

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.

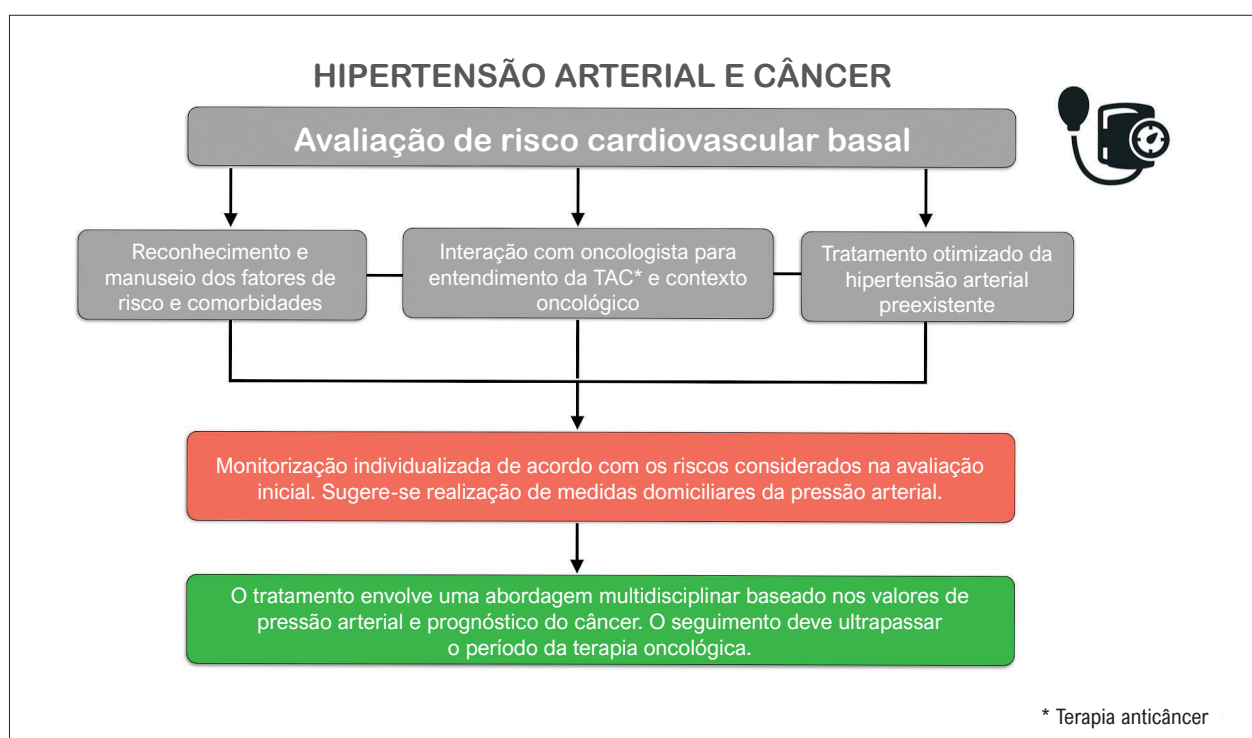


Figura 1 – Fluxograma de orientações para conduta na hipertensão arterial no paciente com câncer.

Referências

1. 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.
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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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