

CARDIOPROTEÇÃO DURANTE O TRATAMENTO ONCOLÓGICO

CARDIOPROTECTION DURING CANCER TREATMENT

RESUMO

Ariane Vieira Scarlatelli
Macedo¹

1. Oncocentro Belo Horizonte/ Grupo
Oncoclínicas do Brasil, Belo Horizonte,
MG, Brasil.

Correspondência :
Oncocentro- BH, Oncocardiologia
Rua Roma número 26, Santa Lúcia,
Belo Horizonte, MG, Brasil. 30360-680.
arianevsm@yahoo.com.br

Recebido em 10/08/2017,
Aceito em 08/10/2017

O primeiro passo para a prevenção de cardiotoxicidade é avaliar o indivíduo quanto ao risco cardiovascular basal e identificar os pacientes de alto risco. É essencial a abordagem proativa, otimizando o tratamento das doenças cardiovasculares existentes e reduzindo os fatores que contribuem para o aumento do risco cardiovascular. Essa avaliação é um processo contínuo, que deve acontecer durante todo o tratamento. Nos pacientes candidatos a altas doses de antraciclina, algumas estratégias possíveis para mitigar a cardiotoxicidade são o uso de infusão contínua de antraciclina em vez de infusão em bolus, uso de doxorubicina lipossomal em substituição a doxorubicina tradicional e uso de dexrazoxano antes da infusão de antracíclico. As evidências atuais ainda não corroboram o uso rotineiro de bloqueadores neuro-hormonais ou estatinas como agentes cardioprotetores em todos os pacientes tratados com quimioterapia potencialmente cardiotóxica.

Descritores: Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Antraciclina.

ABSTRACT

The first step in preventing cardiotoxicity is to evaluate the baseline cardiovascular risk in the individual, and to identify high-risk patients. A proactive approach is essential, optimizing the treatment of existing cardiovascular patients and reducing the factors that contribute to the increase in cardiovascular risk. This evaluation is a continuous process that should occur throughout the treatment. In candidate patients for high-dose anthracycline, some possible strategies to mitigate cardiotoxicity are the use of continuous anthracycline infusion instead of as a bolus, the use of liposomal doxorubicin to replace traditional doxorubicin, and the use of dexrazoxane prior to anthracycline infusion. Current evidence does not support the routine use of neurohormonal blockers or statins as cardioprotective agents in all patients treated with potentially cardiotoxic chemotherapy.

Descriptors: Cardiotoxicity; Chemotherapy; Anthracyclines.

INTRODUÇÃO

Com o avanço das terapias para tratamento do câncer, as preocupações relacionadas a segurança cardiovascular durante o tratamento oncológico têm requerido colaboração mútua entre oncologistas e cardiologistas em um trabalho multidisciplinar. É fato que a cardiotoxicidade é um problema presente em diversas classes de quimioterápicos.

É crucial que se saiba a melhor estratégia de monitorização, prevenção e tratamento das complicações cardiológicas do tratamento oncológico. O conceito de cardioproteção é reduzir a morbidade e mortalidade da cardiotoxicidade e permitir que os pacientes recebam a quimioterapia proposta seja com intensão de cura, de prolongar a sobrevida ou oferecer o tratamento paliativo.¹

O objetivo deste artigo é revisar as evidências e as recomendações práticas para melhor proteção dos pacientes contra as complicações cardiológicas durante o tratamento oncológico.

RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM CÂNCER

Ao avaliar doença cardiovascular em pacientes com câncer é importante considerar que câncer e doença cardíaca

compartilham fatores de risco em comum. Idade avançada, tabagismo e obesidade são importantes fatores de risco para doença cardiovascular e são também associados com desenvolvimento de diversos tipos de câncer.² É também sabido que o câncer por si exacerba a doença cardiovascular, provavelmente criando um estado sistêmico pró-inflamatório. Dados recentes derivados de uma heterogênea coorte de pacientes com câncer, virgens de tratamento, mostram que as concentrações de vários biomarcadores de doença cardiovascular e inflamatórios crescem com aumento do estadiamento do câncer.³

Além disso, no momento em que o câncer é detectado, muitos pacientes já possuem doença cardíaca estabelecida ou subclínica. Por exemplo, em pacientes com Leucemia mieloide crônica (LMC), o tratamento com inibidores de tirosina quinase (ITQ) transformaram uma doença anteriormente fatal em uma doença crônica sendo estes pacientes candidatos a uso prolongado destes agentes.⁴ Estudo realizado para identificar a prevalência de doença cardiovascular (DCV) e de fatores de risco cardiovasculares em uma coorte de 1629 pacientes com LMC nos Estados Unidos comparados com a população geral americana encontrou que as taxas de prevalência anuais nos pacientes com LMC eram 1,3 a 3,5 vezes maiores para doença cardiovascular e 20 a 40% maior para hipertensão arterial

sistêmica, diabetes e obesidade.⁵ Os resultados deste estudo enfatizam a necessidade de avaliar e monitorizar pacientes para DCV e fatores de risco em uma equipe multidisciplinar que inclua hematologistas, oncologistas e cardiologistas.

Essa associação entre câncer e doença cardiovascular se torna ainda mais evidente nos pacientes com câncer de próstata, segundo câncer mais comum entre os homens no Brasil (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma),⁶ onde estima-se que 33% destes pacientes apresentem doença cardiovascular associada.⁷ A presença de doença cardiovascular basal se torna ainda mais relevante quando o paciente necessita ser exposto a terapia com potencial toxicidade cardiovascular. Nos pacientes com câncer de próstata localmente avançado e metastático, a terapia de privação androgênica (TPA) desempenha papel essencial no seu tratamento. Baixos níveis de testosterona se associam ao aumento do risco cardiovascular, sendo o risco atribuído às alterações metabólicas similares a síndrome metabólica. Efeitos metabólicos dos baixos níveis de testosterona predispoem ao aumento do risco cardiovascular em longo prazo.⁸ Porém, estudos observacionais mostraram um aumento consistente no risco de eventos cardiovasculares em pacientes com câncer de próstata expostos a terapia de privação androgênica, sendo o maior risco, nos primeiros seis meses da terapia de privação androgênica (quando utilizados agonistas GnRH e principalmente em homens com múltiplos eventos cardiovasculares prévios, no último ano).⁹ Assim, o risco cardiovascular deve ser avaliado ao se propor uma estratégia de bloqueio hormonal, podendo influenciar na escolha do agente a ser utilizado. É essencial que, ao se identificar um paciente com câncer de próstata, candidato a bloqueio da testosterona, com risco cardiovascular aumentado, seja oferecido ao paciente não só a melhor terapia para o tratamento do câncer de próstata, mas também estratégias que ajudem a tratar a doença cardiovascular.¹⁰ Uma abordagem é a utilização do algoritmo ABCDE (Tabela 1), no qual são destacados os pontos principais de prevenção para redução do risco cardiovascular nos pacientes com câncer de próstata.⁸

Eventos cardiovasculares futuros podem ser uma ameaça para a sobrevida e para a qualidade de vida de pacientes que entram em remissão do câncer. Doença cardiovascular é a principal causa de morte 10 anos após o diagnóstico de câncer de mama.¹¹ Em muitos países, mais de 75% das mulheres sobrevivem mais de 10 anos após diagnóstico de câncer de mama, enfatizando a importância da abordagem preventiva da doença cardiovascular para melhora da sobrevida geral.

Assim, ao avaliarmos um paciente com câncer candidato a terapia com potencial cardiotoxíco, a primeira etapa para prevenção de cardiotoxicidade é ter uma abordagem proativa através da identificação de pacientes de maior risco cardiovascular podendo-se utilizar as ferramentas de cálculos de risco cardiovascular, o que permite identificar o risco individual e assim permitir a instituição de medidas para prevenir e minimizar as toxicidades metabólicas e cardiovasculares durante o tratamento oncológico, garantido também melhora da sobrevida global.

AVALIAÇÃO DO RISCO DE CARDIOTOXICIDADE

É útil contextualizar o racional da prevenção de cardiotoxicidade baseando-se no sistema de estadiamento de insuficiência cardíaca da *American Heart Association*,¹² onde se enfatiza que

Tabela 1. Proposta de algoritmo para redução do risco cardiovascular em pacientes com câncer de próstata.

| ABCDE Algoritmo para acompanhamento de pacientes com Câncer de Próstata | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Atenção | Mais atenção aos pacientes com sinais e sintomas cardiovasculares |
| | Aspirina | 81mg de aspirina diariamente para prevenção primária ou secundária de eventos cardiovasculares |
| B | (Blood pressure) Pressão sanguínea | Meta de PA < 140/90 mmHg |
| C | Colesterol | Terapia com estatinas de alta intensidade para DCV ou hiperlipidemia preexistentes |
| | Cigarro | Terapia e aconselhamento antitabagismo |
| D | Diabetes <i>mellitus</i> | Monitoramento frequente da glicose Metformina, se possível |
| | Dieta | Dieta rica em frutas, vegetais e grãos integrais e baixa em gordura saturada com 600UI de vitamina D diariamente e ingestão de cálcio adequada (1200mg/d) |
| E | Exercício | 150 min/semana de atividade física de intensidade moderada ou 75 min/semana de atividade física de alta intensidade |

DCV – doença cardiovascular. adaptado de referência 8.

a disfunção ventricular sintomática é geralmente um estado tardio prevenível decorrente de um processo crônico. Como discutido previamente, pacientes com câncer habitualmente possuem fatores de risco para doenças cardiovasculares, como diabetes ou hipertensão arterial sistêmica e estes irão atuar juntamente com os fatores relacionados ao tratamento do câncer para aumentar o risco cardiovascular. Assim, o primeiro passo para a prevenção de cardiotoxicidade é a uma avaliação clínica e cardiovascular cuidadosa identificando fatores de risco modificáveis e não modificáveis. É importante averiguar a exposição a outros tratamentos oncológicos prévios, como quimioterapia e/ou radioterapia. Durante a avaliação basal, é importante elucidar junto à equipe de oncologia qual o protocolo de tratamento planejado identificando as drogas, doses e duração. Em seguida, documentar os fatores de risco cardiovasculares e a presença de sintomas cardiovasculares, além de exame físico cuidadoso. A definição dos exames complementares deve ser individualizada de acordo com o risco individual e protocolo de tratamento oncológico proposto. Esta avaliação basal é uma oportunidade valiosa de modificar os fatores de risco, prevenir a progressão de doença cardíaca estrutural assintomática e identificar doença cardiovascular estabelecida. A mudança do regime quimioterápico baseado na avaliação cardiovascular é uma decisão complexa e que exige uma abordagem multidisciplinar.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE CARDIOTOXICIDADE

A prevenção primária de cardiotoxicidade inclui as medidas farmacológicas e não farmacológicas que podem ser oferecidas aos pacientes, antes de serem expostos a terapia com potencial cardiotoxíco.

Testes genéticos

Fatores genéticos podem explicar, em parte, as diferenças na incidência de cardiotoxicidade observadas em diversos

esquemas de quimioterapia de acordo com a susceptibilidade individual. Estudos têm identificado polimorfismos genéticos envolvidos na absorção, distribuição e eliminação dos antracíclicos que podem impactar no risco de miocardiopatia induzida por esse fármaco.^{13,14}

Mutações no alelo C282Y do gene *HFE* associado com hemocromatose hereditária tem sido relacionadas a um risco nove vezes maior de lesão miocárdica em crianças com leucemia linfocítica tratadas com doxorubicina.¹⁵

São necessários estudos maiores e prospectivos para validar estes resultados iniciais permitindo a incorporação da avaliação genética na predição do risco de cardiotoxicidade.

MUDANÇAS NA ADMINISTRAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA

Vários estudos têm investigado estratégias para redução da toxicidade dos quimioterápicos mediante mudança de dose, estrutura farmacológica e no esquema de administração.

Os derivados das antraciclina são entre as drogas mais estudadas. A limitação da dose de antraciclina tem sido adotada por quase todos os protocolos dado a seu efeito cardiotoxicidade ser claramente dose dependente. Modificar a estrutura da droga para melhorar suas propriedades terapêuticas e farmacológicas é também uma estratégia utilizada. Epirrubicina, idarrubicina e mitoxantrona são análogos da antraciclina que têm um potencial menos cardiotoxicidade que a doxorubicina. Uma dose acumulada de 900 mg/m² de epirrubicina parece ser equivalente a 600 mg/m² de doxorubicina em relação a eficácia, mas a 450mg/m² em cardiotoxicidade.¹⁶ Uma metanálise de 13 estudos encontrou diferenças significativas na incidência de insuficiência cardíaca entre epirrubicina (análogo da antraciclina e com menor efeito cardiotoxicidade) e doxorubicina, mostrando o efeito menos cardiotoxicidade da epirrubicina, embora com intervalo de confiança largo.¹ No futuro, o desenvolvimento de análogos de antraciclina que atuam especificamente na isoenzima topoisomerase 2 α (evitando a topoisomerase 2 β) tem potencial de ser menos cardiotoxicidade.

A infusão contínua de antraciclina, no lugar de infusão em *bolus* tem sido reportado ser menos cardiotoxicidade. Entretanto, uma metanálise de quatro estudos com 410 pacientes mostrou resultados inconclusivos devido a substancial heterogeneidade entre os estudos, que não permitiu uma conclusão definitiva sobre o efeito desta abordagem na prevenção de disfunção ventricular.¹⁷ Além disso, esta prática aumenta o tempo de permanência hospitalar, custo e risco de mucosite.

Formulações de doxorubicina lipossomais foram desenvolvidas por vários motivos, um deles foi a melhora dos perfis de toxicidade. É bem claro que formulações lipossomais tem perfil tóxico menor, comparado à doxorubicina convencional.¹⁸ Um estudo comparativo randomizado em 509 pacientes com câncer de mama metastático e funções cardíacas normais receberam doxorubicina lipossomal ou doxorubicina convencional. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi avaliada em múltiplas ocasiões, para determinar o efeito de cada medicação na função cardíaca. O estudo concluiu que a taxa de progressão livre de eventos era de 6,9 contra 7,8 meses (HR 3,6; 95% CI 1,58-6,31; p<0,001). Igualmente, concluiu que o risco de cardiotoxicidade era maior com a doxorubicina do que com a doxorubicina lipossomal (HR 3,16; 95% CI 1,58-6,31; p<0,001). Houve menos alopecia, náusea, vômitos e

neutropenia com a doxorubicina lipossomal. Eritrodisestesia palmoplantar, estomatite e mucosite foram mais comuns com a doxorubicina lipossomal do que com a doxorubicina. O estudo concluiu que a doxorubicina lipossomal tem eficácia similar, comparada à doxorubicina, porém menor toxicidade.^{18,19}

EXERCÍCIOS FÍSICOS

A prática de atividade física é um importante fator prognóstico para melhora da sobrevida na população de pacientes oncológicos e na população geral. Existe um interesse crescente para avaliar o benefício da prática de atividade física nos desfechos oncológicos. A atividade física como estratégia de prevenção de cardiotoxicidade em pacientes em uso de quimioterapia tem trazido resultados mistos. Em um estudo prospectivo com 2973 mulheres em tratamento de câncer de mama não metastático, foi encontrado que aquelas que praticaram atividade física equivalente a 9 METS-hora ou mais por semana apresentaram uma redução de 23% no risco de eventos cardiovasculares, comparados com mulheres que se exercitavam menos que 9 MET-hora/semana.²⁰

Por outro lado, um estudo não controlado mostrou que exercícios aeróbicos, como terapia adjunta ao uso de trastuzumabe, não preveniu dilatação do ventrículo esquerdo ou redução da fração de ejeção.²¹ Apesar do papel da atividade física para prevenção de cardiotoxicidade ter sido promissor em modelos animais, estudos randomizados controlados em larga escala são necessários para avaliar sua efetividade na prevenção de cardiomiopatia induzida por antraciclina.

ADMINISTRAÇÃO DE DROGAS CARDIOPROTETORAS

Uma abordagem para prevenção primária de cardiotoxicidade seria o tratamento universal para todos os pacientes recebendo terapia cardiotoxicidade com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), betabloqueadores, estatinas e dextrazoxane. Vários estudos já abordaram o papel da profilaxia medicamentosa de cardiotoxicidade como pode ser visto na Tabela 2.

Entretanto, muitos dos estudos disponíveis envolvem pacientes expostos a altas doses de antraciclina, o que raramente é utilizado nos esquemas atuais. Um ponto importante a se considerar é a capacidade dos pacientes oncológicos em tolerar o tratamento medicamentoso profilático. Se é esperado que o paciente desenvolva anorexia, desidratação, hipotensão, insuficiência renal, dor muscular ou outros efeitos adversos da quimioterapia, o balanço entre risco-benefício do tratamento profilático pode evitar o início das medicações. Uma abordagem possível é para os pacientes que já fazem uso de medicação anti-hipertensiva ou antiarrítmica é a sua substituição, quando factível, por drogas com potencial de cardioproteção durante o tratamento oncológico.

DEXRAZOXANE

Dextrazoxane é o único agente cardioprotetor aprovado para cardiotoxicidade induzida por antraciclina.²³ É um agente cardioprotetor eficaz em diversos tipos de cânceres, em crianças e adultos tratados com antracíclicos.^{24,25} Na população pediátrica, principalmente nos tumores hematológicos em que, altas doses de antraciclina são esperadas, o uso do dextrazoxane já foi amplamente avaliado em vários estudos

Tabela 2. Resumo dos estudos mais significantes para cardioproteção durante a terapia oncológica.

| Medicamento | Dose alvo | Mudança FEVE: med. (%) | Mudança FEVE: placebo (%) | Valor p | Taxa ICC: medicam. | Taxa ICC: placebo | Terapia oncológica | Ref. |
|---------------------------------------------------|--------------|------------------------|---------------------------|---------|--------------------------------|-------------------|--------------------|---------|
| β -bloqueadores | | | | | | HR 0,8 | | |
| Metoprolol | 100 mg | 0,4 | 2,6 | NS | | | A \pm T | [29,30] |
| Bisoprolol | 10 mg | 1 | 5 | < 0,05 | | | Tx, C, T | [29] |
| ACE-I/ARB | | | | | | | | |
| Candesartana | 32 mg | 0,8 | 2,6 | 0,026 | | | A \pm T | [29,30] |
| Perindopril | 8 mg | 3 | 5 | < 0,05 | | | Tx, C, T | [30] |
| ACEI + β -bloqueador (enalapril/carvedilol) | 20 mg / 25mg | 0,17 | 3,28 | 0,04 | | | Baseado em A | [33] |
| Estatinas | | | | | | | | |
| Atorvastatina | 40 mg | 1,2 | 7,9 | 0,144 | HR para ICC 0,3 ($p = 0,04$) | | Baseado em A | [37] |
| Várias estatinas | | 2,5 | 5,1 | 0,0003 | | | Baseado em A | [37] |
| Dexrazoxano* | 10:1 | | | | 3% | 22% | 5 FU, A, C | [28] |

A terceira e quarta colunas demonstram as quedas relativas da FEVE para pacientes oncológicos tratados com e sem o agente protetor. As doses de ACEI/ARB e betabloqueadores foram escalonadas por tolerância nos ensaios referidos. PBO placebo, NS não significante, A antraciclina, T trastuzumabe, C (ciclofosfamida), Tx taxanos.

* Dexrazoxano dosado na proporção 10:1 para a dose de doxorubicina e dado em infusão IV ($p < 0,0001$), adaptado de referência 22.

clínicos, com seguimento de décadas após o tratamento, certificando a eficácia protetora contra cardiotoxicidade e segurança desta droga neste grupo de pacientes. Inicialmente, atribuiu-se o efeito cardioprotetor do dexrazoxane a sua habilidade de quelação do ferro.²⁶ Lyu e col.²⁷ demonstraram que dexrazoxane modifica a configuração da Top2b impedindo a ligação da antraciclina ao complexo top2b.

No cenário do câncer de mama, diversos estudos têm demonstrado a eficácia do dexrazoxane na redução da toxicidade cardíaca, nos regimes contendo antraciclina, tanto no contexto do tratamento adjuvante inicial, quanto na doença metastática e avançada, em que se espera utilização de doses maiores ou re-exposição à antraciclina.

Em dois estudos multicêntricos^{28,29} foi demonstrado sua eficácia cardioprotetora. Foram estudados 500 pacientes com câncer de mama avançado em programação de uso de antraciclina, randomizados para receber placebo ou dexrazoxane. A razão das chances de ocorrência de eventos cardíacos no grupo placebo comparado com dexrazoxane foi de 2,63 (intervalo de confiança 95%: 1,61 a 4,27, $p < 0,001$) e 2,00 (intervalo de confiança 95%: 1,01 a 3,96, $p < 0,038$) estabelecendo claramente a eficácia da droga na prevenção de lesão cardíaca por antraciclina (Tabela 2). Sua utilização nos regimes de tratamento atuais, em doença não metastática, principalmente associados aos agentes bloqueadores HER2, ainda é objeto de investigação.

BETABLOQUEADORES, BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA – ALDOSTERONA E ESTATINAS

Líder entre os agentes cardioprotetores estão os betabloqueadores e os que atuam no sistema renina-angiotensina (IECA, BRA). Vários agentes dessas categorias foram estudados com quimioterapias em estudos prévios e foram encontrados sinais de benefícios, porém conclusões definitivas para a prática não foram apresentadas.^{30,31}

Os maiores benefícios foram encontrados em pacientes que utilizaram doses altas acumuladas de antracíclico. Mais recentemente, os estudos PRADA e MANTICORE foram apresentados com potencial de impactarem no padrão de práticas

no campo da terapia do câncer de mama. Ambos os estudos foram análises prospectivas da prevenção da cardiotoxicidade de antraciclina e trastuzumabe especificamente, em estágios iniciais de câncer de mama.³⁰ O estudo PRADA, um ensaio clínico duplo-cego, randomizou 130 mulheres em estágio inicial de câncer de mama para o uso de candesartana, succinato de metoprolol ou placebo em paralelo com terapia oncológica.³² Ressonância magnética cardíaca foi feita para avaliar a FEVE. O estudo concluiu que em pacientes em estágio inicial de câncer de mama, tratados com quimioterapia baseada em antraciclina, o metoprolol não afetou a diminuição global da FEVE, porém a candesartana promoveu proteção contra a diminuição precoce da FEVE. Por outro lado, o MANTICORE mostrou um benefício de ambos, perindopril e bisoprolol, em prevenir a diminuição da FEVE durante o tratamento com trastuzumabe.³³

Para manter esses achados do PRADA e MANTICORE em perspectiva, devemos apontar que estudos de cardioproteção anteriores mostraram uma ampla variação no impacto dos betabloqueadores e agentes IECA e BRA na redução de FEVE em pacientes oncológicos.³⁴⁻³⁶ Além disso, os efeitos colaterais das medicações cardíacas são significativos e especialmente difíceis de lidar durante a época de quimioterapia. Efeitos colaterais provocaram um nível subótimo de adesão em quase todos os ensaios até agora. Editoriais de vários especialistas na área estimulam precaução antes de adotar o uso profilático dos ACEI e betabloqueadores para prevenção primária de cardiotoxicidade em oncologia.

Antagonistas de aldosterona, que têm como alvo o passo final da via renina-angiotensina-aldosterona e têm grande utilidade no tratamento de insuficiência cardíaca sistólica sintomática, têm se mostrado promissores como agentes cardioprotetores. Em um estudo randomizado, 83 mulheres com câncer de mama foram tratadas com espironolactona (25 mg/dia) ou placebo, começando uma semana antes, e terminando três semanas após o tratamento com antraciclina. Em contraste com as pacientes tratadas com placebo, as pacientes no grupo da espironolactona não sofreram uma diminuição significativa da fração de ejeção do VE ou nos parâmetros de função diastólica após a terapia com antraciclina.³⁷

A terapia com estatinas representa outra área da medicina cardiovascular que vem sendo estudada tanto prospectivamente quanto retrospectivamente. Estatinas têm efeitos colaterais

diferentes dos ACEI e betabloqueadores e têm demonstrado um efeito protetor contra a cardiotoxicidade induzida por quimioterapia.³⁷ O estudo prospectivo mais relevante foi um duplo-cego randomizado, com 40 pacientes divididos em dois grupos. Os pacientes com insuficiência cardíaca, disfunção do ventrículo esquerdo ou história de doença arterial coronariana foram excluídos. O primeiro grupo recebeu atorvastatina 40mg/dia antes da quimioterapia por seis meses, independentemente do perfil lipídico. Ecocardiograma foi realizado antes e seis meses após a quimioterapia. O grupo tratado com estatina não demonstrou nenhuma elevação da PCR de alta sensibilidade após a quimioterapia, mas ela encontrou-se elevada no grupo controle ($3,84 \pm 0,89$ vs. $5,43 \pm 1,78$ mg/dl, $p < 0,0001$). Referente às análises da FEVE, não houve redução da FEVE no grupo das estatinas ($61,3 \pm 7,9$ vs. $62,6 \pm 9,3$ %, $p = 0,144$), mas houve uma redução estatisticamente significativa da FEVE no grupo controle ($62,9 \pm 7,0$ vs. $55,0 \pm 9,5$ %, $p < 0,0001$). Apenas um paciente no grupo das estatinas foi registrado com FEVE $< 50\%$, porém houve cinco pacientes no grupo controle com a FEVE reduzida abaixo de 50%. O estudo concluiu que no grupo das estatinas não teve redução da FEVE ou mudança nos parâmetros sistólico final ($30,3 \pm 5,4$ vs. $32,3 \pm 5,4$ mm, $p < 0,0001$) tampouco no diastólico final ($47,2 \pm 5,2$ e $49,2 \pm 6,2$ mm, $p < 0,013$).³⁸

Os resultados dos ensaios clínicos mostram que drogas comumente utilizadas, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina e betabloqueadores podem atenuar os efeitos subclínicos em curto prazo da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. Entretanto, alguns dos ensaios avaliados não são relevantes para a população de mulheres com exposição limitada à antraciclina, e alguns desfechos clinicamente relevantes de disfunção do VE assintomática ou insuficiência cardíaca sintomática não foram avaliados. Além disso, os efeitos cardioprotetores do bloqueio neuro-hormonal foram variáveis, dependendo do agente utilizado. Por esses motivos, não há dados suficientes para sustentar o uso profilático de antagonistas neuro-hormonais em pacientes recebendo quimioterapia potencialmente cardiotoxicidade.³⁹

Entretanto o uso destes agentes para tratar fatores de risco cardiovasculares pré-existent, como hipertensão e dislipidemia, podem levar a algum grau de cardioproteção.

Acredita-se que marcadores precoces de cardiotoxicidade, como uma mudança no *strain* longitudinal do VE por ecocardiografia ou um aumento na troponina I durante a quimioterapia, podem identificar um grupo de pacientes em alto risco para

desenvolver cardiomiopatia induzida por quimioterapia e podem se beneficiar com os bloqueadores neuro-hormonais.⁴⁰

Vários ensaios randomizados, fase 3, em andamento ou concluídos, porém não publicados, poderão nos fornecer mais dados sobre os efeitos da cardiotoxicidade, como o NCT01988571, NCT01009918 e o NCT01968200 e dois estudos europeus em andamento.^{41,42}

CONCLUSÃO

A crescente cooperação entre oncologistas e cardiologistas deve ser usada para desenvolver uma opinião especializada, *guidelines* baseados em consensos para controle, prevenção e cuidados de indivíduos com cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. Pesquisas adicionais são necessárias para avaliar os benefícios do controle cardíaco expandido e da terapia cardioprotetora profilática em longo prazo, principalmente no cenário do câncer de mama em pacientes com exposição limitada a antraciclina ou regimes de antraciclina seguida por trastuzumabe. Como colocado durante o Colóquio Internacional de Cardio-Oncologia em 2014 “não devemos recusar o tratamento ideal aos pacientes por preocupações com a cardiotoxicidade. Excelência em avaliar e controlar o risco-benefício será crucial para o futuro da cardio-oncologia”.⁴³

A ênfase de agora em diante deverá ser na identificação de pacientes com risco de desenvolvimento de eventos cardíacos relacionados ao tratamento oncológico. Também é essencial determinar a importância do cuidado prestado e estabelecer essa importância como um aspecto integral de futuros estudos. A atual escassez de evidências de alto nível não deve nos deter, mas sim nos motivar a chegar a um ponto comum em que a evidência clínica mais recente e a importância de fornecer assistência se tornem dois lados da mesma moeda.⁴⁴

AGRADECIMENTO

Agradecimento a Yolanda Martins Faria Ornellas pela ajuda na elaboração deste manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

A autora declarou não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Witteles RM, Bosch X. Myocardial protection during cardiotoxic chemotherapy. *Circulation*. 2015; 116(19):1835-45.
2. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*. 2014;383:549-57.
3. 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;101:1874-80.
4. Moslehi JJ, Deininger M Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4210-8.
5. Coutinho AD, Makenbaeva D, Farrelly E, Landsman-Blumberg PB, Lenihan DElevated Cardiovascular Disease Risk in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Seen in Community-based Oncology Practices in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(10):676-683.
6. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposde-cancer/site/home/prostata> Acesso em: 19/10/2017.
7. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> Acesso em: 19/10/2017.
8. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer. *Circulation*. 2016;133(5):537-41.
9. Basaria S. Cardiovascular disease associated with androgen-deprivation therapy: time to give it due respect. *J Clin Oncol*. 2015;33(11):1232-4.
10. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol*. 2014;65(3):565-73.
11. Patnaik JL, Byers T, Diguiseppi 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:R64.
12. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation*. 2010;119:e391-e479.

13. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, Kawashima TI, Davies SM, Relling MV, et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer*. 2008;112:2789–95.
14. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dubé MP, Al-Saloos H, et al. Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2012;30:1422–8.
15. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2013;119:3555–62.
16. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1039–58.
17. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
18. Lien MY, Liu LC, Wang HC, Yeh MH, Chen CJ, Yeh SP, et al. Safety and efficacy of pegylated liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in patients with stage I-III triple-negative breast cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7319–26.
19. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAE-LYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(3):440–9.
20. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, et al. Exercise and risk of cardiovascular events in women with nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:2743–9.
21. Haykowsky MJ, Mackey JR, Thompson RB, Jones LW, Paterson DI. Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clin Cancer Res*. 2009;15(15):4963–7.
22. Fanous I, Patrick D. Cancer treatment-related cardiac toxicity: prevention, assessment and management. *Med Oncol*. 2016;33(8):1–11.
23. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. FDA statement on dexrazoxane. Jul 20, 2011. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263729.htm> [Acesso em: 27 Jul 2017].
24. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multi-centre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:950–61.
25. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Werns JC, Rey M, Kramer JSE, Ferrans V, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10:117–27.
26. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation*. 2016;133(5):537–41.
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: 8839–46.
28. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchine JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol*. 1997;15:1333–40.
29. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:1318–32.
30. Pituskin E, Haykowsky M, Mackey JR, Thompson RB, Ezekowitz J, Koshman S, et al. Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research Trial (MANTICORE 101-Breast): a randomized, placebo-controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab-mediated left ventricular remodeling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer*. 2011;11:318.
31. Yun S, Vincelette ND, Abraham I. Cardioprotective role of beta-blockers and angiotensin antagonists in early-onset anthracycline-induced cardiotoxicity in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 1081;2015(91):627–33.
32. 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 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671–80.
33. Pituskin E, Mackey J, Koshman S. MANTICORE 101: multi-disciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research. In: San Antonio breast cancer symposium. December 9–12, 2015: San Antonio, TX.
34. Liu L, Liu ZZ, Liu YY, Zheng ZD, Liang XF, Han YL, et al. Preventive effect of low-dose carvedilol combined with candesartan on the cardiotoxicity of anthracycline drugs in the adjuvant chemotherapy of breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013;35(12):936–40.
35. 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.
36. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de 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.
37. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:81–9.
38. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2384–90.
39. Norgard NB¹, Hempel C. Prevention of Chemotherapy Induced Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Feb;14(1):1–6.
40. 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;107:1375–80.
41. Pituskin E, Haykowsky M, McNeely M, Mackey J, Chua N, Paterson I. Rationale and design of the multidisciplinary team Intervention in cardio-oncology study (TITAN). *BMC Cancer*. 2016;16:733.
42. Pituskin E, Haykowsky M, Mackey JR, Thompson RB, Ezekowitz J, Koshman S, et al. Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research Trial (MANTICORE 101-Breast): a randomized, placebo-controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab-mediated left ventricular remodeling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer*. 2011;11:318.
43. Ewer M, Gianni L, Pane F, Sandri MT, Steiner RK, Wojnowski L, et al. Report on the international colloquium on cardio-oncology (Rome, 12–14 March 2014). *Ecancermedicalscience*. 2014;8:433.
44. Levis BE, Binkley PF, Shapiro CL. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms?. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e445–e456.