

# 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<sup>1,2</sup> e Wolney de Andrade Martins<sup>3,4</sup>

Instituto Brasileiro de Pesquisas Clínicas,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal Fluminense,<sup>3</sup> Niterói, RJ – Brasil

DASA Centro de Pesquisa Clínica do Complexo Hospitalar de Niterói,<sup>4</sup> 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.<sup>1</sup>

A prevenção da disfunção ventricular esquerda predominantemente induzida pelo tratamento do câncer ainda representa um desafio na medicina.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup>

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.<sup>6</sup> 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.<sup>4,5</sup> 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.<sup>7</sup> Os dados atuais não suportam o uso rotineiro de antagonistas neuro-hormonais como agentes cardioprotetores em pacientes tratados com quimioterapias cardiotoxícas.<sup>6</sup> Tal deficiência de evidências sobre as terapias cardioprotetoras pode ser atribuída à grande heterogeneidade e ao tamanho modesto da amostra da maioria dos estudos.<sup>6</sup> 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.<sup>8</sup>

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.<sup>6</sup> 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.<sup>6</sup> 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 cardiocardiologistas desempenham um papel central.<sup>9</sup>

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.<sup>6</sup> 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.<sup>6</sup>

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 IBS, 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, Sambatakos 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/ejhf.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