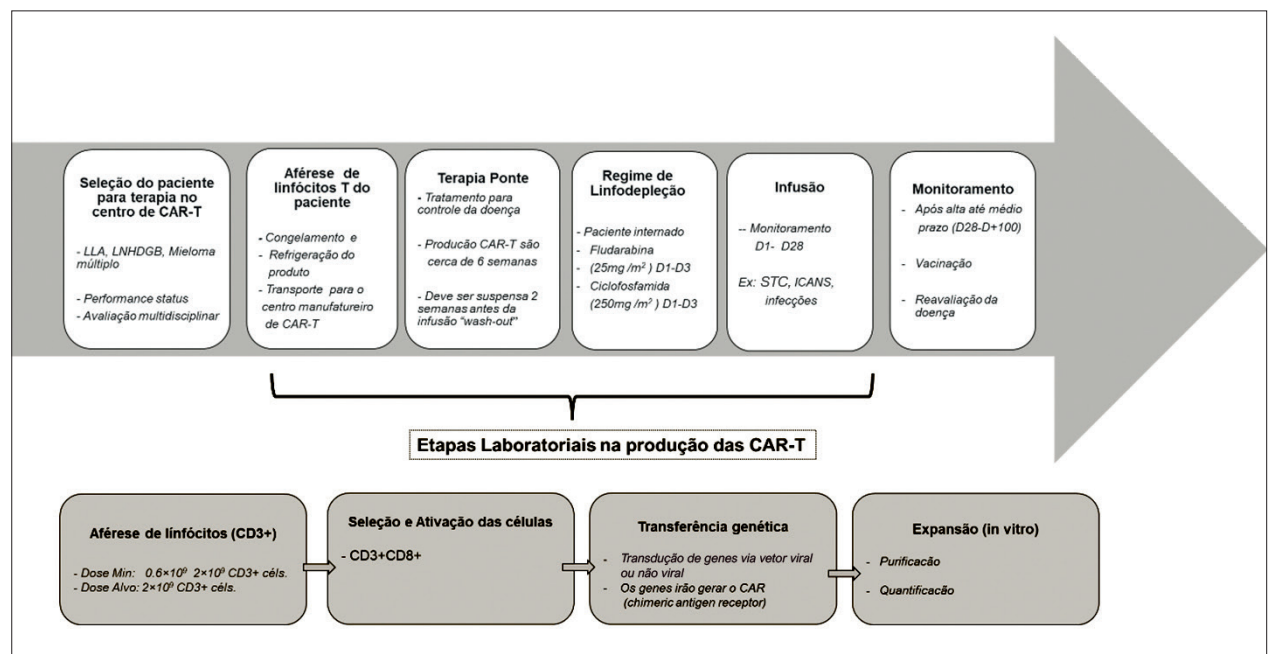


Figura 1 – Etapas do tratamento com CAR-T cells. Autoria própria, Fonte utilizada: adaptado de Hartmann et al.⁴ LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda LNHDBG: Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B; STC: Síndrome de Tempestade de Citocinas; ICANS: síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes.

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Estudos pivotais da terapia com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T cells) e síndrome de liberação de citocinas com aplicabilidade na prática clínica

Estudo clínico / Autores	Doença (Recidivado ou Refratário)	Tipo de CAR-T cell	Alvo	SLC/n total (%)	SLC (%) Grau 3-4	Tempo de início em dias (mediana)
Juliet Schuster et al. ⁶	Linfoma*	Tisagenlecleucel Kymriah®	CD19	64/111 (58)	22	3
Eliana Maude et al. ⁷	LLA	Tisagenlecleucel Kymriah®	CD19	58/75 (77)	25 (43 admissões uti)	3 (1-22)
Zuma-1 Neelapu SS et al. ⁸	Linfoma*	Axicabtagene ciloleucel Yescarta®	CD19	94/101 (93)	13	2 (1-12)
KarMMa Munshi NC et al. ⁹	Mieloma Múltiplo	Idecabtagene vicleucel# Abecma®	Anti-BCMA	107/128 (84)	5	1 (1-10)
Cartitude-1 Berdeja JG et al. ¹⁰	Mieloma Múltiplo	Ciltacabtagene autoleucel Carvykti®	Anti-BCMA	92/97 (95)	5,4	7 (1-12)

SLC: Síndrome de Liberação de Citocinas; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; *Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células-B; # ainda não aprovada no Brasil.

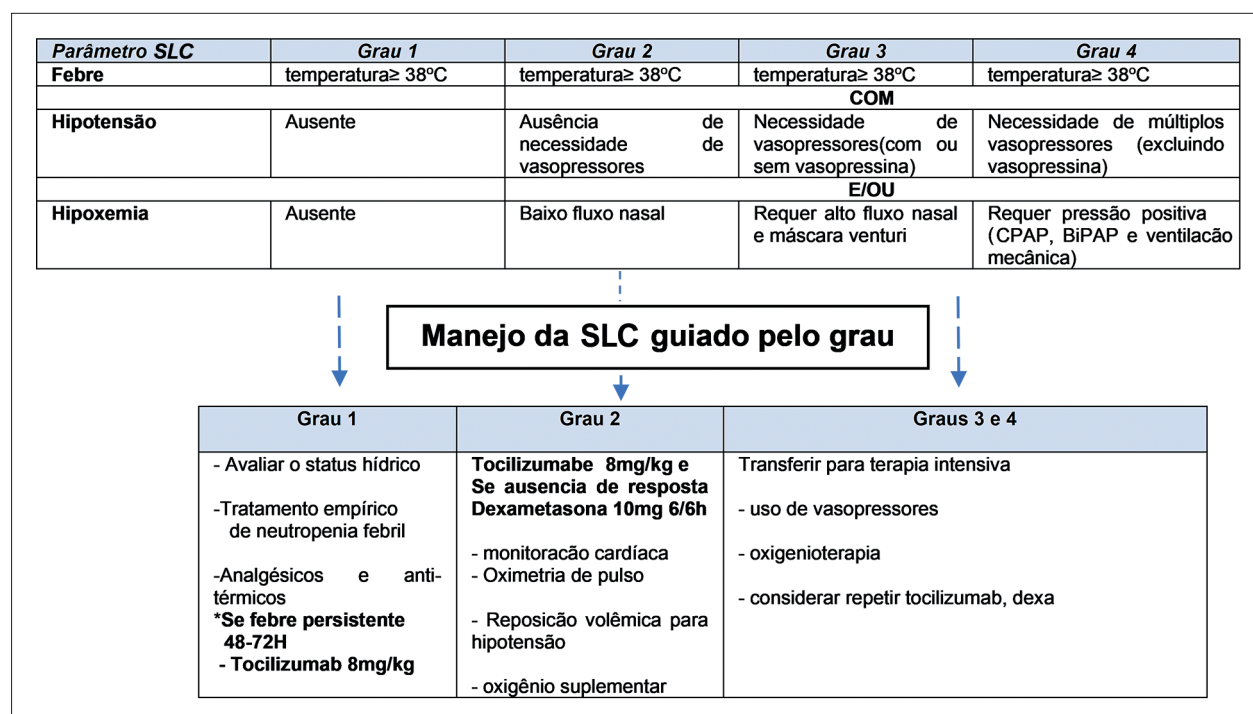


Figura 2 – Consenso da American Society for Transplantation and Cellular Therapy para graduação e conduta da síndrome de liberação de citocinas. Fonte: Adaptado de Lee et al.¹² SLC: Síndrome de Liberação de Citocinas.

em mediana de 2 e 8 dias, respectivamente.^{9,10} Em geral, ocorre após a SLC e se apresenta clinicamente com um conjunto de diferentes sinais e sintomas como *delirium*, encefalopatia, afasia, letargia, dificuldade de concentração, agitação, cefaleia, tremores, convulsões, e, raramente, edema cerebral. Essa síndrome é em geral reversível, tem um sistema de graduação próprio e deve ser acompanhada por neurologistas durante todas as etapas do procedimento. Um dos sintomas mais precoces pode

ser a perda da grafia e por essa razão todos os pacientes são estimulados a escrever diariamente seu nome como uma simples forma de avaliação. Exames de neuroimagem, eletrocardiograma e medidas de suporte, assim como uso de anticonvulsivantes e corticosteroides podem ser necessários em alguns casos.

Entre outros EA reportados com frequência e de relevância são citopenias persistentes, às vezes caracterizando síndrome de ativação macrofágica ou linfohistiocitose hemofagocítica

que pode ser tratada com Anakinra (não disponível no Brasil). O risco de infecções é multifatorial, e relacionado à neutropenia, à imunodeficiência profunda de células T e à hipogamaglobulinemia persistente.¹⁰ Todos os pacientes são revacinados iniciando após três meses do procedimento, incluindo SARS-CoV 2 e recebem profilaxia para *Pneumocitis carinii* com cotrimoxazol e para Herpes simples e Zoster com aciclovir. Pacientes com níveis de IgG <400mg/dL e aqueles com infecções bacterianas repetidas devem receber infusão de imunoglobulina. São preconizados o monitoramento de infecções virais tais como citomegalovírus, vírus Epstein Barr, HHV6 e adenovírus, assim como infecções fúngicas por *Aspergillus sp* e *Candida sp*.¹⁴

Cenário atual da CAR-T cells no Brasil e no mundo

A terapia com células CAR-T está aprovada pelas agências regulatórias norte-americana, europeia e pela ANVISA do Brasil, para tratamento de neoplasias hematológicas em estágio avançado, após falha ou refratariedade das terapias convencionais. Existem em andamento estudos fase 3 em hematologia para fases mais precoces da doença, e neoplasias mieloides, assim como linhas de pesquisa em tumores sólidos e doenças autoimunes. Diversas estratégias, alvos tumorais e terapia com células CAR-T alogênicas têm sido explorados a fim de reduzir o tempo entre a produção e o tratamento. Essa nova modalidade de terapia celular avançada está em expansão e é patenteada como produto da indústria farmacêutica com centros manufatureiros específicos distribuídos pelo mundo. No Brasil, as primeiras experiências estão ocorrendo em centros de referência em onco-hematologia em unidades de transplante de medula óssea. Os primeiros casos relatados foram de pacientes em estudos clínicos internacionais, e já estão em andamento os primeiros casos na saúde suplementar. Um obstáculo à implementação da terapia com CAR-T cells, além de sua alta complexidade, é o alto custo envolvido nessa terapia. Iniciativas de produção autônoma para garantir o acesso têm sido uma solução encontrada por diversos países tais como a China, a Espanha e o Canadá. No Brasil, o grupo do Hemocentro de Ribeirão Preto e o Instituto Butantan têm linhas de pesquisa no campo com manufatura própria e com histórico de infusões bem-sucedidas.¹⁵

Efeitos adversos cardiovasculares da terapia com células CAR-T

A terapia com CAR-T cells é relativamente nova na oncologia e o conhecimento dos efeitos adversos advém primeiramente de relatos de casos e, posteriormente, de registros retrospectivos das casuísticas de serviços de referência.

Os efeitos adversos cardiovasculares com CAR-T cells não são desprezíveis. Lefebvre et al.¹⁶ avaliaram 145 adultos submetidos à terapia com CAR-T cells e observaram 41 eventos (28,3%), incluindo-se morte cardiovascular, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda, acidente vascular encefálico isquêmico e novas arritmias. Os eventos aconteceram precocemente, na mediana de 11 dias após instituída a terapêutica. A presença de creatinina sérica elevada e a SLC graus 3 e 4 foram preditores de desfechos.

Em 2019, Alvi et al.¹⁷ estudaram 137 pacientes que receberam CAR-T cells em duas instituições hospitalares dos EUA. A elevação da troponina foi observada com expressiva frequência em pacientes que receberam CAR-T cells na vigência da SLC e eles tiveram risco subsequente de desenvolverem eventos cardiovasculares. Os pacientes com SLC mais graves têm maior risco de eventos adversos graves.

Historicamente, a cardiotoxicidade esteve associada à cardiomiopatia e à insuficiência cardíaca. Durante o tratamento com CAR-T cells, aproximadamente 10% dos pacientes desenvolvem cardiomiopatia, tendo sido preditor grau maior ou igual a 2 da SLC. Os pacientes com fatores de risco cardiovasculares desenvolvem mais frequentemente cardiomiopatia. Aproximadamente metade dos pacientes que desenvolvem disfunção ventricular não retornaram à função ventricular basal.¹⁸ Os efeitos adversos cardiovasculares correlacionam-se não somente com a SLC mas também com a neurotoxicidade.¹⁹

Informações com maior número de pacientes provêm de registro retrospectivo de farmacovigilância dos efeitos adversos cardiopulmonares do *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América.¹⁹⁻²¹ Conforme o registro citado,²¹ entre 2.657 pacientes que utilizaram CAR-T cells industrializadas, houve relatos de efeitos adversos cardiopulmonares em 546 (20,5%), com sobreposição com a SLC em 373 pacientes (68,3%). A taxa de letalidade entre aqueles que apresentaram efeito adverso cardiopulmonar foi de 30,9%. Dentre as taquiarritmias, a fibrilação atrial foi a mais frequentemente relatada. Dentre os efeitos adversos cardiovasculares mais frequentes, destacam-se os listados na Tabela 2.

A partir desse registro de eventos, extraíram-se algumas inferências para aplicação na prática clínica, com destaque para: (a) avaliar o risco de cardiotoxicidade em candidatos à terapia CAR-T cells; (b) essa avaliação deve ser iniciada com anamnese e exame físico detalhados; (c) o ecocardiograma para aferir função e descartar doença valvar é recomendado rotineiramente; (d) cabe ao cardiologista otimizar o *status* cardiovascular do paciente candidato à CAR-T cells; (e) o reconhecimento e o tratamento precoces da SLC reduz o risco de cardiotoxicidade; (f) a maioria dos eventos adversos cardiopulmonares foi relatada nos primeiros 30 dias de tratamento; e (g) pacientes que receberam

Tabela 2 – Efeitos adversos cardiovasculares secundários à terapia com células T com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) conforme notificações ao Food and Drug Administration, Estados Unidos da América

Efeito adverso cardiopulmonar	n e Frequência (n total= 2657)	Taxa de Risco Intervalo de Confiança (95%)
Taquiarritmias	74 (2,8%)	2,21 – 3,51
Cardiomiopatias	69 (2,6%)	2,42 – 5,09
Doenças da pleura	46 (1,7%)	2,92 – 5,23
Doenças do pericárdio	11 (0,4%)	1,25 – 4,09

Fonte: Goldman et al.²¹

Artigo de Revisão

inibidor de *immunocheckpoint* prévio têm maior risco de cardiotoxicidade por CAR-T cells.²¹ Os efeitos cardiovasculares mais frequentemente relatados foram: hipotensão arterial grave com necessidade de suporte inotrópico (entre 4% e 33%); disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (entre 2% e 10%); edema pulmonar (entre 4% e 6%); sobrecarga volumétrica em 5%; alterações eletrocardiográficas; e alterações nos biomarcadores, especialmente NT-ProBNP e da troponina.²⁰

Recomendações consensuais

Apesar de a terapia com CAR-T cells ser uma terapia nova, existem recomendações referendadas por sociedades de especialistas. Citaremos aqui primeiramente a Diretriz de Prática Clínica para Efeitos Adversos relacionados às células imunoefetoras da Sociedade para Imunoterapia do Câncer (SITC).¹ Eles se utilizaram da definição e nomenclatura de cardiotoxicidade estabelecida pelo *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Consideram como efeitos adversos cardiovasculares secundários às CAR-T cells: (a) hipotensão arterial nova; (b) insuficiência cardíaca descompensada; (c) insuficiência cardíaca em conjunto com novas arritmias como fibrilação ou flutter atrial; (d) taquicardia ventricular não-sustentada; (e) intervalo QTc prolongado na presença ou ausência de medicações que prolonguem QT ou distúrbios eletrolíticos; (f) taquicardias de QRS estreito ou alargado; (g) pericardite; e (h) miocardite.¹ O ecocardiograma é o método acurado e acessível para mensuração da função ventricular previamente à terapia com CAR-T cells.

A SITC recomenda:¹

- Avaliação cardíaca basal prévia à CAR-T cell com ecocardiograma transtorácico, troponina sérica e fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP);
- Monitorar troponina e FEVE nos pacientes que desenvolverem SLC de grau ≥ 2 da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)*;
- Pacientes com doença cardiovascular estabelecida e grave como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio prévio, arritmias, devem ser avaliados e podem ser excluídos da terapia com CAR-T cells;
- Na evidência de cardiotoxicidade pela elevação de troponina, queda na fração de ejeção ou arritmias com significância clínica, deve-se considerar bloqueador de interleucina 6 e/ou corticoterapia;
- Antiagregantes plaquetários como Aspirina e Clopidogrel deverão ser suspensos previamente à terapia com CAR-T cells. Entretanto, os pacientes de alto risco como os submetidos a procedimentos de revascularização recente deverão ter julgamento individualizado com a equipe cardiovascular;

- Os anticoagulantes deverão ser convertidos em esquemas de fármacos de curta duração e se a plaquetometria cair para níveis abaixo de 50.000/ μ L, o anticoagulante deverá ser suspenso exceto se tiver havido trombose recente. Nestes casos, o anticoagulante deverá ser mantido em doses reduzidas ou considerar transfusão plaquetária.

A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomenda na suspeita clínica de complicação cardiovascular:²²

- Fazer eletrocardiograma (ECG) basal
- Monitorar com ECG contínuo
- Fazer ecocardiograma transtorácico
- Dosar troponina cardíaca e peptídeo natriurético tipo B (BNP)
- Internar os pacientes graves em unidade cardiointensiva

Conclusões

Os eventos adversos cardiovasculares secundários à CAR-T cell são frequentes e graves, e justificam rastreamento, monitorização, diagnóstico precoce e intervenção para melhorar desfechos de sobrevida e qualidade de vida. Há carência de informação com metodologia criteriosa para responder perguntas específicas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins WA, Magalhães Filho RJP, Galvão TFG; Análise e interpretação dos dados: Magalhães Filho RJP, Galvão TFG; Redação do manuscrito: Martins WA, Magalhães Filho RJP.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Maus MV, Alexander S, Bishop MR, Brudno JN, Callahan C, Davila ML, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Clinical Practice Guideline on Immune Effector Cell-Related Adverse Events. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001511. doi: 10.1136/jitc-2020-001511.
2. Lopes R, Caetano J, Ferreira B, Barahona F, Carneiro EA, João C. The Immune Microenvironment in Multiple Myeloma: Friend or Foe? *Cancers*. 2021;13(4):625. doi: 10.3390/cancers13040625.
3. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T Cell Immunotherapy for Human Cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361-5. doi: 10.1126/science.aar6711.
4. Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical Development of CAR T Cells-Challenges and Opportunities in Translating Innovative Treatment Concepts. *EMBO Mol Med*. 2017;9(9):1183-97. doi: 10.15252/emmm.201607485.
5. Wells DA, Summerlin J, Halford Z. A Review of CAR T-Cell Therapies Approved for the Treatment of Relapsed and Refractory B-Cell Lymphomas. *J Hematol Oncol Pharm*. 2022;12(1):30-42.
6. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
8. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
9. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16. doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
10. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-1): A Phase 1b/2 Open-Label Study. *Lancet*. 2021;398(10297):314-24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
11. Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, Yang EH. Immunotherapy-Associated Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Diagnostic and Management Challenges and Strategies. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(3):11. doi: 10.1007/s11886-021-01440-3.
12. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-38. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
13. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy - Assessment and Management of Toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47-62. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
14. Hungria V, Piérola AA, Schmid J Filho, Crusoe E, Magalhães RJPM Filho, Maiolino A, et al. CAR-T Cell Therapy for Multiple Myeloma: A Practical Toolkit for Treatment in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022:S2531-1379(22)01304-9. doi: 10.1016/j.htct.2022.08.002.
15. Picanco-Castro V, Pereira CG, Swiech K, Malmegrim KCR, Covas DT, Porto GS. Emerging CAR T Cell Therapies: Clinical Landscape and Patent Technological Routes. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(6):1424-33. doi: 10.1080/21645515.2019.1689744.
16. Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, Frey NV, Carver JR, Scherrer-Crosbie M. Cardiovascular Effects of CAR T Cell Therapy: A Retrospective Study. *JACC CardioOncol*. 2020;2(2):193-203. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.012.
17. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, et al. Cardiovascular Events Among Adults Treated with Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3099-108. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.038.
18. Ganatra S, Redd R, Hayek SS, Parikh R, Azam T, Yanik GA, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy-Associated Cardiomyopathy in Patients With Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. *Circulation*. 2020;142(17):1687-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048100.
19. Guha A, Addison D, Jain P, Gutierrez JM, Ghosh A, Roddie C, et al. Cardiovascular Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Cross-Sectional FDA Adverse Events Reporting System Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(12):2211-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.08.036.
20. Ghosh AK, Chen DH, Guha A, Mackenzie S, Walker JM, Roddie C. CAR T Cell Therapy-Related Cardiovascular Outcomes and Management: Systemic Disease or Direct Cardiotoxicity? *JACC CardioOncol*. 2020;2(1):97-109. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.011.
21. Goldman A, Maor E, Bomze D, Liu JE, Herrmann J, Fein J, et al. Adverse Cardiovascular and Pulmonary Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(18):1800-13. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.044.
22. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.



Capacidade Funcional na Cardiotoxicidade: Efeitos do Treinamento Físico

Functional Capacity in Cardiotoxicity: Effects of Physical Exercise

Amanda Gonzales Rodrigues¹  e Adriano Cavalcante Trindade² 

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia é um evento adverso do tratamento do câncer que resulta em elevada morbimortalidade. Estudos prévios têm mostrado que o exercício físico melhora a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca por outras etiologias. No entanto, estudos com abordagem multimodal, incluindo intervenção com exercícios em pacientes com cardiotoxicidade são ainda escassos na literatura. O objetivo desse artigo foi discutir os efeitos do treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia e o papel da reabilitação cardio-oncológica como ferramenta para a melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida nesse grupo de pacientes.

Introdução

A evolução que a oncologia vem obtendo nas últimas décadas, seja em métodos diagnósticos como em eficácia terapêutica, resultou em mais sobreviventes ao câncer. Este fato trouxe à tona os custos tardios do sucesso terapêutico oncológico, como toxicidade cardiovascular induzida pelo tratamento. Tal situação é definida por danos no sistema cardiovascular que tenham se originado durante ou após o tratamento oncológico, precoces ou tardios, resultantes das terapias antineoplásicas.¹ Embora não ocorra na maioria dos sobreviventes, a cardiotoxicidade é a principal causa de morte associada ao tratamento oncológico, especialmente nos sobreviventes do câncer de mama.² A complexidade do cuidado oncológico e do gerenciamento das múltiplas comorbidades apresentadas pelos pacientes expressam a necessidade de que esses indivíduos recebam uma abordagem terapêutica integrada e multidisciplinar.³

A cardiotoxicidade pode ser ocasionada tanto por tratamento quimioterápico clássico como por estratégias mais modernas e radioterapia, levando a efeitos cardiovasculares

diversos, como arritmias, cardiomiopatia, disfunção endotelial e insuficiência cardíaca.⁴ Diferentes definições têm sido propostas para a disfunção cardíaca associada à terapia do câncer. As mais recentes incluem, além da severidade dos sintomas ou mudança nos parâmetros ecocardiográficos como redução da função ventricular, alterações no *strain* longitudinal global ou de biomarcadores cardíacos.⁵

Agentes quimioterápicos como as antraciclina têm sido significativamente associados ao aumento da incidência de cardiotoxicidade e suas graves consequências como a insuficiência cardíaca e cardiomiopatia.^{6,7} O risco aumenta significativamente dependendo da dose utilizada ou da associação com outras drogas, como trastuzumabe.^{8,9}

Tais efeitos muitas vezes são clinicamente silenciosos até que sua gravidade cause sintomas e exija tratamento, que podem variar de dias ou até anos após a quimioterapia. Para as antraciclina isoladamente, os efeitos negativos na função cardíaca podem surgir até 20 anos após o tratamento, enquanto na sua combinação com trastuzumabe as complicações cardíacas são mais precoces, podendo estar presentes, em 27% dos pacientes, até 2 meses após seu uso.¹⁰ Um estudo de sobreviventes de leucemia tratados com antraciclina mostrou piora na fração de encurtamento e contratilidade do ventrículo esquerdo 12 anos após o diagnóstico.¹¹

Estratégias farmacológicas e não farmacológicas, como cessação do tabagismo e alcoolismo, controle dos fatores de risco cardiovasculares, alimentação saudável, manutenção do peso e o incentivo à prática de exercícios físicos aeróbicos, têm se mostrado cada vez mais eficazes como medidas cardioprotetoras.¹² Estudos mostram que o exercício físico é uma ferramenta eficaz para mitigar os efeitos da quimioterapia no sistema cardiovascular.^{13,14}

O diagnóstico e intervenção precoces podem prevenir a progressão para insuficiência cardíaca em pacientes com cardiotoxicidade.

Embora existam muitas evidências dos benefícios do exercício físico antes e durante a terapia com drogas cardiotoxícas, faltam estudos que demonstrem o impacto do exercício em pacientes adultos com insuficiência cardíaca relacionada à quimioterapia e não está claro se essas intervenções podem ser realizadas com a mesma eficácia que em outras populações.

Nesse artigo, procuramos abordar o impacto do treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia e o papel da reabilitação cardio-oncológica como ferramenta para a melhora da capacidade funcional nesse grupo de pacientes.

Palavras-chave

Exercício Físico; Cardiotoxicidade; Reabilitação Cardíaca

Correspondência: Amanda Gonzales Rodrigues •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44.

CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dra.amandagonzales@gmail.com

Artigo recebido em 10/10/2022, revisado em 22/11/2022,

aceito em 01/12/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220089>

Impacto da cardiotoxicidade na capacidade funcional

A redução da aptidão cardiorrespiratória em pacientes com câncer é multifatorial. Normalmente os pacientes são menos ativos e comumente apresentam outras complicações secundárias à doença, como alterações pulmonares e músculo-esqueléticas. É preciso também considerar que os indivíduos com câncer em geral são mais idosos e sujeitos aos efeitos deletérios do próprio envelhecimento. A capacidade funcional reduzida pode também ser consequência do próprio tratamento.

Pacientes com câncer apresentam uma redução entre 5% a 22% na capacidade física, independentemente do regime antineoplásico utilizado, mesmo na ausência de cardiotoxicidade.¹⁵ Um estudo que envolveu 248 mulheres com câncer de mama com idade entre 40 e 50 anos, divididas de acordo com a fase do tratamento ou presença de metástase, mostrou uma redução média de 32% da capacidade funcional em relação ao controle saudável.¹⁶

Um estudo com pacientes com câncer de esôfago mostrou uma redução significativa na função cardíaca e capacidade física imediatamente após o término da quimioradioterapia.¹⁷

Doses cumulativas de antraciclina também parecem impactar na capacidade de exercício, mesmo na ausência de disfunção sistólica, como mostrou um estudo com sobreviventes de câncer infantil.¹⁸

Efeito do treinamento físico

O resultado de uma metanálise de 27 estudos publicado por Scott e colaboradores mostrou que o treinamento físico é uma estratégia eficaz para melhora da capacidade física em pacientes com câncer em estágio inicial, além de ser seguro e viável.¹⁹

A fadiga associada ao câncer é uma queixa frequentemente relatada pelos pacientes, e evidências sugerem que o treinamento físico promove uma redução significativos dos sintomas.²⁰

Em um estudo publicado por Courneya et al., o treinamento físico aeróbico e resistido melhorou significativamente a aptidão física, a composição corporal e as taxas de conclusão da quimioterapia em pacientes com câncer de mama.²¹ Outros estudos mostram que o exercício também melhora a capacidade funcional, a qualidade de vida^{22,23} e possivelmente a sobrevida de pacientes com câncer.²⁴

Na insuficiência cardíaca, sabe-se que a capacidade funcional está marcadamente reduzida, e estudos mostram uma melhora de 12% a 31% com o treinamento físico.²⁵

Alguns estudos clínicos randomizados demonstraram potencial melhora da saúde cardiovascular em pacientes não oncológicos com insuficiência cardíaca por meio da reabilitação com exercícios,²⁶⁻²⁸ e metanálises mostraram efeitos positivos sobre a função cardíaca e qualidade de vida.²⁹⁻³³

O efeito do exercício em pacientes submetidos à quimioterapia vem sendo estudado sobretudo em seu papel cardioprotetor. Foulkes et al. investigaram, em um estudo observacional, o papel do exercício ou cuidados habituais, na capacidade funcional e nos parâmetros ecocardiográficos de 28 mulheres com câncer de mama

submetidas à quimioterapia com antraciclina, após 4 e 16 meses do tratamento. Após 4 meses do tratamento o grupo submetido ao treinamento mostrou uma redução de 6% no consumo de oxigênio (VO_2) pico em comparação ao grupo cuidados habituais onde a redução foi de 18%. Essa redução se manteve ao longo dos 16 meses. Apesar de pequenas reduções observadas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso, somente 2 pacientes apresentaram critérios para definição de cardiotoxicidade.³⁴ A redução média de 8% na capacidade física ao longo dos 16 meses torna-se ainda mais relevante quando consideramos que o envelhecimento normalmente está associado a uma redução entre 8% e 23% por década.³⁵

Um único estudo randomizado avaliou o impacto do exercício físico na capacidade funcional em pacientes com cardiomiopatia relacionada à quimioterapia. Os participantes foram randomizados para um grupo controle ou um grupo que recebeu treinamento supervisionado durante 16 semanas. No entanto, 78% dos pacientes selecionados para o grupo supervisionado não aceitaram participar do desenho original e receberam como alternativa o treinamento domiciliar. O programa de exercícios consistiu em 30 minutos de exercícios supervisionados em bicicleta ergométrica, em uma intensidade de 50% da frequência cardíaca de reserva e frequência de treinamento de 3 vezes/semana durante 16 semanas. O programa domiciliar iniciou-se com uma sessão supervisionada seguida de prescrição para manutenção de exercícios aeróbios como caminhada, além de contagem dos passos utilizando-se um pedômetro, durante 16 semanas. A intensidade foi avaliada utilizando-se a escala de percepção do esforço (RPE) de Borg ("6-20"), com nível de intensidade de 12. Os desfechos incluíram avaliação da capacidade funcional pelo $\text{VO}_{2\text{máximo}}$, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, gravidade dos sintomas de insuficiência cardíaca, pelo *MD Anderson Symptom Inventory for heart failure* (MDASI-HF), qualidade de vida pelo *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) e nível de atividade física (em horas de exercício e intensidade). Dos 16 participantes randomizados para o treinamento, somente 10 completaram o estudo, e 8 realizaram avaliação da capacidade funcional pela ergoespirometria. Ao final do estudo, observou-se uma melhora significativa na qualidade de vida e potencial melhora na capacidade funcional avaliada pelo $\text{VO}_{2\text{máximo}}$ no grupo treinado ($p < 0,05$). Não houve diferenças estatisticamente significativas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, escores de sintomas (MDASI-HF) ou nível de atividade física. O tamanho da amostra e a dificuldade na randomização para um programa supervisionado, constituíram limitações importantes desse estudo.³⁶

Em estudo retrospectivo de 90 pacientes com câncer que apresentavam insuficiência cardíaca, o treinamento aeróbico durante 12 semanas não resultou em melhora do VO_2 pico ou da qualidade de vida em comparação com o grupo controle. No entanto, a etiologia da insuficiência cardíaca foi categorizada como isquêmica ou não isquêmica, e não foram coletados dados como o tipo de câncer, estágio da doença ou terapia antineoplásica utilizada.³⁷

Perspectivas futuras

A cardiotoxicidade é um dos efeitos adversos do tratamento que mais compromete a capacidade funcional e a qualidade de vida com impacto na mortalidade, independentemente do prognóstico oncológico.³⁸ No entanto, observa-se uma escassez nos estudos envolvendo essa população de pacientes no cenário da reabilitação cardíaca.

A reabilitação cardíaca consiste num programa multidisciplinar, baseado em exercício físico, aconselhamento nutricional e psicológico,³⁹ altamente recomendado em pacientes com doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca⁴⁰ pelos seus inúmeros benefícios, não somente na melhora da capacidade física e qualidade de vida, como em redução de mortalidade por todas as causas e internações hospitalares.⁴¹ Sabendo disso, propôs-se o desenvolvimento de um modelo mais abrangente envolvendo pacientes com câncer e alto risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares além de pacientes com cardiotoxicidade relacionada a terapias do câncer, usando uma abordagem multimodal, modelo denominado Reabilitação Cardio-Oncológica (CORE).⁴²

A incorporação desse modelo de reabilitação aos programas tradicionais exige, no entanto, um conhecimento das especificidades de cada tipo de câncer. Os programas de exercícios também devem respeitar as características individuais dos pacientes, como funcionalidade, os estágios da doença, a presença de metástases ou de contra-indicações.

Alguns centros de reabilitação cardíaca têm se adaptado para receber pacientes no contexto da reabilitação cardio-oncológica, incluindo em sua equipe multidisciplinar outros profissionais e oferecendo suporte em diferentes fases do tratamento.

Um aspecto que deve ser considerado é que os poucos serviços disponíveis de reabilitação cardíaca são ainda subutilizados. Estima-se que somente 20% a 30% dos pacientes com indicação para reabilitação cardíaca sejam encaminhados para um centro de reabilitação.⁴³ A baixa adesão aos programas supervisionados é outro problema evidente, associado ao acesso limitado pela distância dos centros de reabilitação, custos, dificuldade em conciliar horário de trabalho, nível sócio-econômico, e muitas vezes limitados pela presença de outros sintomas relacionados ao câncer. Isso se reflete na dificuldade em conduzir estudos e nos seus resultados.

Referências

1. Hajjar LA, Costa IBSDSD, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
2. Jafari F, Safaei AM, Hosseini L, Asadian S, Kamangar TM, Zadehbagheri F, et al. The Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection and Monitoring of Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer After Treatment: A Comprehensive Review. *Heart Fail Rev.* 2021;26(3):679-97. doi: 10.1007/s10741-020-10028-y.
3. Trapani D, Zagami P, Nicolò E, Pravettoni G, Curigliano G. Management of Cardiac Toxicity Induced by Chemotherapy. *J Clin Med.* 2020;9(9):2885. doi: 10.3390/jcm9092885.
4. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):309-25. doi: 10.3322/caac.21341.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(10):e333-e465. doi: 10.1093/ehjci/jeac106.
6. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, et al. Cardiovascular Disease after Cancer Therapy. *EJC Suppl.* 2014;12(1):18-28. doi: 10.1016/j.ejcsup.2014.03.002.

Conclusão

Não há dúvidas que da mesma forma que na doença cardiovascular, o exercício físico traz muitos benefícios aos pacientes com câncer em diferentes estágios da doença ou fases do tratamento. Porém, ainda existe uma escassez de estudos avaliando o emprego terapêutico do exercício físico em pacientes que evoluem com insuficiência cardíaca como consequência do tratamento.

A utilização do exercício físico estruturado como terapia adjuvante à cardiotoxicidade manifesta parece, contudo, ser passível de indicação e potencialmente benéfica.

A incorporação dos novos modelos de reabilitação cardíaca aos programas tradicionais, incluindo os pacientes com alto risco para desenvolvimento ou com cardiotoxicidade já manifesta e a realização de mais estudos envolvendo esses pacientes, são estratégias fundamentais para formação de evidências mais robustas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa Redação do manuscrito: Rodrigues AG e Trindade AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rodrigues AG.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

7. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement with Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
8. Renu K, Abilah VG, Tirupathi Pichiah PB, Arunachalam S. Molecular Mechanism of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy - An Update. *Eur J Pharmacol*. 2018;818:241-53. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043.
9. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and Cardiovascular Toxicity of Nonanthracycline Anticancer Drugs. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(9):1249-69. doi: 10.1586/14737140.6.9.1249.
10. Kalam K, Marwick TH. Role of Cardioprotective Therapy for Prevention of Cardiotoxicity with Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2900-9. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.030.
11. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic Progressive Cardiac Dysfunction Years After Doxorubicin Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629-36. doi: 10.1200/JCO.2005.12.121.
12. Livi L, Barletta G, Martella F, Saieva C, Desideri I, Bacci C, et al. Cardioprotective Strategy for Patients with Nonmetastatic Breast Cancer who are Receiving an Anthracycline-Based Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(10):1544-49. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3395.
13. Wang F, Iskra B, Kleiner E, Alvarez-Florez C, Andrews T, Shaw A, et al. Aerobic Exercise During Early Murine Doxorubicin Exposure Mitigates Cardiac Toxicity. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):208-215. doi: 10.1097/MPH.0000000000001112.
14. Jacquinet Q, Meneveau N, Chatot M, Bonnetain F, Degano B, Bouhaddi M, et al. A Phase 2 Randomized Trial to Evaluate the Impact of a Supervised Exercise Program on Cardiotoxicity at 3 Months in Patients with HER2 Overexpressing Breast Cancer Undergoing Adjuvant Treatment By Trastuzumab: Design of the CARDAPAC Study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):425. doi: 10.1186/s12885-017-3420-4.
15. Hurria A, Jones L, Muss HB. Cancer Treatment as an Accelerated Aging Process: Assessment, Biomarkers, and Interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e516-22. doi: 10.1200/EDBK_156160.
16. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, et al. Cardiopulmonary Function and Age-Related Decline Across the Breast Cancer Survivorship Continuum. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2530-7. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9014.
17. Søndergaard MMA, Nordmark M, Møller DS, Nielsen KM, Poulsen SH. Reduction in Myocardial Function and Oxygen Consumption After Chemoradiotherapy in Patients with Esophageal Cancer. *Acta Oncol*. 2022;61(5):566-74. doi: 10.1080/0284186X.2022.2048068.
18. Wolf CM, Reiner B, Kühn A, Hager A, Müller J, Meierhofer C, et al. Subclinical Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors on 10-Years Follow-Up Correlates with Cumulative Anthracycline Dose and Is Best Detected by Cardiopulmonary Exercise Testing, Circulating Serum Biomarker, Speckle Tracking Echocardiography, and Tissue Doppler Imaging. *Front Pediatr*. 2020;8:123. doi: 10.3389/fped.2020.00123.
19. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, et al. Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2297-2305. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5809.
20. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017 Jul 1;3(7):961-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6914.
21. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4396-404. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2024.
22. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Impact of Physical Activity on Cancer Recurrence and Survival in Patients with Stage III Colon Cancer: Findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3535-41. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0863.
23. Chen X, Zheng Y, Zheng W, Gu K, Chen Z, Lu W, et al. The Effect of Regular Exercise on Quality of Life Among Breast Cancer Survivors. *Am J Epidemiol*. 2009;170(7):854-62. doi: 10.1093/aje/kwp209.
24. Lakoski SG, Eves ND, Douglas PS, Jones LW. Exercise Rehabilitation in Patients with Cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(5):288-96. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.27.
25. Piña IL, Apstein CS, Balady CJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and Heart Failure: A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-25. doi: 10.1161/01.cir.0000055013.92097.40.
26. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L; ELVD-CHF Study Group. Antiremodeling Effect of Long-Term Exercise Training in Patients with Stable Chronic Heart Failure: Results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation*. 2003;108(5):554-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000081780.38477.FA.
27. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients: A Randomized Study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041.
28. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, Controlled Trial of Long-Term Moderate Exercise Training in Chronic Heart Failure: Effects on Functional Capacity, Quality of Life, and Clinical Outcome. *Circulation*. 1999;99(9):1173-82. doi: 10.1161/01.cir.99.9.1173.
29. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-Based Rehabilitation for Patients with Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682-92. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.01.009.
30. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise Training Meta-Analysis of Trials in Patients with Chronic Heart Failure (Extramatch). *BMJ*. 2004;328(7433):189. doi: 10.1136/bmj.37938.645220.EE.
31. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of Exercise Interventions in Modulating Cancer-Related Fatigue Among Adult Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(1):123-33. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0988.
32. Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu WC, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):e002014. doi: 10.1161/JAHA.115.002014.
33. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33-40. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615.
34. Foulkes SJ, Howden EJ, Bigaran A, Janssens K, Anttil Y, Loi S, et al. Persistent Impairment in Cardiopulmonary Fitness after Breast Cancer Chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(8):1573-81. doi: 10.1249/MSS.0000000000001970.
35. Hollenberg M, Yang J, Haight TJ, Tager IB. Longitudinal Changes in Aerobic Capacity: Implications for Concepts of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(8):851-8. doi: 10.1093/gerona/61.8.851.
36. Tsai E, Mouhayar E, Lenihan D, Song J, Durand JB, Fadol A, et al. Feasibility and Outcomes of an Exercise Intervention for Chemotherapy-Induced Heart Failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019;39(3):199-203. doi: 10.1097/HCR.0000000000000388.

37. Jones LW, Douglas PS, Khouri MG, Mackey JR, Wojdyla D, Kraus WE, et al. Safety and Efficacy of Aerobic Training in Patients with Cancer Who Have Heart Failure: An Analysis of the HF-ACTION Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2496-502. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5724.
38. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelins M, et al. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Clinical Trial of the Effect of Modafinil On Cancer-Related Fatigue Among 631 Patients Receiving Chemotherapy: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research Base Study. *Cancer*. 2010;116(14):3513-20. doi: 10.1002/cncr.25083.
39. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, And Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115(20):2675-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945.
40. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
41. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(6):545. doi: 10.1016/j.rec.2021.05.003.
42. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. La. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):e997-e1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.
43. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, et al. Cardiac Rehabilitation in Europe: Results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(4):410-8. doi: 10.1097/HJR.0b013e328334f42d.



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

Disfunção Ventricular e Insuficiência Cardíaca em Pacientes Submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Ventricular Dysfunction and Heart Failure in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant

Katia Regina Medeiros Luz,¹ Beatriz da Silva Costa Cortizo,² Maria Claudia Rodrigues Moreira^{1,3,4}

DASA Complexo Hospitalar de Niterói – Unidade de Internação Cardiológica,¹ Niterói, RJ – Brasil

DASA Hospital 9 de Julho – Cardiologia,² São Paulo, SP – Brasil

Instituto Nacional de Câncer,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Há muito tempo, sabe-se que o uso de ciclofosfamida para regimes de condicionamento em transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) pode causar cardiotoxicidade.¹ Na cardio-oncologia, temos aprendido que a melhor conduta é identificar os riscos de cardiotoxicidade e, se possível, minimizá-los antes da exposição. Vários fatores contribuem para definir os riscos de toxicidade cardiovascular, incluindo o tipo de transplante, a idade no transplante, e presença de hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, e tabagismo atual. Condições cardiovasculares pré-existent não controladas, tais como fibrilação ou flutter atrial, doença do nó sinusal, arritmias ventriculares, doença arterial coronariana, doenças valvares e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida também podem contribuir para a cardiotoxicidade. Assim, é importante conhecer a gravidade da doença no momento do transplante, e a probabilidade de recidiva, o que pode estar relacionado com maior exposição a outros quimioterápicos cardiotoxícos e a radioterapia antes do TCTH.

Há dois principais tipos de TCTH: (1) transplante autólogo, em que o paciente recebe suas próprias células progenitoras, e a cardiotoxicidade é principalmente atribuída aos efeitos tóxicos diretos do regime de condicionamento; e (2) transplante alogênico, em que o paciente recebe células de outro indivíduo que pode ser totalmente ou parcialmente compatível. O transplante alogênico apresenta um risco maior de cardiotoxicidade, uma vez que, além dos efeitos tóxicos do regime de condicionamento, existem efeitos indiretos pela liberação de citocinas na doença do enxerto contra o hospedeiro e possível cardiotoxicidade direta pela infiltração de células T do doador ao miocárdio e subsequente inflamação, levando à disfunção cardíaca.² O TCTH tem seis estágios como apresentado na Figura 1:

pré-transplante, fase de condicionamento (em que o paciente recebe quimioterapia e frequentemente radioterapia para eliminar a medula óssea do receptor), infusão, aplasia, recuperação, e fase pós-transplante. No pré-transplante, o cardio-oncologista deve realizar uma avaliação abrangente dos fatores de risco para cardiotoxicidade. História clínica e exame físico, eletrocardiograma, exames laboratoriais incluindo troponina T e peptídeo natriurético tipo B (BNP) (ou fragmento N-terminal do BNP), radiografia do tórax ou, preferencialmente, tomografia computadorizada do tórax, ecocardiograma com *strain* e espirometria são essenciais para uma avaliação apropriada.³ Alterações no ritmo e hemodinâmicas na fase de infusão têm sido descritas, desde alterações rápidas e benignas como taquicardia ou bradicardia sinusal, hipotensão ou hipertensão, a condições mais graves como bloqueio atrioventricular. Tais alterações parecem ser causadas pelo dimetil dissulfeto, um crioprotetor, mas não existem dados suficientes que corroboram essa hipótese.⁴ Muitas complicações infecciosas podem ocorrer na fase de aplasia, tais como miocardite por reativação viral e cardiomiopatia induzida por sepse. O diagnóstico diferencial entre essas condições e cardiotoxicidade pode ser um desafio.

Fatores de risco cardiovasculares, exposição a agentes cardiotoxícos, doses altas cumulativas (antraciclinas $\geq 250\text{mg/m}^2$), quimioterapia administrada durante o condicionamento (raramente usada) com ou sem radiação, contribuem de maneira sinérgica para morbidade e mortalidade cardiovascular. Estresse oxidativo, ciclo de complexos de ferro e variantes genéticas têm sido sugerido como mecanismos. A probabilidade de se desenvolver insuficiência cardíaca é duas vezes maior em mulheres que em homens. Eventos adversos cardíacos têm sido atribuídos a diferentes componentes do TCTH, como radioterapia ablativa do corpo todo combinada com um regime de condicionamento com múltiplos fármacos.⁵

A insuficiência cardíaca congestiva é geralmente considerada uma complicação em longo prazo do TCTH, porém, a disfunção ventricular também pode ocorrer em curto prazo. A insuficiência cardíaca de início precoce ocorre em aproximadamente 0,4% a 2,2% dos pacientes, ocorrendo em até 100 dias após TCTH alogênico e nos primeiros quatro dias após infusão de ciclofosfamida.^{2,6} Foi definida como uma diminuição na função ventricular esquerda uma redução $\geq 10\%$ da função basal, e $\leq 53\%$ após TCTH, independentemente da função ventricular esquerda basal, avaliada antes da primeira sessão de quimioterapia.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Cardiotoxicidade; Transplante; Medula Óssea

Correspondência: Katia Regina Medeiros Luz •

Complexo Hospitalar de Niterói – Unidade de Internação Cardiológica – Rua La Salle 12. CEP 24020-096, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: krmluz@gmail.com

Artigo recebido em 21/11/2022; revisado recebido em 20/12/2022; aceito em 19/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220090>

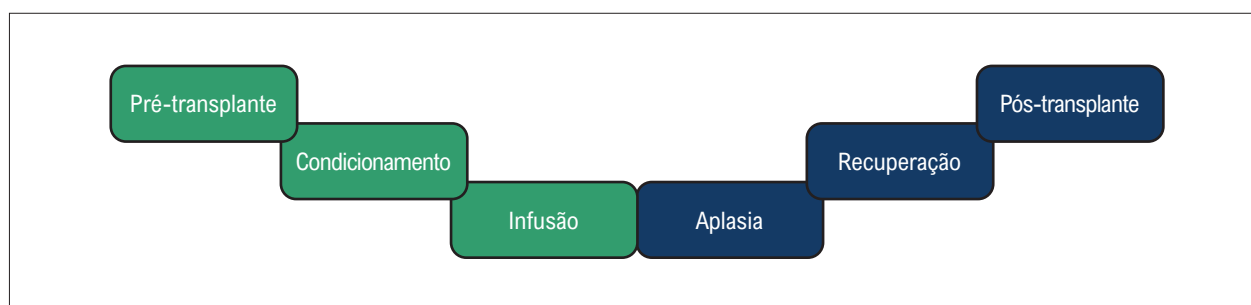


Figura 1 – Estágios do transplante de células tronco hematopoiéticas.

A incidência de insuficiência cardíaca congestiva em cinco anos relatada foi de 4,8%, aumentando para 9,1% em 15 anos. O TCTH é normalmente contraindicado a pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35%, principalmente pela associação entre fração de ejeção pré-transplante e desfechos em curto prazo.⁷ Doença cardiovascular, salvo se muito grave, não deve ser contraindicação para TCTH e pode ser tratada por uma equipe multidisciplinar antes do procedimento. Monitoramento periódico da função cardíaca usando o *strain* longitudinal global ou a fração de ejeção ventricular esquerda por ecocardiografia e biomarcadores séricos é recomendado para detectar alterações precoces no status cardíaco antes do desenvolvimento de complicações cardíacas irreversíveis.⁸ Os benefícios clínicos do uso profilático de betabloqueadores ou inibidores de enzima conversora de angiotensina na prevenção da cardiotoxicidade do TCTH não foram totalmente estabelecidos.

Em resumo, pacientes candidatos ao TCTH devem ser avaliados previamente por um cardio-oncologista ou um cardiologista especialista, ter o status cardiovascular e metabólico otimizado, e ser acompanhado durante os vários estágios do transplante, bem como em médio e longo prazo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Luz KRM, Cortizo B, Moreira MCR.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide Cardiotoxicity in Bone Marrow Transplantation: A Prospective Evaluation of New Dosing Regimens. *J Clin Oncol*. 1991;9(7):1215-23. doi: 10.1200/JCO.1991.9.7.1215.
2. Lin CJ, Vader JM, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Romee R. Cardiomyopathy in Patients after Posttransplant Cyclophosphamide-Based Hematopoietic Cell Transplantation. *Cancer*. 2017;123(10):1800-9. doi: 10.1002/cncr.30534.
3. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Stem Cells Cloning*. 2010;3:105-17. doi: 10.2147/SCCAA.S6815.
4. Keung YK, Lau S, Elkayam U, Chen SC, Douer D. Cardiac Arrhythmia after Infusion of Cryopreserved Stem Cells. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14(3):363-7.
5. Armenian SH, Chemaitilly W, Chen M, Chow EJ, Duncan CN, Jones LW, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Cardiovascular Disease and Associated Risk Factors Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(2):201-10. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.019.
6. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, et al. Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Acute Myeloid Leukemia: A Position Statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017;102(11):1810-22. doi: 10.3324/haematol.2017.176107.
7. Tichelli A, Bhatia S, Socié G. Cardiac and Cardiovascular Consequences after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Br J Haematol*. 2008;142(1):11-26. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07165.x.
8. Horacek JM, Pudil R, Tichy M, Jebavy L, Zak P, Slovacek L, et al. Biochemical Markers and Assessment of Cardiotoxicity During Preparative Regimen and Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Leukemia. *Exp Oncol*. 2007;29(3):243-7.



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

Hipertensão em Pacientes Oncológicos como Preditor de Disfunção Ventricular

Hypertension in Patients with Cancer as a Predictor of Ventricular Dysfunction

Patrícia Tavares Felipe Marcartti,¹ Tânia Félix Lorenzato da Fonseca Peixoto,² Bruno Ramos Nascimento^{3,4}

Mater Dei Rede de Saúde,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Felício Rocho,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Serviço de Hemodinâmica, Hospital Madre Teresa,⁴ MG – Brasil

A hipertensão arterial (HA) é a comorbidade mais prevalente (38%) nos pacientes oncológicos e é considerada um importante fator de risco modificável para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, incluindo a insuficiência cardíaca (IC). Vale ressaltar, ainda, que a HA também está associada a pior prognóstico do câncer e agravamento de algumas neoplasias;^{1,2} ademais, tratamentos oncológicos podem agravar a HA preexistente e até causar uma nova HA,^{1,2} tornando o papel desse fator de risco ainda mais complexo e multifacetado.

Notadamente, o uso de medicamentos com potencial cardiotoxico em associação a um fator de risco cardiovascular importante e prevalente como a HA torna a IC uma via final comum das agressões sobre o coração. A associação entre HA – particularmente mal controlada – e aumento do risco de cardiomiopatia induzida por quimioterapia e IC^{1,3} tem sido demonstrada na literatura, desde estudos com a doxorrubicina na década de 70 até dados contemporâneos. Como exemplo, em um estudo retrospectivo envolvendo pacientes com linfoma em quimioterapia à base de doxorrubicina, o fármaco foi um preditor independente de desenvolvimento de IC, mesmo após ajuste por fatores de risco. Entre os indivíduos recebendo a medicação, a HA se associou fortemente ao desenvolvimento de IC.⁴ Assim, a abordagem dessa complexa interação deve ser uma prioridade no paciente com câncer.

Há uma interseção entre câncer e HA, desde mecanismos fisiopatológicos compartilhados – como inflamação e estresse oxidativo – até fatores de risco comuns, incluindo tabagismo, diabetes e obesidade.¹ Algumas terapias anticâncer (TAC), terapias adjuvantes, ansiedade e dor podem contribuir diretamente para o aumento da incidência de HA ou mediar indiretamente seu desenvolvimento através de efeitos adversos, como nefrotoxicidade. Além disso, diferentes fatores relacionados ao tratamento do câncer podem confundir as

medidas da pressão arterial (PA). Por outro lado, a HA pode-se associar ao aumento da incidência ou agravamento de alguns tipos de câncer, como os de células renais. Em uma coorte prospectiva de 12 anos envolvendo 577.800 adultos, a HA associou-se com incidência de câncer em homens e com mortalidade por câncer em homens e mulheres.¹

Diversas classes de medicamentos oncológicos têm sido associadas ao desenvolvimento ou exacerbação de HA, sendo o evento adverso grave mais comum em pacientes com câncer recebendo quimioterapia.⁵ O aumento da PA pode ocorrer desde as primeiras semanas, podendo ser considerado um preditor de eficácia terapêutica. Dados retrospectivos sugerem que pelo menos 1/3 dos indivíduos desenvolvem HA durante o seguimento,⁶ estando as neoplasias renais, gástricas e de ovário mais associadas à HA moderada e grave. Em um cenário de tratamentos tempo-sensíveis, é indicada, nesses casos, a otimização de anti-hipertensivos, e não a suspensão da TAC. Em geral, a normalização da PA ocorre após suspensão do tratamento, permitindo descalonamento ou mesmo suspensão de medicamentos.

Entre os medicamentos que potencialmente podem contribuir para o aparecimento ou agravamento da HA, estão os inibidores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), alguns inibidores de tirosinaquinase (iTKI), abiraterona, enzalutamida, entre outros. A associação é melhor descrita para os VEGFi e os iTKI. No primeiro caso, a HA – observada em quase 50% dos pacientes – decorre da redução na produção de óxido nítrico e angiogênese, levando ao aumento da resistência vascular, à retenção hídrica por redução da natriurese e à vasoconstrição mediada por endotelina-1.⁷ Já no caso dos iTKI, uma meta-análise demonstrou risco 3,8 vezes maior para desenvolvimento de HA, além de risco 1,7 vezes maior de isquemia miocárdica e 2,5 maior para disfunção ventricular esquerda.^{3,7} Terapias adjuvantes, como corticosteroides, eritropoietina, anti-inflamatórios não esteroides e radioterapia, também podem contribuir para o contexto de HA por diferentes mecanismos. Portanto, é necessário um monitoramento cuidadoso quando essas terapias fazem parte do regime de tratamento antineoplásico.

Além do rápido desenvolvimento de HA durante o tratamento, várias TAC estão associadas à HA tardiamente, resultando em uma maior prevalência entre sobreviventes – podendo exceder 70% aos 50 anos,⁸ com taxas ajustadas 2,6 vezes maiores que as esperadas. Além disso, sobreviventes são 1,6 vezes mais propensos a receber anti-hipertensivos do que irmãos sem história de câncer.⁹ Nesse complexo cenário, o diagnóstico

Palavras-chave

Hipertensão Arterial; Câncer; Insuficiência Cardíaca; Terapia Anticâncer; Anti-Hipertensivos; Avaliação Prognóstica

Correspondência: Patrícia Tavares Felipe Marcartti •

R. Antonio de Albuquerque, 877, apt 804. CEP 30112-011, Savassi, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: patriciatavaresfelipe@gmail.com

Artigo recebido em 22/11/2022, revisado em 13/01/2023, aceito em 19/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220091>

da HA na população oncológica medida fora do consultório é recomendado, ao iniciar e intensificar os tratamentos anti-hipertensivo e anticâncer. Fatores como dor, medo e ansiedade podem interferir na avaliação, que também sofre influência de variáveis clínicas, oncológicas e farmacológicas.

Por outro lado, são limitados os estudos robustos testando prospectivamente a influência dos quimioterápicos sobre a eficácia de diferentes classes de anti-hipertensivos. Em geral, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina e bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos são considerados fármacos de primeira linha, como na HA em geral. A adição de um segundo agente é preferível ao aumento da dose, reduzindo-se a incidência de efeitos adversos. Nesse contexto, diuréticos e betabloqueadores de segunda geração são boas opções.^{2,3} Deve-se ter atenção a interações específicas, como: prescrição de bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos durante quimioterapia com VEGFi, devido à inibição do citocromo P450 3A4;¹⁰ possível bradicardia com a utilização de betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos juntamente com TKI; aumento da concentração de quimioterápicos inibidores da glicoproteína P pelos betabloqueadores; aumento da concentração dos bloqueadores de receptores de angiotensina e bloqueadores de canais de cálcio pelos quimioterápicos inibidores de CYP2C9 e CYP3A4; entre outras.^{10,11}

Devido à falta de evidências clínicas e laboratoriais sobre o controle ideal da PA em pacientes com HA e câncer, as orientações divergem. Os critérios utilizados pelos oncologistas para manejo de dose ou suspensão das terapias são aqueles do CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, V 5.0, 2017 NIH7NCL),¹⁰ uma terminologia descritiva para reportar gradativamente eventos adversos.^{1,5} Entretanto, entendemos que devemos levar em consideração também o contexto oncológico e o prognóstico do paciente para guiar a conduta em relação à HA. Por se tratar de um paciente com cuidados multidisciplinares, é mandatória a interação entre diversos profissionais da equipe para definição da melhor estratégia.

Para melhor manejo da HA no paciente oncológico, sugerimos que, desde a primeira avaliação, sejam feitas a estratificação de risco cardiovascular e a otimização do tratamento das comorbidades de base, quando existentes. Para o tratamento da HA associada ao câncer, deve-se inicialmente considerar as terapias não farmacológicas, como dieta hipossódica, atividade física regular, interrupção do tabagismo, controle do peso e outras mudanças de determinantes da saúde.³ A base farmacológica deve seguir as recomendações descritas nas diretrizes internacionais, porém individualizando-se caso a caso e levando-se em consideração algumas peculiaridades (Figura 1). Por exemplo, em pacientes em uso de iVEGF ou com proteinúria, devem ser priorizados medicamentos com atuação no eixo renina-angiotensina como primeira escolha; já em pacientes suscetíveis a diarreia, busca-se evitar diuréticos devido à perda de eletrólitos e ao risco de desidratação.³

Aspectos particulares devem sempre ser considerados, como em pacientes em uso de iVEGF. Nesses indivíduos, o aumento da PA sistólica e diastólica pode acontecer desde as primeiras semanas, sendo inclusive mais comum nos primeiros ciclos. Sendo assim, recomenda-se o monitoramento domiciliar da

PA diariamente durante o primeiro ciclo, após cada aumento da dose da TAC e, na sequência, a cada 2-3 semanas.^{2,3} O aumento da PA em resposta ao quimioterápico é um preditor independente de melhor resultado da TAC, não sendo indicada sua suspensão, e sim o tratamento da HA objetivando as metas pressóricas. Dessa forma, a tomada de decisão individualizada deve levar em conta tanto particularidades farmacológicas, como as descritas anteriormente, quanto aspectos específicos da doença, tratamentos prévios, condições clínicas e fatores de risco preexistentes.

No contexto do tratamento oncológico, é igualmente complexa a interação entre HA – seja preexistente ou relacionada ao tratamento do câncer – e o desenvolvimento de IC. Em pacientes não hipertensos com história de câncer colorretal, de estômago ou de mama, a medida de PA no tratamento se associou à incidência de IC, com risco chegando a 2 vezes maior em indivíduos em estágio 2.¹² Dados prospectivos demonstraram que a presença de HA em crianças sobreviventes de câncer aumentou o risco relativo de eventos cardíacos, incluindo IC (risco relativo = 19,4), independentemente do risco relacionado à TAC.¹² Apesar da necessidade de maiores estudos para melhor manejo, a avaliação cardiovascular basal e a interação com a equipe multiprofissional são essenciais para a prevenção e o tratamento guiado por diretrizes da IC.

Em conclusão, pacientes oncológicos merecem monitoramento cuidadoso da PA pelos profissionais da saúde ao longo de sua terapia e após sua conclusão, além de um seguimento multidisciplinar mais criterioso do ponto de vista cardiovascular, com parâmetros de qualidade definidos e com observância das recomendações das diretrizes. Tais estratégias visam reduzir o risco do desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo com impacto sobre a morbimortalidade, notadamente a IC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Marcartti PTF, Peixoto TFLF; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marcartti PTF, Peixoto TFLF, Nascimento BR.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

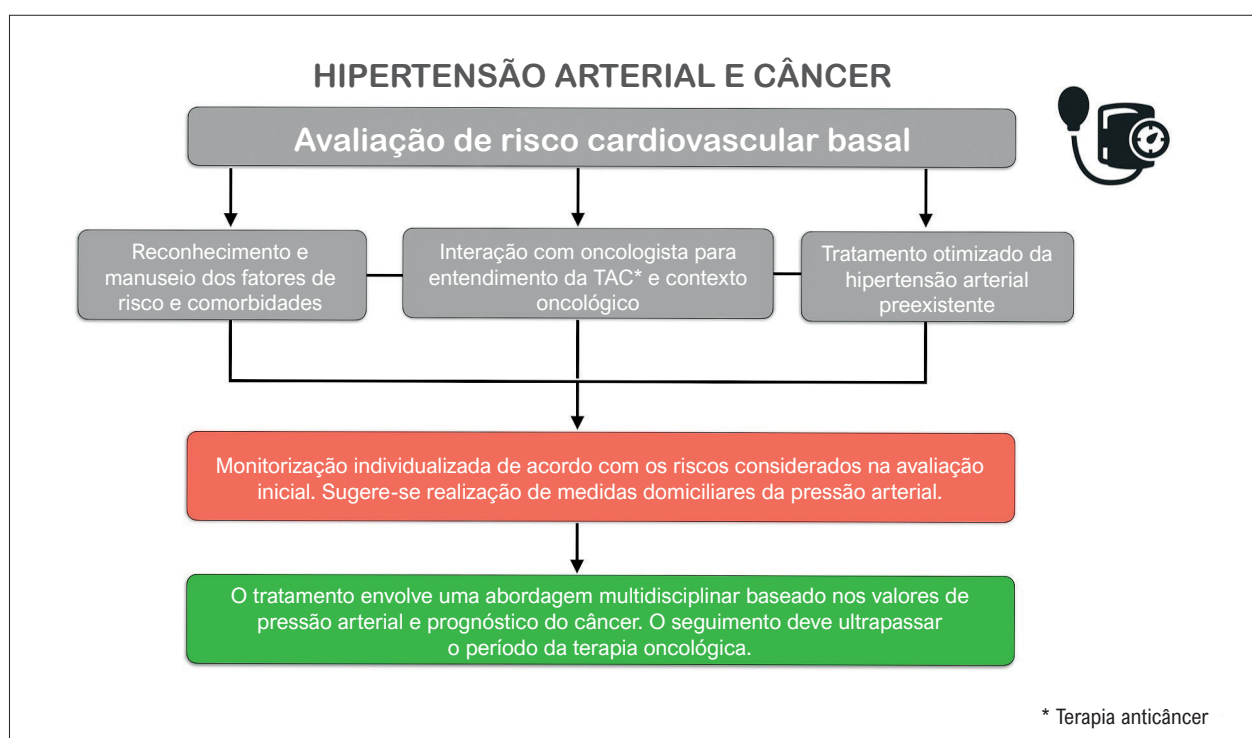


Figura 1 – Fluxograma de orientações para conduta na hipertensão arterial no paciente com câncer.

Referências

- Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and Management of Hypertension in Patients with Cancer. *Cardiooncology*. 2021;7(1):14. doi: 10.1186/s40959-021-00101-2.
- Hajjar LA, Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(10):e333-e465. doi: 10.1093/ehjci/jeac106.
- Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, Cardiac Risk Factors, and Cardiac Toxicity in Elderly Patients with Diffuse B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3159-65. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1242.
- Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial Hypertension and Cancer. *Int J Cancer*. 2014;134(10):2269-77. doi: 10.1002/ijc.28334.
- Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of New-Onset Hypertension in Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:379252. doi: 10.1155/2013/379252.
- Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):238-51. doi: 10.1016/j.jaccao.2019.11.009.
- Gibson TM, Li Z, Green DM, Armstrong GT, Mulrooney DA, Srivastava D, et al. Blood Pressure Status in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(12):1705-13. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0510.
- van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, Herrmann J, Herrmann SM, Versmissen J, et al. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. *Circ Res*. 2021;128(7):1040-61. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318051.
- Essa H, Dobson R, Wright D, Lip GYH. Hypertension Management in Cardio-Oncology. *J Hum Hypertens*. 2020;34(10):673-81. doi: 10.1038/s41371-020-0391-8.
- 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 for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- Kaneko H, Yano Y, Lee H, Lee HH, Okada A, Suzuki Y, et al. Blood Pressure Classification Using the 2017 ACC/AHA Guideline and Heart Failure in Patients with Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):980-90. doi: 10.1200/JCO.22.00083.



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

Como Anticoagular Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Câncer?

How to Anticoagulate Patients with Heart Failure and Cancer?

Marcos José Pereira Renni¹  e Tatiana Abelin Saldanha Marinho¹

Instituto Nacional de Câncer,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Pacientes com câncer têm alto risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, bem como risco de desenvolver fibrilação atrial (FA) secundária ao tratamento antineoplásico. Esses eventos têm prognóstico desfavorável e dependem de fatores relacionados ao tumor e à terapia em andamento, sendo geralmente elevados durante os primeiros 6 meses de tratamento.¹

Muitas neoplasias podem estar associadas à FA paroxística, persistente ou permanente, e a FA pode surgir como um efeito direto do câncer – compressão extracardíaca ou intracardíaca – ou mais frequentemente após cirurgia, como uma complicação de cirurgia torácica, esofágica ou câncer colorretal.

A FA também pode surgir durante ou após quimioterapia ou radioterapia. Esta última condição é subestimada, uma vez que as informações sobre a FA relacionada a medicamentos são derivadas de relatos de casos.² Medicamentos antineoplásicos podem produzir FA não valvular por vários mecanismos, sendo os mais comuns a liberação de proteínas pró-inflamatórias (citocinas), alterações na homeostase do cálcio e dano direto ao miocárdio. As antraciclina, por exemplo, reduzem o efeito antioxidante dos cardiomiócitos e aumentam o tônus vagal e adrenérgico, devido à hipotensão, isquemia miocárdica e distúrbios hidroeletrólíticos. Esses mecanismos também são induzidos por agentes alquilantes, gencitabina, fluorouracil, agentes antimetabólicos, docetaxel, rituximabe, paclitaxel e alemtuzumabe.³

A FA representa um desafio para o manejo da terapia antineoplásica e para a previsão do prognóstico de pacientes com câncer.⁴ A anticoagulação em pacientes com FA torna-se um grande problema devido ao desequilíbrio entre os riscos tromboembólicos e hemorrágicos que são altos, devido tanto ao próprio câncer quanto aos efeitos adversos do seu tratamento.²

Surgiram novos medicamentos anticoagulantes. Em 2009, a dabigatrana foi o primeiro anticoagulante oral direto (DOAC, sigla em inglês), um inibidor direto da trombina, como alternativa anticoagulante. Posteriormente, surgiram os

inibidores do fator Xa, rivaroxabana, edoxabana e apixabana, todos testados em estudos clínicos de eficácia e segurança, com as vantagens de não necessitarem de monitoramento, bem como de apresentarem menos interações medicamentosas e melhor perfil de segurança. Os DOACs anti-Xa apresentaram estudos na população de pacientes oncológicos (SELECT-D, HOKUSAI CANCER E CARAVAGGIO) que tornaram seu uso na terapia de anticoagulação em pacientes com câncer viável e seguro.⁵⁻⁷

A apixabana tem posologia de duas tomadas diárias, meia-vida de 12 horas, concentração plasmática máxima de 4 horas e depuração renal de 27%. É metabolizada principalmente pelo CYP3A4.⁵ A edoxabana deve ser administrada uma vez ao dia; sua absorção e depuração dependem de P-gp e, em casos de possíveis interações, preconiza-se redução de 50% da dose. É eliminada principalmente pelos rins (50%).⁶ A rivaroxabana é o DOAC de maior biodisponibilidade oral ($\geq 80\%$). Diferentemente de outros DOACs, sua absorção requer ingestão de alimentos. Como a apixabana, também é metabolizado principalmente por CYP3A4/5 (aproximadamente 18%). Sua excreção renal é de estimada em 36%.⁷ É importante conhecer a metabolização dos DOACs, pois a maioria dos medicamentos antineoplásicos é metabolizada pelo CYP, e sua interação pode levar a um maior risco hemorrágico ou trombótico, dependendo se esses fármacos atuam como indutores (aumentam o risco de recorrência) ou inibidores (hemorrágicos). Efeitos semelhantes ocorrem com medicamentos inibidores de P-gp.⁸

A insuficiência cardíaca e a FA estão intimamente relacionadas. Esses pacientes têm sintomas ainda piores e pior prognóstico. Ao considerar os efeitos cardiotoxícos das terapias antineoplásicas, essa associação em pacientes oncológicos acrescenta um risco adicional e um desafio à terapia anticoagulante.⁹ Devemos avaliar não apenas as terapias antineoplásicas, mas também aquelas que são usadas para insuficiência cardíaca. Por exemplo, a amiodarona aumenta o risco de sangramento devido a alterações nas concentrações plasmáticas no uso concomitante com apixabana e edoxabana. Medicamentos antiagregantes plaquetários aumentam o risco de sangramento.^{8,10,11}

Ainda há discussão sobre as perspectivas de uso generalizado entre pacientes com FA ou tromboembolismo venoso e câncer, além de doença renal crônica com depuração de creatinina abaixo de 15mL/min e/ou em hemodiálise. Apixabana, edoxabana e rivaroxabana são os anticoagulantes orais já aprovados pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América para uso nesse perfil de pacientes após pequenos estudos clínicos e farmacocinéticos.¹²

Ao estabelecer uma terapia anticoagulante para esses pacientes, devemos considerar sua neoplasia primária, riscos

Palavras-chave

Anticoagulação; Câncer; Insuficiência Cardíaca

Correspondência: Marcos José Pereira Renni •

Instituto Nacional de Câncer – Rua André Cavalcante, 37, 5º andar. CEP 20230-130, Centro, RJ – Brasil

E-mail: marcosrenni@gmail.com

Artigo recebido em 09/11/2022, revisado em 01/12/2022, aceito em 01/12/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220093>

cardiovasculares, as terapias que estão sendo administradas, o momento em sua terapia oncológica, cirurgias, quimioterapias, risco hemorrágico e tromboembólico e principalmente os medicamentos envolvidos. Somente após estudar todos esses coeficientes é que propomos uma terapia anticoagulante mais eficaz, segura e individualizada.

Infelizmente, ainda não temos um escore de risco específico para eventos cardioembólicos em pacientes com câncer e FA que necessitam de anticoagulação, como aquele utilizado na população geral, o CHA₂DS₂-VASc. Alguns estudos pequenos reforçam, no entanto, que mesmo pacientes com CHA₂DS₂-VASc de 1 podem ter risco aumentado para esses fenômenos, ressaltando a importância de não deixar de anticoagular essa população com câncer.¹³

Considerando as características farmacológicas dos medicamentos anti-Xa, observamos que a edoxabana apresenta um perfil mais seguro durante a terapia antineoplásica devido ao menor risco de sangramento e grande aplicabilidade em idosos. A apixabana é mais segura no que diz respeito ao risco de sangramento, e a rivaroxabana tem mais estudos sobre terapias de anticoagulação estendidas. No entanto, a experiência do profissional no manuseio de medicamentos anticoagulantes é de extrema importância na hora de prescrevê-los.

Conclusão

A anticoagulação em pacientes oncológicos é um grande desafio, e devemos sempre considerar os riscos e benefícios desse manejo. No entanto, com a prescrição de DOACs, torna-se mais fácil, seguro e eficaz. Ao individualizarmos a terapêutica de um

paciente, de acordo com o tratamento oncológico, podemos propor a estratégia mais adequada. Reforçamos que, devido ao perfil de alta complexidade com múltiplos tratamentos, os pacientes devem ser reavaliados periodicamente. Desta maneira, promoveremos boas práticas médicas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Renni MJP; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Renni MJP, Marinho TAS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-Oncology - Strategies for Management of Cancer-Therapy Related Cardiovascular Disease. *Int J Cardiol.* 2019;280:163-175. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038.
2. Galderisi M, Esposito R, Sorrentino R, Mura L, Santoro C, Tufano A. Atrial Fibrillation, Cancer and Echocardiography. *J Cardiovasc Echogr.* 2020;30(Suppl 1):S33-S37. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_8_19.
3. Suter TM, Ewer MS. Cancer Drugs and the Heart: Importance and Management. *Eur Heart J.* 2013;34(15):1102-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.
4. Lardaro T, Self WH, Barrett TW. Thirty-Day Mortality in ED Patients with New Onset Atrial Fibrillation and Actively Treated Cancer. *Am J Emerg Med.* 2015;33(10):1483-8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.07.033.
5. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
6. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
7. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer with Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-23. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
8. Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association between Use of Pharmacokinetic-Interacting Drugs and Effectiveness and Safety of Direct Acting Oral Anticoagulants: Nested Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1526-36. doi: 10.1002/cpt.2369.
9. Nochioka K, Yasuda S, Sakata Y, Shiroto T, Hayashi H, Takahashi J, et al. Prognostic Impact of a History of Cancer and Atrial Fibrillation in Antithrombotic Therapy for Chronic Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2445-54. doi: 10.1002/ehf2.13941.
10. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, Baldessin L, Corsini A. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1120. doi: 10.3390/pharmaceutics14061120.
11. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(8):967-80. doi: 10.1007/s40262-020-00879-x.
12. Weber J, Olyaei A, Shatzel J. The Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Chronic Renal Insufficiency: A Review of the Literature. *Eur J Haematol.* 2019;102(4):312-18. doi: 10.1111/ejh.13208.
13. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Hauesler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/euab065.



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

Avaliação Pré-operatória e Complicações Perioperatórias no Paciente com Câncer e Disfunção Ventricular

Preoperative Evaluation and Perioperative Complications in Patients with Cancer and Ventricular Dysfunction

Aurora Felice Castro Issa,¹ Gabriela Zagni,¹ Vithoria Vidotti,¹ Tereza Cristina Felipe Guimarães,¹ Milena Rego dos Santos,^{1,2} Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho Silva³

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Casa de Saúde São José,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Brazilian Clinical Research Institute - BCRI,³ São Paulo, SP – Brasil

Durante o tratamento oncológico, a realização de cirurgia pode ser indicada para pacientes com intuitos diversos como diagnóstico, estadiamento, cura oncológica, tratamento paliativo, de suporte ou restaurador. A realização da cirurgia oncológica pode ocorrer como tratamento oncológico inicial ou após realização de tratamentos como quimioterapia ou radioterapia, ressaltando-se o potencial cardiotoxico das diversas terapias oncológicas.¹

Em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas, a prevalência de comorbidades, a condição clínica antes da cirurgia e fatores inerentes ao procedimento cirúrgico como urgência, magnitude, tipo e duração, além da experiência local, infraestrutura e equipe cirúrgica contribuem para o risco de complicações perioperatórias.² Na cirurgia oncológica somam-se como fatores de risco o tipo e o estágio do tumor e as terapias concomitantes contra o câncer.

Ressalta-se que existe escassez de evidências robustas como estudos clínicos randomizados que validem as indicações das principais diretrizes de avaliação e manejo perioperatório de cirurgias não cardíacas, sendo esse cenário mais evidente diante das cirurgias oncológicas.^{2,3}

A avaliação clínica pré-operatória antes da cirurgia oncológica é importante, porém não deve retardar o ato cirúrgico. Nesse contexto a cardio-oncologia cumpre função de minimizar riscos, porém evita privar o paciente do tratamento oncológico indicado, nesse caso cirúrgico. Em raras situações, diante de risco cirúrgico elevado, pode-se discutir com o oncologista se está disponível a opção de tratamento não cirúrgico que ofereça também melhora de prognóstico.

Nas últimas décadas vários escores de risco pré-operatórios foram elaborados e têm sido utilizados na avaliação pré-operatória de pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca.⁴⁻⁶ Porém, é evidente a baixa representatividade de pacientes oncológicos nos estudos que validaram esses escores clínicos e o pequeno número de estudos que avaliaram cirurgias

para tumores específicos. Recentemente foi proposto pelas associações Heart Failure Association e International Cardio-Oncology Society um instrumento para avaliação de risco cardíaco diante do tratamento oncológico baseado em fatores clínicos e laboratoriais, além de tratamentos prévios cardiotoxicos realizados.⁷

Em pacientes oncológicos, aspectos como fragilidade e status performance oncológico podem representar aspectos relevantes na avaliação pré-operatória dos pacientes e os escores que os avaliam especificamente podem ser úteis.^{3,8,9}

A disfunção ventricular é fator de risco para a ocorrência de complicações peri- e pós-operatórias e pode ocorrer por diversas causas em todas as idades. Esta condição aumenta a morbimortalidade associada ao ato cirúrgico.¹⁰ O procedimento cirúrgico tem o potencial de agravar essa condição subjacente, o que pode ser evitado implementando-se a estratificação de risco apropriada antes da cirurgia e otimizando a terapia perioperatória com adoção de medidas recomendadas nas diretrizes de insuficiência cardíaca.¹¹

A realização de exames como eletrocardiograma, ecocardiograma e biomarcadores auxiliam na avaliação pré-operatória e no manejo pós-operatório dos pacientes com disfunção ventricular.¹² Outros exames como testes associados a estresse, ressonância magnética, tomografia ou até mesmo coronariografia devem ser realizados apenas de forma excepcional, individualizada e em contextos em que tenham potencial de modificar a conduta cardíaca ou oncológica, evitando-se dessa forma retardo na cirurgia ou estresse emocional desnecessário aos pacientes.

O controle dos fatores de risco e estilo de vida como tabagismo, obesidade, controle da pressão arterial, diabetes e dislipidemia são recomendados a todos os pacientes visando diminuir as complicações peri e pós-operatórias.⁷

O tipo de anestesia e as drogas utilizadas durante o ato anestésico merecem atenção no paciente com disfunção ventricular. Deve-se avaliar regularmente o estado volêmico e perfusional. Uma equipe multidisciplinar com especialistas em dispositivos de assistência ventricular deve necessariamente ser envolvida no manejo perioperatório de pacientes que necessitem suporte circulatório mecânico.

Os distúrbios de ritmo e condução podem estar presentes em pacientes com disfunção ventricular que irão ser submetidos à cirurgia. Na avaliação pré-operatória deve-se considerar o risco de bradiarritmias sintomáticas e necessidade de estimulação cardíaca artificial (marcapasso transvenoso e/ou transcutâneo).

Palavras-chave

Neoplasias; Período Pré-operatório; Disfunção Ventricular

Correspondência: Aurora Castro Issa •

Instituto Nacional de Cardiologia – Coordenação de Ensino e Pesquisa – Rua das Laranjeiras, 374. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: auroraissa@gmail.com

Artigo recebido em 17/11/2022, revisado em 25/12/2022, aceito em 19/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220094>

Pacientes oncológicos são também susceptíveis a taquiarritmias, principalmente supraventriculares. Especial menção merecem as arritmias cardíacas no período pós-operatório nesses pacientes, principalmente fibrilação atrial e eventos tromboembólicos. Aspectos específicos devem ser levados em conta no manejo dessas complicações como interações medicamentosas e risco de sangramento, relacionados principalmente às medicações em uso, tipo e estadiamento do tumor e comorbidades.¹³

A técnica cirúrgica pode influenciar no desfecho dos pacientes, sendo, portanto, priorizadas nos pacientes oncológicos com disfunção ventricular, se possível, a utilização de técnicas menos invasivas e a realização do ato cirúrgico com equipe e centro experiente em cirurgia oncológica e em pacientes de alto risco. Tais medidas visam otimizar o resultado cirúrgico diminuindo a chance de prolongamento do ato cirúrgico assim como procedimentos adicionais desnecessários.

A participação dos pacientes na tomada de decisões é recomendada, porém infelizmente estudos indicam uma prevalência relativamente alta de nível educacional limitado em pacientes com doenças cardiovasculares, especialmente insuficiência cardíaca,¹⁴ o que está associado a piores desfechos.¹⁵ Evidencia-se, portanto, a necessidade de ações específicas nesses pacientes quando submetidos à cirurgia oncológica para que tenham ciência da relação risco-benefício das opções terapêuticas disponíveis.

A ocorrência de complicações pós-operatórias diversas é aumentada tanto em pacientes com câncer como disfunção ventricular. Na presença de insuficiência cardíaca com ou sem sintomas, mesmo complicações pós-operatórias menores podem ser mal toleradas, reduzindo a sobrevida a médio e longo prazo.¹⁶

A organização de serviços multidisciplinares de cardiologia possibilita a avaliação global e individualizada do paciente com disfunção ventricular candidato a cirurgia oncológica assim como otimiza o manejo pré-, peri- e pós-

operatório, por meio da implementação de condutas baseadas em diretrizes específicas para este contexto.¹⁷

Ressalta-se, portanto a necessidade de realização de novos estudos em pacientes oncológicos com disfunção ventricular e cenários clínicos específicos relacionados ao tipo e ao estágio dos tumores. Somente desta forma poderão ser tomadas condutas clínicas baseadas em evidências mais robustas que as disponíveis atualmente para o manejo desses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Issa AC; Obtenção de dados: Issa AC, Zagni G, Vidotti V; Análise e interpretação dos dados: Issa AC, Guimarães T; Redação do manuscrito: Issa AC, Vidotti V, Santos M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Issa AC, Zagni G, Vidotti V, Guimarães T, Santos M, Silva CMPDC.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Dent S. Practical Cardio-Oncology. Boca Raton: Taylor & Francis; 2020.
2. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardiovascular Assessment and Management of Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.
3. Hajjar LA, Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
4. Ducepe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
5. Dakik HA, Chehab O, Eldirani M, Sbeity E, Karam C, Hassan OA, et al. A New Index for Pre-Operative Cardiovascular Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3067-78. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.023.
6. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmiecik TE, Ko CY, et al. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision aid and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217(5):833-42.e1-3. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.
7. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
8. Alvarez-Nebreda ML, Bentov N, Urman RD, Setia S, Huang JC, Pfeifer K, et al. Recommendations for Preoperative Management of Frailty from the Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI). *J Clin Anesth*. 2018;47:33-42. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.02.011.
9. Boorjian SA, Kim SP, Tollefson MK, Carrasco A, Cheville JC, Thompson RH, et al. Comparative Performance of Comorbidity Indices for Estimating Perioperative and 5-Year All Cause Mortality Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *J Urol*. 2013;190(1):55-60. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.010.
10. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG, Schulman KA, et al. Impact of Heart Failure on Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(4):559-67. doi: 10.1097/ALN.0b013e31816725ef.
11. Chaudhry W, Cohen MC. Cardiac Screening in the Noncardiac Surgery Patient. *Surg Clin North Am*. 2017;97(4):717-32. doi: 10.1016/j.suc.2017.03.010.

12. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA*. 2020;324(3):279-90. doi: 10.1001/jama.2020.7840.
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
14. Cajita MI, Cajita TR, Han HR. Health Literacy and Heart Failure: A Systematic Review. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31(2):121-30. doi: 10.1097/JCN.0000000000000229.
15. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cené CW, Dickson VV, Havranek E, et al. Health Literacy and Cardiovascular Disease: Fundamental Relevance to Primary and Secondary Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(2):e48-e74. doi: 10.1161/CIR.0000000000000579.
16. Lerman BJ, Popat RA, Assimes TL, Heidenreich PA, Wren SM. Association of Left Ventricular Ejection Fraction and Symptoms with Mortality after Elective Noncardiac Surgery Among Patients with Heart Failure. *JAMA*. 2019;321(6):572-9. doi: 10.1001/jama.2019.0156.
17. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, van der Meer P, et al. Cardio-Oncology Services: Rationale, Organization, and Implementation. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1756-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehy453.



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

Transplante Cardíaco em Pacientes com Cardiotoxicidade por Quimioterápico

Heart Transplantation in Patients with Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity

Aurora Felice Castro Issa,¹ Tereza Cristina Felipe Guimarães,¹ Vithoria Vidotti,¹ Gabriela Zagni,¹ Milena Santos,¹ Jacqueline Miranda¹

Instituto Nacional de Cardiologia – Coordenação de Ensino e Pesquisa,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Relatamos três casos de transplante cardíaco em adultos secundários a cardiotoxicidade por quimioterápico em centro transplantador no Rio de Janeiro. Todos fizeram uso de antracíclicos durante tratamento oncológico. Revisamos e discutimos o tema com dados da literatura, abordando importância do diagnóstico e tratamento precoces da insuficiência cardíaca em sobreviventes de câncer.

Introdução

As taxas de sobrevida nos pacientes adultos e pediátricos com câncer melhoraram significativamente devido aos avanços no tratamento e no diagnóstico. Muitos sobreviventes de longo prazo foram, portanto, expostos ao tratamento antineoplásico. Certos quimioterápicos induzem risco aumentado de desenvolver complicações cardiovasculares. A incidência e a gravidade das lesões dependem do quimioterápico, da dose cumulativa, da presença prévia de cardiopatias, das comorbidades e da utilização de outros tratamentos antineoplásicos.¹ Além de malignidades secundárias, sobreviventes de câncer infantil são mais propensos a morte cardiovascular.²

A disfunção ventricular é uma das complicações mais graves do tratamento oncológico, com altas taxas de morbimortalidade. A cardiomiopatia crônica levando à insuficiência cardíaca (IC) grave secundária a cardiotoxicidade induzida pelas terapias oncológicas é classicamente descrita. O transplante cardíaco (TXC) persiste como melhor tratamento para IC refratária.³

O objetivo deste trabalho foi relatar a experiência do primeiro centro transplantador cardíaco no Rio de Janeiro, com três casos de cardiotoxicidade por quimioterápico, que evoluíram com IC avançada e foram submetidos a TXC. A decisão do transplante foi realizada pelas equipes cardiológica e oncológica, excluindo critérios de malignidade ativa e risco de recorrência.

Palavras-chave

Transplante de coração; Cardiotoxicidade; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Aurora Felice Castro Issa •

Instituto Nacional de Cardiologia – Coordenação de Ensino e Pesquisa – Rua das Laranjeiras, 374. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: auroraissa@gmail.com

Artigo recebido em 20/11/2022, revisado em 26/12/2022, aceito em 19/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220096>

Caso 1

O primeiro caso relatado era de um paciente do sexo masculino, branco, que havia sido diagnosticado com câncer de testículo ressecado cirurgicamente e leucemia linfoblástica aguda aos 9 meses de idade, em abril de 1994. Foi tratado com protocolo St Jude R11 e utilizou como fármacos de indução daunorrubicina, vincristina, citarabina, prednisona e metotrexato. Na manutenção, utilizou ciclofosfamida, vincristina e metotrexato, entre outras. Os fármacos de reforço foram vincristina e daunorrubicina. A dose total de daunorrubicina foi de 164mg. O término da indução ocorreu em agosto de 1994, e a manutenção iniciou em outubro de 1996, com remissão completa. Aos 15 anos, em 2008, apresentou acidente vascular encefálico isquêmico cardioembólico, quando também foi diagnosticado com cardiomiopatia. O paciente apresentava hipotireoidismo, utilizando levotiroxina. Iniciou acompanhamento no Instituto Nacional de Cardiologia, INC, Rio de Janeiro, Brasil, em fevereiro de 2011 por cansaço e dispneia aos grandes esforços, iniciados 5 meses antes. Manteve-se em classe funcional II da New York Heart Association (NYHA) até 2012. Aos 21 anos, foi submetido a TXC. O ecocardiograma antes do transplante apresentava fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 29% por Teicholz, volume diastólico final (VDF) de 166,6mL, volume sistólico final (VSF) de 118,2mL, massa sistólica do ventrículo esquerdo (VE) de 148,8g, pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 36mmHg, aumento das quatro cavidades, disfunção sistólica global do VE importante com hipocinesia difusa, disfunção contrátil do ventrículo direito (VD) importante, insuficiência mitral (IM) funcional moderada, insuficiência tricúspide (IT) e derrame pericárdico moderado. No pós-operatório, apresentou piora da função renal, necessitando de hemodiálise com posterior recuperação da função renal, recebendo alta hospitalar 32 dias após o transplante. O ecocardiograma demonstrou FEVE por Teicholz de 71,4%, PSAP de 48mmHg, leve aumento biatrial e do VD, disfunção sistólica do VD e IM e IT leves. Foi reinternado por colite por citomegalovírus e tratado com ganciclovir. Nessa internação, necessitou de drenagem pleural e pericárdica; permanece em tratamento ambulatorial.

Caso 2

O segundo caso tratava-se de uma paciente do sexo feminino, negra, com osteossarcoma diagnosticado aos 14 anos em 2012, ressecado cirurgicamente e tratado com quimioterapia (QT) em esquema com cisplatina,

Relato de Caso

doxorrubicina e metotrexato. Em 2013, foi diagnosticada com cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca com FEVE reduzida. A paciente apresentou doença renal crônica dialítica após tratamento com múltiplos esquemas antimicrobianos para osteomielite e foi submetida a amputação de membro inferior esquerdo. Um ecocardiograma em maio de 2019 demonstrou FEVE de 30%, hipocinesia difusa, trombo em porção inferoapical do VE, IM leve, PSAP de 23mmHg. Manteve-se em classe funcional I NYHA até 2018. Iniciou tratamento no centro transplantador em junho de 2019 por piora dos sintomas 3 meses antes, durante gestação. Aos 23 anos, após 2 meses de internação, em INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) 3 e insuficiência renal 5 pela Kidney Disease Improving Global Outcomes, foi realizado transplante duplo cardíaco e renal. A cirurgia foi iniciada por TXC ortotópico, seguido de transplante renal heterotópico, com órgãos provenientes de um doador único. A alta hospitalar ocorreu 41 dias após o transplante, permanecendo em tratamento ambulatorial.

Caso 3

O terceiro caso era de uma paciente do sexo feminino, negra, com osteossarcoma em fêmur esquerdo diagnosticado em 2011, aos 21 anos, ressecado cirurgicamente. Foi colocado implante de prótese de joelho, e foram realizados três ciclos de QT com doxorrubicina neoadjuvante, sem metástase. Após cirurgia, foi submetida a três novos ciclos de QT, tendo terminado o tratamento oncológico em 2012, quando foi diagnosticada com IC após queixa de cansaço intenso. A paciente manteve acompanhamento próximo a seu domicílio, com dificuldade de adesão por efeitos colaterais a medicações. Iniciou tratamento na instituição em dezembro de 2018, em classe funcional II NYHA. Foi admitida com pneumonia comunitária e IC descompensada, evoluiu com choque cardiogênico refratário e necessitou de balão intra-aórtico e suporte de assistência circulatória biventricular. Ela necessitou de politransfusão e hemodiálise por insuficiência renal aguda. Em maio de 2019, foi realizado transplante cardíaco e renal. O ecocardiograma pré-transplante revelou aumento de cavidades direitas e grave disfunção sistólica biventricular com hipocinesia difusa. Durante a cirurgia, após implantação do coração do doador, ocorreu sangramento em arco aórtico de difícil controle, com deterioração da função de VD progressiva e óbito.

Discussão

À medida que as terapias contra o câncer continuam a evoluir, surge uma população crescente de sobreviventes oncológicos. Destes, 1% a 5% desenvolvem cardiomiopatia induzida por quimioterapia (CQT).

Descrevemos três casos de CQT, na série de 135 casos de transplantes cardíacos realizados de 2007 a 2022 no primeiro centro transplantador cardíaco no Rio de Janeiro. Em uma série de transplantes cardíacos entre 1987 e 2011, 453 foram realizados para CQT e 51.312, por

outras causas.⁴ Pacientes com CQT tiveram melhora na sobrevida sem maior risco de morte por malignidade. Em outro estudo entre 2000 e 2008, 232 transplantes cardíacos foram realizados para CQT e 8.890, para outras causas.⁵

Os três casos descritos apresentavam-se na terceira década de vida no momento do transplante e utilizaram antraciclina durante o tratamento oncológico. São quimioterápicos bem estabelecidos, porém associados a disfunção cardíaca, cardiomiopatia e IC. Atualmente, a cardiotoxicidade por antraciclina é considerada um fenômeno contínuo, começando no momento da exposição e continuando por meses a anos após.

Na avaliação inicial de pacientes submetidos a terapia oncológica, a história clínica minuciosa é imperativa para definir a estratégia de acompanhamento. Sobreviventes de câncer infantil são especialmente vulneráveis a ter informações limitadas sobre seu câncer e tratamento, pela pouca idade no diagnóstico. Dois dos três casos relatados foram de pacientes com diagnóstico oncológico na infância. Demonstra-se importância da interação de oncologistas e cardiologistas nesse acompanhamento.

A disfunção cardíaca relacionada à terapia oncológica é um evento adverso grave, pode levar a IC grave e morte. A identificação precoce é essencial, permitindo a implementação do tratamento adequado. Recomenda-se vigilância cardíaca regular usando biomarcadores cardíacos e/ou imagens cardíacas durante e após tratamento com antraciclina; a regularidade depende de avaliação inicial de risco cardiovascular. Devem ser avaliados sintomas de IC nas visitas clínicas e, se necessário, encaminhar para cardio-oncologia e/ou especialista em IC e transplante.⁶

Pacientes com IC avançada e história de câncer considerados livres de doença são candidatos a ponte para transplante com suporte mecânico circulatório com envolvimento do oncologista.⁷ Dos três casos relatados, em dois utilizou-se o suporte. O período de espera após remissão do câncer para candidatura ao TXC é individualizado, baseando-se em fatores específicos do paciente e malignidade.⁸

A CQT grave, quando refratária à terapia medicamentosa, pode necessitar avaliação de terapias para insuficiência cardíaca avançada, incluindo suporte mecânico circulatório e transplante cardíaco. As decisões devem ser realizadas conjuntamente pelos cardiologistas e oncologistas. O diagnóstico precoce e o encaminhamento dos pacientes com IC avançada para centros especializados são fundamentais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Issa AFC, Guimarães TCF; Obtenção de dados: Issa AFC, Vidotti V, Zagni G, Miranda J; Análise e interpretação dos dados: Issa AFC, Guimarães TCF, Vidotti V, Zagni G; Redação do manuscrito: Issa AFC, Guimarães TCF, Vidotti V, Santos M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Issa AFC, Guimarães TCF, Vidotti V, Zagni G, Santos M, Miranda J.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de protocolo 64611922.1.0000.5272. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

- Hajjar LA, Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, et al. Late Mortality Experience in Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3163-72. doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3163.
- Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier JL Jr, Brito FS, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):230-89. doi: 10.5935/abc.20180153.
- Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, Frangoul H, Harrell FE, Silverstein C, et al. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin-Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111(4):609-12. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.048.
- Oliveira GH, Hardaway BW, Kucheryavaya AY, Stehlik J, Edwards LB, Taylor DO. Characteristics and Survival of Patients with Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy Undergoing Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(8):805-10. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.018.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: Executive Summary. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(2):157-87. doi: 10.1016/j.healun.2012.09.013.
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation Listing Criteria for Heart Transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.



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