

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