



ARTIGO DE REVISÃO

Organização e implementação de uma consulta de cardio-oncologia



Manuela Fiuza^{a,*}, Leonor Ribeiro^b, Andreia Magalhães^a, Ana Rita Sousa^b, Miguel Nobre Menezes^a, Marília Jorge^c, Luís Costa^b, Fausto José Pinto^a

^a Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte – EPE, Centro Académico Medicina de Lisboa / Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Oncologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte – EPE, Centro Académico Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

^c Serviço de Radioterapia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte – EPE, Lisboa, Portugal

Recebido a 10 de dezembro de 2015; aceite a 13 de abril de 2016

Disponível na Internet a 5 de agosto de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Cancro;
Cardiotoxicidade;
Cárdio-oncologia;
Quimioterapia;
Radioterapia;
Insuficiência cardíaca

Resumo A taxa de sobrevivência dos doentes (dts) com cancro aumentou consideravelmente nas últimas décadas, havendo atualmente mais de 20 milhões de sobreviventes nos EUA e na Europa, números inimagináveis até há poucos anos. Para tal, muito contribuiu o aparecimento de novos fármacos (terapêuticas biológicas).

No entanto, estes benefícios na sobrevivência e o envelhecimento da população foram acompanhados de um aumento da taxa de efeitos adversos cardiovasculares, sobretudo se já havia doença cardíaca prévia. De facto, a incidência de cardiotoxicidade (CTX) tem sido continuamente mais evidente, comprometendo a eficácia das terapêuticas oncológicas (TO). São conhecidos os efeitos adversos cardíacos das TO tradicionais (antraciclinas e radioterapia torácica), como a insuficiência cardíaca. Contudo, esta representa apenas uma fração das manifestações de CTX, pois muitas das novas terapêuticas têm efeitos cardiovasculares diversos. As orientações clínicas existentes para fazer a deteção precoce, a prevenção e o tratamento da CTX dos tratamentos oncológicos, não abrangem todas as manifestações de CTX e ainda são poucas as ferramentas para a avaliação destes dts. A ecocardiografia é atualmente o método de escolha para avaliar os dts nas fases pré, durante e após a TO.

Dada a dimensão e relevância desta questão, faz todo o sentido falar de cárdio-oncologia, uma nova subespecialidade médica. O número crescente de dts oncológicos com problemas cardíacos implica uma abordagem que deve ser partilhada entre cardiologistas, oncologistas e radioterapeutas.

Esta nova área do conhecimento médico deve também incluir uma componente formativa clínica, sendo também desejável a implementação de projetos de investigação clínicos e transacionais.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: manuela.fiuza@gmail.com (M. Fiuza).

KEYWORDS

Cancer;
Cardiotoxicity;
Cardio-oncology;
Chemotherapy;
Radiation;
Heart failure

Organization and implementation of a cardio-oncology program

Abstract Considerable advances in cancer therapies in recent decades have reshaped the prognosis of cancer patients. There are now estimated to be over 20 million cancer survivors in the USA and Europe, numbers unimaginable a few years ago. However, this increase in survival, along with the aging of the patient population, has been accompanied by a rise in adverse cardiovascular effects, particularly when there is a previous history of heart disease. The incidence of cardiotoxicity continues to grow, which can compromise the effectiveness of cancer therapy. Cardiotoxicity associated with conventional therapies, especially anthracyclines and radiation, is well known, and usually leads to left ventricular dysfunction. However, heart failure represents only a fraction of the cardiotoxicity associated with newer therapies, which have diverse cardiovascular effects. There are few guidelines for early detection, prevention and treatment of cardiotoxicity of cancer treatments, and no well-established tools for screening these patients. Echocardiography is the method of choice for assessment of patients before, during and after cancer treatment.

It therefore makes sense to adopt a multidisciplinary approach to these patients, involving cardiologists, oncologists and radiotherapists, collaborating in the development of new training modules, and performing clinical and translational research in a cardio-oncology program. Cardio-oncology is a new frontier in medicine and has emerged as a new medical subspecialty that concentrates knowledge, understanding, training and treatment of cardiovascular comorbidities, risks and complications in patients with cancer in a comprehensive approach to the patient rather than to the disease.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

A doença cardiovascular e o cancro são responsáveis por cerca de 60% das causas de morte na chamada civilização ocidental. Em Portugal a situação não é diferente, mostrando os dados estatísticos do Instituto Nacional de Estatística referentes a 2013, que a principal causa de morte é cardiovascular (29,5%), seguida pelo cancro (24,3%)¹.

Apesar disto, nas últimas décadas tem vindo a aumentar a taxa de sobrevivência de ambas as doenças, graças a extraordinários avanços nas terapêuticas que atualmente estão disponíveis. Nos EUA, a taxa de sobrevivência aos cinco anos dos doentes diagnosticados com cancro entre 1975-1977 era de 50% e aumentou para 68% nos doentes diagnosticados entre 1999-2005, havendo atualmente mais de 14 milhões de sobreviventes, números inimagináveis até há poucos anos^{2,3}. Contudo, com uma sobrevivência maior, os efeitos adversos cardiovasculares mais tardios destas terapêuticas têm-se tornado cada vez mais importantes.

Dada a dimensão e relevância desta questão, faz todo o sentido falar de cárdio-oncologia como uma nova subespecialidade médica. O número crescente de doentes oncológicos com problemas cardíacos implica uma abordagem muito específica, que deve ser partilhada entre cardiologistas e oncologistas. Curiosamente, estas duas patologias têm fatores de risco em comum, como é o caso da obesidade e da diabetes *mellitus* e, não raramente, as duas patologias podem coexistir no mesmo doente.

A cardiotoxicidade é um efeito adverso frequente e conhecido de muitas terapêuticas oncológicas tradicionais (como as antraciclina ou a radioterapia torácica), mas

também pode ocorrer com os novos fármacos – as chamadas terapêuticas biológicas. A cardiotoxicidade pode afetar a sobrevivência e a qualidade de vida destes doentes, independentemente do seu prognóstico oncológico.

Os efeitos adversos cardiovasculares mais frequentes das terapêuticas oncológicas incluem: a disfunção ventricular esquerda sintomática e assintomática, a hipertensão arterial (HTA), as arritmias, QT prolongado, fenómenos tromboembólicos e a isquemia do miocárdio^{4,5}.

Ao invés da cardiotoxicidade associada à terapêutica tradicional (tipo I), a cardiotoxicidade associada às novas terapêuticas biológicas tende a ser reversível (tipo II) com a suspensão da terapêutica (ex: trastuzumab)^{6,7}, ou tratável com terapêutica médica como a HTA associada aos inibidores da angiogénese (ex: sunitinib; bevacizumab)^{8,9}. Por outro lado, à medida que as estratégias terapêuticas vão evoluindo, é previsível que as terapêuticas tradicionais sejam associadas com uma ou mais das terapêuticas biológicas, aumentando a probabilidade de aparecimento de cardiotoxicidade.

Embora a cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica sistémica convencional esteja bem estabelecida, a cardiotoxicidade precoce e tardia das novas terapêuticas biológicas não é ainda bem conhecida, como também não sabemos as potenciais consequências precoces e tardias das associações terapêuticas¹⁰. Consequentemente, é cada vez mais importante identificar biomarcadores precoces de envolvimento cardíaco¹¹.

O objetivo deste artigo é fazer uma breve revisão do estado da arte e recomendar práticas de atuação clínica, que permitam melhorar a deteção precoce e

o tratamento dos doentes com complicações cardiovasculares das terapêuticas oncológicas, através duma abordagem multidisciplinar numa consulta de cárdio-oncologia.

Terapêuticas oncológicas farmacológicas

Antraciclínas

As antraciclínas (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina e idarubicina) estão entre os fármacos mais usados na quimioterapia e são particularmente eficazes no tratamento do cancro da mama e nos linfomas. Todavia, esta sua eficácia pode ser prejudicada pelo aparecimento de efeitos adversos cardíacos, nomeadamente a insuficiência cardíaca, que se pode manifestar numa fase precoce (semanas a meses) após a terapêutica ou mais tardiamente (vários anos depois).

Investigação recente demonstrou que as antraciclínas inibem seletivamente a expressão genética do músculo cardíaco. A doxorubicina liga-se ao DNA intercalando-se entre bases específicas, impedindo deste modo a síntese de DNA, RNA ou ambos, o que vai interferir com os processos de replicação e transcrição.

O efeito cardiológico das antraciclínas também está associado com a inibição da topoisomerase 2β e com a formação de radicais livres de oxigénio. Estas alterações na expressão genética podem originar a apoptose precoce dos cardiomiócitos e a perda progressiva de miofibrilhas da musculatura cardíaca^{12,13}.

O principal fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca é a dose cumulativa das antraciclínas. A incidência de cardiotoxicidade sintomática com a doxorubicina varia entre 5% para doses de 400 mg/m² até 48% para doses cumulativas de 700 mg/m²^{14,15}.

Estima-se que mais de metade dos doentes que fizeram antraciclínas vão desenvolver alterações cardíacas nos seis anos subsequentes e têm uma probabilidade cinco vezes maior de vir a ter insuficiência cardíaca do que os doentes não tratados com este tipo de fármacos¹⁶.

Os outros fatores de risco incluem: as idades mais avançadas (> 65 anos) ou mais jovens (< 18 anos), género feminino, HTA, doença cardíaca prévia, diabetes e a irradiação torácica prévia. A terapêutica combinada com ciclofosfamida e taxanos, que é frequentemente usada no cancro da mama, pode potenciar o risco de cardiotoxicidade¹⁷.

Trastuzumab

O tratamento com trastuzumab, um anticorpo monoclonal com alta afinidade para o recetor HER2, alterou a história natural das doentes com cancro da mama HER2 positivo, uma variante da doença que ocorre em cerca de 25% dos casos e que está associada com pior prognóstico. De facto, a utilização desta terapêutica melhorou a sobrevivência em 33% e diminuiu o risco de recorrências em cerca de 50% destas doentes^{18,19}. Todavia, esta terapêutica está associada a cardiotoxicidade, tendo-se verificado uma maior incidência de disfunção ventricular esquerda sintomática e assintomática, que pode variar entre 4% em contexto adjuvante e 27% em contexto metastático²⁰.

Esta cardiotoxicidade tem características diferentes da cardiotoxicidade associada com as antraciclínas, uma vez que é independente da dose utilizada e não apresenta as alterações ultraestruturais típicas das antraciclínas.

Têm sido propostas estratégias para reduzir a cardiotoxicidade das antraciclínas e do trastuzumab, que incluem a avaliação com biomarcadores como a troponina I e o NT-ProBNP, a determinação ecocardiográfica da fração ventricular esquerda basal e a sua monitorização ao longo do tratamento, assim como a avaliação da deformação ventricular (com avaliação do *strain* longitudinal global) (Figura 1), que podem levar à necessidade de interrupção transitória ou definitiva da terapêutica oncológica e à instituição de terapêutica para a insuficiência cardíaca²¹⁻²⁴.

A terapêutica deste tipo de cardiotoxicidade, caracterizada por disfunção ventricular esquerda, deve ser tratada com os mesmos fármacos usados na insuficiência cardíaca de outras etiologias, como os inibidores da enzima de conversão, os antagonistas da angiotensina II e os beta-bloqueantes, como é preconizado pelas orientações clínicas europeias e americanas²⁵⁻²⁷.

Inibidores da angiogénese e hipertensão arterial

Inicialmente, o crescimento de um tumor é alimentado pelos vasos sanguíneos que lhe estão próximos. Quando o tumor atinge um determinado tamanho, esses vasos sanguíneos já não são suficientes e o tumor para continuar o seu processo de crescimento, adquire a capacidade de gerar novos vasos, processo conhecido por angiogénese. Assim, as células tumorais são capazes de aumentar os fatores pró-angiogénicos, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e diminuir os fatores inibidores da angiogénese²⁸⁻³⁰.

A HTA é a toxicidade cardiovascular mais frequentemente associada com os inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFI).

Os mecanismos envolvidos na patogénese da HTA associada à terapêutica com os VEGFI são complexos e multifatoriais, e ainda não estão completamente esclarecidos. O VEGF é um vasodilatador que atua via produção de ácido nítrico, e a sua inibição origina vasoconstrição, aumento da resistência vascular periférica e HTA. Outros fatores mediados pelo VEGFI, como a disfunção endotelial, a remodelação vascular, a rigidez arterial e a rarefação dos vasos capilares, parecem também ter um contributo importante³²⁻³⁴. Mais recentemente, a endotelina 1 (ET1), um potente vasoconstritor, também tem sido implicada na génese da HTA mediada pelos VEGFI. A sua secreção parece estar aumentada devido à disfunção endotelial, havendo já evidência em estudos clínicos que níveis aumentados de ET1 aparecem em paralelo com subida da pressão arterial (TA) em doentes a fazer terapêutica com VEGFI³⁵.

Praticamente quase 100% dos doentes tratados com VEGFI têm subida da tensão arterial, havendo um subgrupo que desenvolve HTA. O 1.º ciclo de tratamento com VEGFI é a fase em que se verifica o maior aumento da tensão arterial. A HTA induzida pelos VEGFI não é um efeito adverso da terapêutica, mas sim um mecanismo dependente da terapêutica *on-target*. Este facto levou ao conceito de que a HTA poder ser um marcador da eficácia terapêutica dos VEGFI e

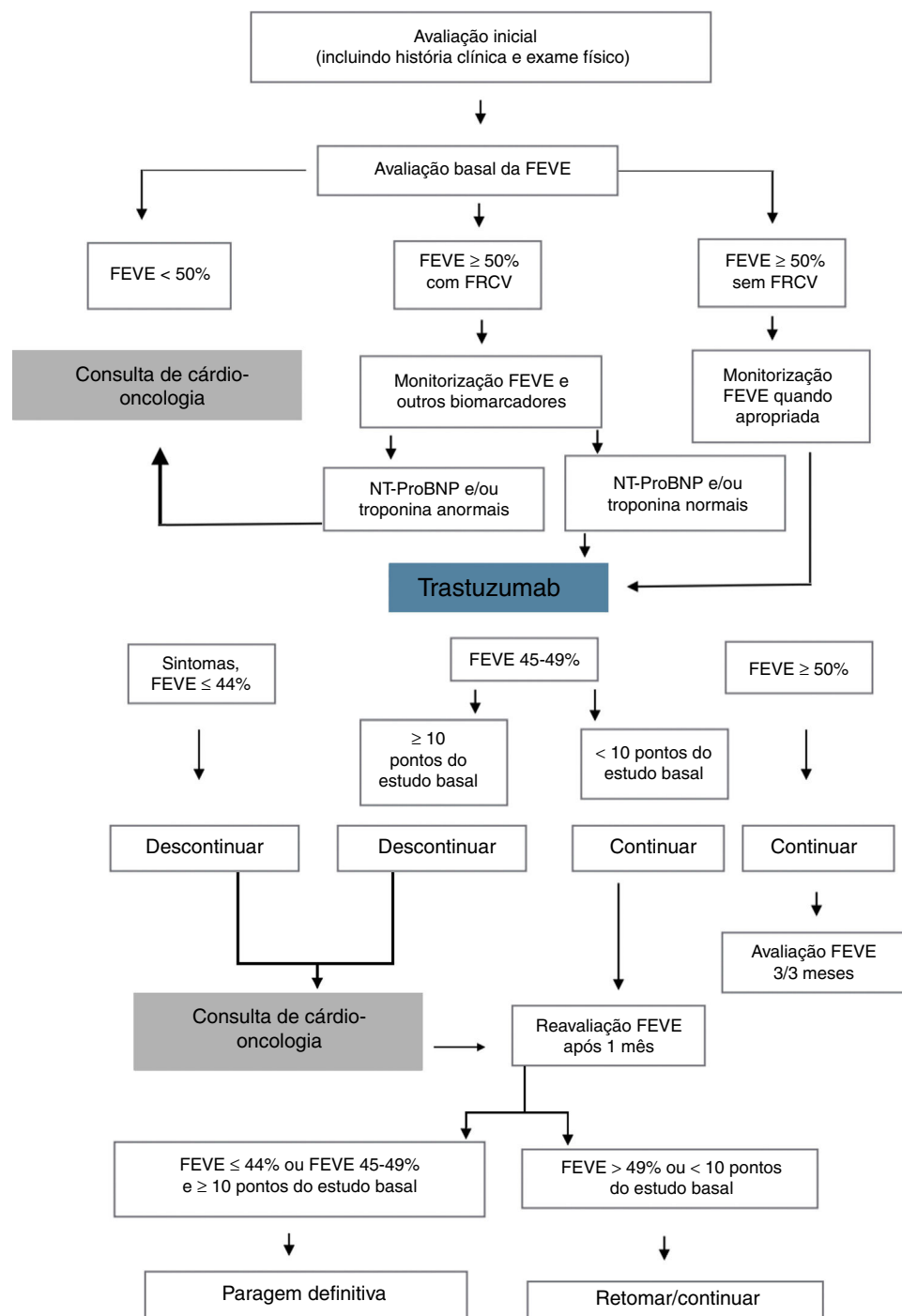


Figura 1 Algoritmo de decisão para monitorização e deteção de cardiotoxicidade tipo I e tipo II antes e durante quimioterapia (adaptado de Rashi et al.⁶⁰). FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda.

uma resposta antiangiogénica positiva, e, como tal, ser um biomarcador de bom prognóstico desta terapêutica³⁰⁻³².

Associado com o aumento da tensão arterial dose-dependente está também um aumento do risco de proteinúria. Há mesmo um subgrupo de doentes que pode desenvolver doença glomerular ou a microangiopatia trombótica glomerular e insuficiência renal aguda, que são reversíveis com a suspensão imediata da terapêutica.

Nos doentes que desenvolvem HTA, pode haver também complicações neurológicas, como, por exemplo, a síndrome

da leucoencefalopatia posterior, que é reversível com a descontinuação da terapêutica.

O aumento da TA induzida pelos VEGFI tem um perfil característico: acontece rapidamente, poucas horas depois do início da terapêutica, sendo TA sistólica mais afetada do que a diastólica. A incidência de HTA está relacionada com a dose e está aumentada com a utilização de múltiplos agentes antiangiogénicos usados em associação.

O objetivo da otimização da terapêutica anti-hipertensiva é permitir que a terapêutica dirigida

Tabela 1 Gravidade da hipertensão arterial (HTA) e comparação das recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC)³⁷ e do *National Cancer Institute (NCI)*³⁸

Grau NCI-CTC v4.0 (2010)	Recomendações	Classificação SEC (2013)	Recomendações
0	Nenhuma	Ótima: < 120/80 mmHg Normal: 120-129/80-84 mmHg	Nenhuma
1 – Aumento assintomático, transitório (< 24H) > 20 mmHg (diastólica) ou > 150/100 mmHg se TA previamente normal	Nenhuma	Normal/alta: 130-139/85-89 mmHg	- Modificação do estilo de vida se FR > 1
2 – Aumento persistente, recorrente > 20 mmHg (diastólica) ou > 150/100 mmHg se TA previamente normal	Iniciar terapêutica anti-hipertensora (monoterapia)	HTA grau 1: 140-159/90-99 mmHg	- Modificação do estilo de vida - Iniciar terapêutica anti-hipertensora se LOA, DM, IRC grau 3 (TA < 140/90 mmHg)
3 – TA > 160/100 mmHg	Terapêutica anti-hipertensora mais intensa	HTA grau 2: 160-179/100/109 mmHg	- Modificação do estilo de vida - Terapêutica anti-hipertensora imediata se FR ≥ 1 (TA < 140/90 mmHg)
4 – HTA maligna, déficit neurológico transitório ou permanente, crise hipertensiva	Intervenção urgente	HTA grau 3: ≥ 180/110	- Modificação do estilo de vida - Terapêutica anti-hipertensora imediata: DCV sintomática, DM com LOA, IRC grau ≥ 4 (TA < 140/90 mmHg)

DM: diabetes *mellitus*; IRC: insuficiência renal crônica; LOA: lesão órgão-alvo; TA: tensão arterial.

com VEGFI seja administrada sem alteração de dose, de forma contínua e segura.

Para tal, é recomendável fazer uma avaliação cardiovascular basal antes de se iniciar estas terapêuticas, incluindo avaliação repetida da TA. É igualmente importante avaliar a função renal e a existência de proteinúria, pois o envolvimento renal pode ser responsável pelo aparecimento de HTA *de novo* ou agravamento de HTA pré-existente. O objetivo não é excluir doentes, mas sim avaliar o risco basal e iniciar monitorização rigorosa. É importante manter ou iniciar terapêutica anti-hipertensora para níveis de TA de 140/90 mmHg. Estes níveis tensionais deverão ser ajustados de acordo com a existência de comorbilidades (130/80 mmHg, se diabetes ou insuficiência renal crônica) (Tabela 1)³³⁻³⁶.

Várias classes de fármacos anti-hipertensores têm sido utilizados para tratar a HTA dos doentes oncológicos. Todos são eficazes, numa base individual, não havendo estudos que demonstrem superioridade de uma classe em relação a outra. Todavia, é importante ter cuidado com os antagonistas do cálcio não-hidropiridínicos (verapamil e diltiazem), que também são inibidores da CYP 3A4. Como o ácido nítrico endotelial é considerado um putativo mediador da angiogénese, agentes que atuem no aumento do ácido nítrico como os nitratos ou o nebilolol têm sido recomendados no tratamento da HTA destes doentes³³.

Uma vez iniciada a terapêutica, é recomendado fazer avaliação regular da TA durante o 1.º ciclo da terapêutica e depois a cada duas a três semanas durante a duração do tratamento, e os doentes devem ser aconselhados a fazer automedicação em casa. A avaliação da TA poderá ser mais frequente, se os doentes estiverem a fazer medicação concomitante com fármacos que aumentem o risco de HTA, como os anti-inflamatórios e a eritropoetina.

No caso de a TA sistólica subir para valores ≥ 200 mmHg ou a diastólica para ≥ 100 mmHg, deve-se reduzir a dose ou suspender o tratamento oncológico. A ideia é manter a dose mais alta possível que o doente consiga tolerar.

O tratamento deve ter em conta a diminuição do risco a curto prazo associado com a HTA (acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca), enquanto deve assegurar a dose terapêutica eficaz do tratamento oncológico antiangiogénico.

Não existem *guidelines* específicas para o tratamento da HTA induzida pelos VEGFI e, assim, a terapêutica deve basear-se nas recomendações existentes da Sociedade Europeia de Cardiologia e do *National Cancer Institute (Figura 2)*^{37,38}.

Radioterapia

A irradiação do coração aumenta o risco de cardiotoxicidade induzida pela radioterapia (RIHD) e está relacionada com a dose cumulativa. Pode ser potenciada pela quimioterapia, nomeadamente pelas antraciclina. A dose cumulativa total é função do número de tratamentos e da dose da radiação. As manifestações da RIHD podem ser agudas; todavia, a maior parte só se manifesta clinicamente vários anos após o tratamento. Os seus efeitos adversos são múltiplos, podendo ocasionar insuficiência cardíaca, doença coronária, pericardites, valvulopatias e alterações do ritmo cardíaco. Além disso, a RIHD pode também ser potenciada pela existência de vários fatores de risco que são comuns às doenças cardíacas e oncológicas, como a obesidade, sedentarismo, diabetes, HTA e o tabagismo.

Está bem documentado o aumento dose-dependente das doenças cardiovasculares após radioterapia torácica,

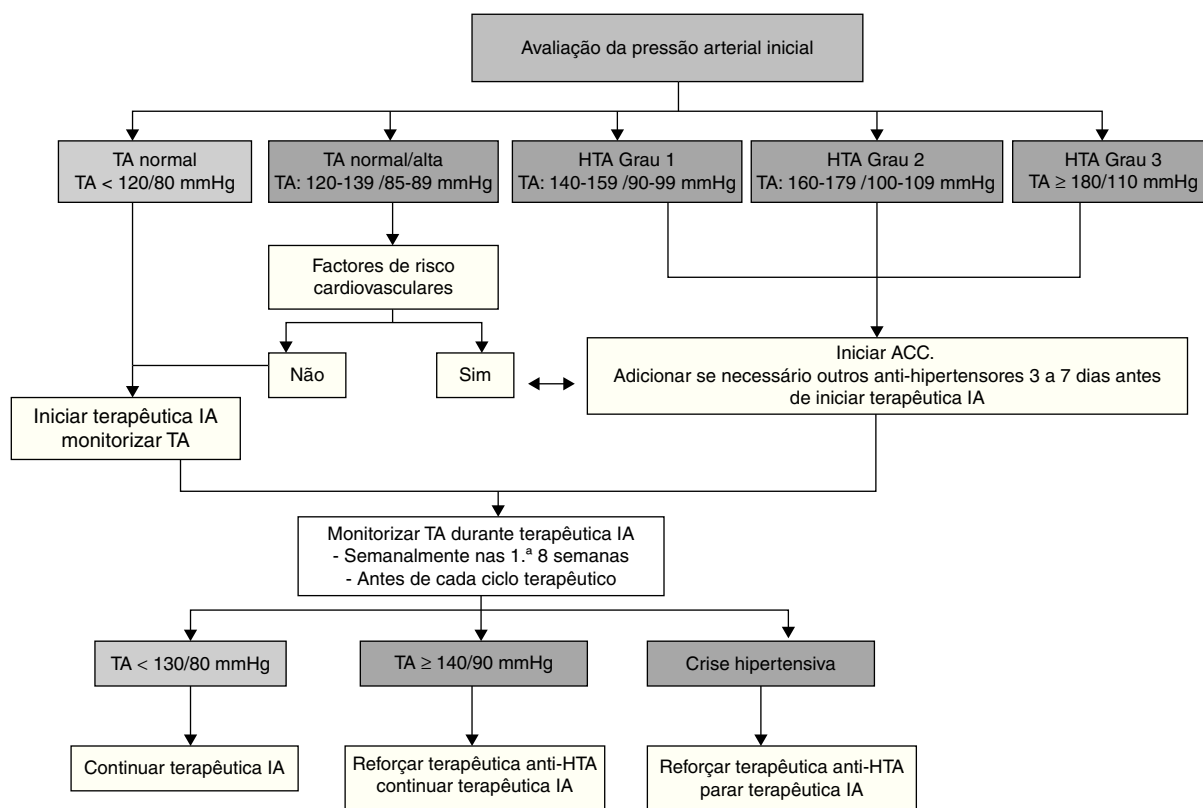


Figura 2 Avaliação inicial e monitorização da pressão arterial durante terapêutica com fármacos antiangiogénicos (adaptado de Ederhy et al.³⁶).

ACC: antagonistas dos canais de cálcio; IA: inibidores da angiogénese.

especialmente nos linfomas e no cancro da mama (sobretudo da esquerda), e as doenças cardiovasculares são a causa não oncológica mais frequente de morte. De facto, comparando o risco-benefício a longo prazo, o efeito positivo da radioterapia pode ser parcialmente anulado pelas complicações cardíacas^{39,40}. No entanto, os dados conhecidos e reportados são em grande parte retrospectivos e num tempo em que ainda eram utilizados os protocolos antigos. Ainda não é conhecida a prevalência de RIHD com a utilização dos novos protocolos da radioterapia, que incluem o planeamento por tomografia tridimensional da área a irradiar, com protecção cardíaca, redução das doses e do tamanho do campo de irradiação. Por exemplo no cancro da mama, o planeamento por tomografia é feito de forma a não incluir o coração no campo de intervenção; também a exclusão da cadeia linfática mamária interna do campo permite reduzir as doses cardíacas. Outro fator potencial é o fracionamento das doses de radiação, havendo alguns estudos que demonstraram que, com maior fracionamento da dose total, havia menor incidência de pericardite aguda e necrose do miocárdio.

Com estes novos protocolos espera-se diminuir a incidência de RIHD, embora ainda não haja dados de seguimento a longo prazo.

A radiação ionizante pode lesar praticamente todas as estruturas cardíacas. As alterações no sistema vascular ocorrem a nível micro e macrovascular. A nível microvascular, traduzem-se em perda de células endoteliais com subsequente resposta inflamatória, lesão vascular e isquemia.

O aparecimento de fibrose parece estar relacionado com o processo de reparação celular e não com o efeito ionizante direto. As alterações macrovasculares incluem a arteriosclerose acelerada e a obstrução das artérias coronárias, ocasionando síndromes coronárias agudas em idades mais jovens.

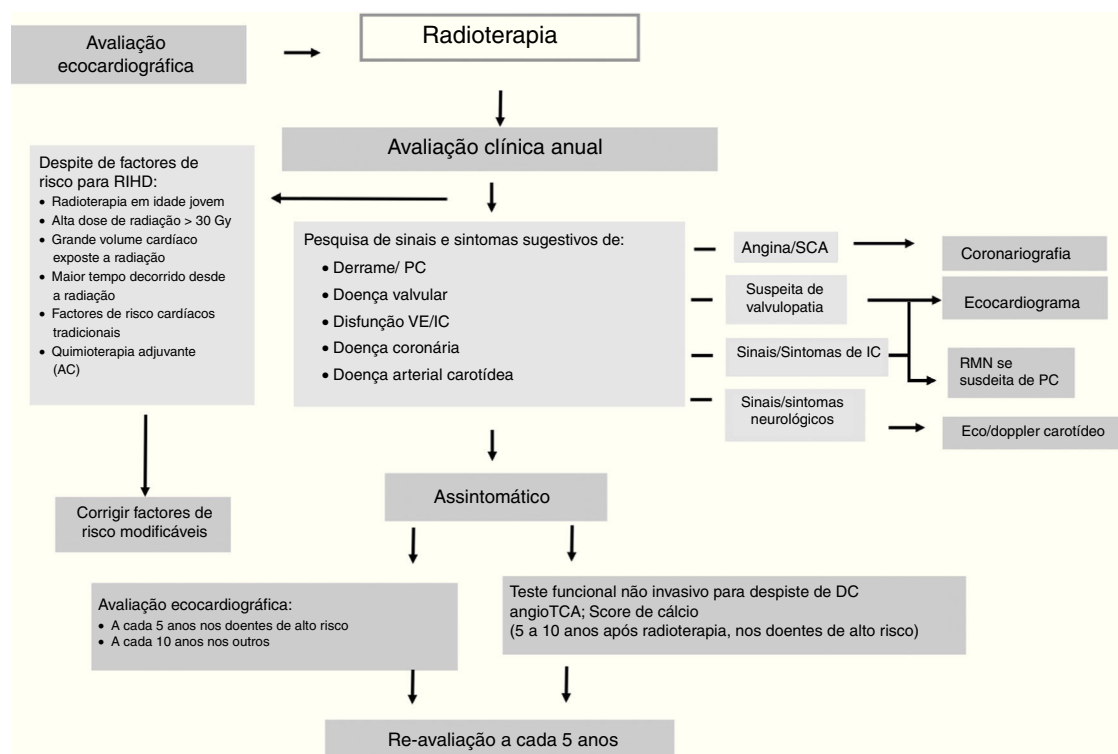
A fibrose difusa após radioterapia, que se pode identificar histologicamente tanto no miocárdio como no pericárdio, pode ocasionar miocardite restritiva e pericardite constritiva⁴¹⁻⁴⁴.

Não existem *guidelines* para a monitorização cardíaca destes doentes. Para minimizar os riscos de RIHD, os doentes de alto risco para eventos cardíacos devem ser identificados antes de iniciar a radioterapia e, quando apropriado, fazerem avaliação da função cardíaca, que deverá depois ser repetida ao longo do período de sobrevivência.

Os doentes que já foram submetidos a radioterapia torácica é recomendável que façam reavaliação da função cardíaca a cada dez anos. Este intervalo de tempo pode ser reduzido para cinco anos nos doentes considerados de alto risco para RIHD (Figura 3)^{45,46}.

Programa de cárdio-oncologia

Um programa de cárdio-oncologia deverá estar assente em três pilares: 1 – componente clínica – consulta de cárdio-oncologia; 2 – componente formativa; 3 – componente de investigação.



RIHD: Cardiotoxicidade induzida pela radioterapia; AC: antraciclina; PC: pericardite constrictiva; DC: doença coronária; IC: insuficiência cardíaca. Definição de doentes de alto risco: irradiação torácica anterior ou à esquerda na presença de ≥ 1 para RIHD

Figura 3 Algoritmo para avaliação após radioterapia torácica (adaptado de Lancellotti et al.⁴⁶).

AC: antraciclina; DC: doença coronária; IC: insuficiência cardíaca; PC: pericardite constrictiva; RIHD: cardiotoxicidade induzida pela radioterapia;

Consulta de cárdio-oncologia

Objetivos

- Providenciar cuidados especializados cardiológicos a doentes com cancro e antecedentes de doença cardiovascular, ou que desenvolveram complicações cardíacas durante as terapêuticas oncológicas.
 - Otimizar os cuidados cardíacos em doentes oncológicos sob terapêutica potencialmente cardiotóxica.
 - Melhorar o conhecimento das complicações cardíacas dos tratamentos oncológicos.
 - Agilizar a deteção precoce de cardiotoxicidade (com biomarcadores clínicos, laboratoriais e imagiológicos, tendo a ecocardiografia um papel primordial) e estabelecer estratégias de intervenção para otimizar os cuidados cardiológicos.
 - Otimizar o prognóstico dos doentes através duma abordagem multidisciplinar e integrativa de vários profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, técnicos).

Nesta consulta, os protocolos de monitorização da cardiotoxicidade devem incluir as três etapas intervencionais (Tabela 2): avaliação dos doentes antes do início da terapêutica oncológica, nomeadamente nos doentes com fatores de risco cardiovasculares; avaliação durante a terapêutica, no sentido de detetar e tratar precocemente as complicações cardiovasculares; e monitorização após o tratamento, como

Tabela 2 Etapas intervencionais na vigilância de eventos cardíacos durante a terapêutica oncológica

Etapa pré-intervencional

Avaliação de risco
Identificação e controlo de fatores de risco cardiovasculares
Personalizar terapêutica oncológica, minimizando os riscos cardiovasculares

Etapa intervencional

Deteção precoce de cardiotoxicidade
Identificação e controlo de fatores de risco cardiovasculares

Etapa pós-intervencional

Monitorização de sintomas e avaliação programada cardiovascular
Controlo de fatores de risco cardiovasculares

se ilustra nas Tabelas 3 e 4. A utilização destes scores de risco permite selecionar de forma mais rigorosa quais os doentes que devem ser referenciados à consulta de cárdio-oncologia (Tabela 5).

Para a monitorização e deteção precoce da cardiotoxicidade, é igualmente importante desenvolver algoritmos apropriados, fáceis de utilizar e implementar na prática clínica, como alguns dos já descritos⁴³⁻⁴⁹.

Tabela 3 Avaliação do *score* de risco de cardiotoxicidade, de acordo com os fármacos oncológicos utilizados e os fatores de risco dos doentes

Risco relacionado com fármaco	Fatores de risco relacionados com o doente
Alto (<i>score</i> 4) Antraciclinas; ciclofosfamida; herceptin	- Idade: < 15 ou > 65 anos - Género: feminino
Intermédio (<i>score</i> 2) Docetaxel; pertuzumab; sunitinib; sorafenib	- Comorbilidades: HTA; diabetes <i>mellitus</i>
Baixo (<i>score</i> 1) Bevacizumab; desatinib; imatinib; lapatinib	- Antecedentes de miocardiopatia; insuficiência cardíaca; doença coronária; doença arterial periférica
Raro (<i>score</i> 0) Etoposido; rituxumab; talidomida	- Quimioterapia prévia

Score de risco: risco relacionado com o doente + n.º de fatores de risco do doente (> 6 – risco muito alto; 5-6 – alto risco; 3-4 – risco intermédio; 1-2 – risco baixo; 0 – risco muito baixo).

Finalmente, deve ser feito controlo contínuo de qualidade, podendo ser utilizado o método planear/desenvolver/conferir/atuar (PDCA).

Estes indicadores irão permitir analisar a qualidade técnica e científica (decisões terapêuticas; avaliação dos *outcomes*); o perfil de segurança e grau de satisfação dos doentes (através de questionários de satisfação; recomendações para combater fatores de risco; ensino ao

Tabela 5 Critérios para referência para consulta de rádio-oncologia

Referência para consulta de rádio-oncologia
<i>Doentes estratificados como risco alto e intermédio para otimização da terapêutica: (IECA; BB; estatinas)</i> Tratamento prévio com doxorubicina ≥ 300 mg/m ² e/ou radioterapia do mediastino ≥ 30 Gy Doença cardíaca estrutural, insuficiência cardíaca, doença coronária ou arritmias HTA não controlada, dislipidemia ou diabetes <i>mellitus</i>
<i>Alterações no ECG ou no ecocardiograma basal ou no seguimento:</i> Descida da FEVE > 10% com FEVE basal $\geq 55\%$ SLG anormal (> -19%) ou descida > 15% Troponina positiva Dor retroesternal, dispneia, síncope, arritmias HTA refratária à terapêutica

BB: beta-bloqueante; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; SLG: *strain* longitudinal global.

doente); e fazer registos, protocolos de estudo, planos de formação pré e pós-graduada⁵⁵.

Componente formativa

Esta nova área do conhecimento médico deve também incluir, como preconiza a Sociedade Europeia da Cardiologia,

Tabela 4 Recomendações para a vigilância de cardiotoxicidade durante a etapa intervencional

Risco de cardiotoxicidade	Doentes	Monitorização
Alto risco	Doença cardíaca estrutural ou FEVE muito diminuída	- Seguimento em consulta de rádio-oncologia - Só excecionalmente fazem terapêutica com potencial cardiotóxico
Risco intermédio	Fatores de risco cardiovasculares com FEVE > 40%	Avaliação basal: - ECG; análises sanguíneas (creatinina; HbA1c; lípidos) - Troponina; NT-ProBNP - Ecocardiograma (FEVE; <i>strain</i>) Avaliação durante tratamento: - Troponina em cada ciclo - Ecocardiograma (FEVE; <i>strain</i>) - Ponderar iniciar terapêutica cardiovascular (beta-bloqueante; IECA; estatinas) Avaliação a longo prazo: - ECG + ecocardiograma (+ <i>strain</i>) + troponina + NT-ProBNP no final do tratamento, após seis e 12 meses e depois cada 3-4 anos
Baixo risco	Assintomático; sem fatores de risco cardiovasculares e sem doença cardíaca estrutural	Avaliação basal: - ECG; análises sanguíneas (creatinina; HbA1c; lípidos) - Troponina; NT-ProBNP - Ecocardiograma (FEVE; <i>strain</i>) Avaliação de seguimento: - ECG + ecocardiograma (FEVE; <i>strain</i>) no final do tratamento

Adaptado de Fernandez et al.⁵⁰

uma componente formativa quer no ensino pré-graduado quer no ensino pós-graduado.

Seria de todo o interesse haver no internato de ambas as especialidades um período de formação dedicado à cardi-oncologia (nível básico ou mais avançado, de acordo com as opções individuais)⁵⁰⁻⁵⁸.

Componente de investigação

Finalmente, é também desejável a implementação de projetos de investigação clínicos e translacionais, que permitam a identificação precoce de cardiotoxicidade, assim como a suscetibilidade individual para desenvolver cardiotoxicidade.

A cardiotoxicidade é cada vez mais causa de preocupação nos ensaios clínicos e pré-clínicos com novos fármacos. Estes efeitos adversos não raramente são causa de suspensão da terapêutica oncológica. Como tal, existe necessidade crescente de prever, com maior precisão, o risco de cardiotoxicidade induzida por estes novos fármacos em estádios precoces da sua investigação⁵⁹⁻⁶¹.

Conclusão

As taxas de sobrevivência dos doentes com cancro têm vindo a aumentar graças às novas terapêuticas oncológicas. Todavia, esta enorme conquista pode ser ensombrada pelos efeitos deletérios destas terapêuticas no sistema cardiovascular. Esta cardiotoxicidade pode manifestar-se de forma aguda ou, mais tardiamente, meses ou anos após terminar a terapêutica. Podem ainda exacerbar ou até desmascarar problemas cardíacos pré-existentes.

O aparecimento de doença cardiovascular durante a terapêutica oncológica pode levar a alteração do esquema terapêutico (alteração de dose, duração de ciclos, interrupção transitória ou definitiva da terapêutica) e, portanto, impedir a sua total eficácia.

A nova disciplina de cardi-oncologia surgiu em resposta à necessidade de detetar precocemente envolvimento cardiovascular e otimizar o tratamento cardiológico dos doentes com cancro, quer durante a terapêutica oncológica, quer a longo prazo nos sobreviventes. A importância da abordagem multidisciplinar tem vindo a ser reconhecida por várias sociedades e organizações europeias e americanas, e deve tornar-se *standard* no seguimento destes doentes. Esta colaboração estreita entre especialidades servirá também para estabelecer recomendações clínicas, protocolos de investigação clínica e translacional que permitam responder a questões como prever, prevenir e tratar a cardiotoxicidade.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Causas de morte 2013 [acessado 22 Nov 2015]. Edição 2015. Editor: Instituto Nacional de Estatística, I.P. www.ine.pt.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277-300.
3. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:220-41.
4. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;16(53):2231-47.
5. Curigliano G, Mayer EL, Burnstein HJ, et al. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:94-104.
6. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23:7820-6.
7. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005;23:2900-2.
8. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* 2007;370:2011-9.
9. Gressett SM, Shah SR. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother.* 2009;43:490-501.
10. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:1927-95.
11. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2263-70.
12. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18:1639-42.
13. MD Anderson Cancer Center. Cancer and the heart programs. [accedido 16 Nov 2015]. Disponível em: www.cancerandtheheart.org
14. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97:2869-79.
15. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, et al. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol.* 2008;26:3777-84.
16. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23:2629-36.
17. Witteles RM, Telli M. Underestimating cardiac toxicity in cancer trials: lessons learned? *J Clin Oncol.* 2012;30:1916-8.
18. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-84.
19. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:29-36.
20. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol.* 2007;25:3525-33.
21. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med.* 2002;8:459-65.
22. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109:2749-54.
23. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28:3910-6.

24. Fiuza M, Magalhaes A. Trastuzumab and Cardiotoxicity. In: Fiuza M, editor. *Cardiotoxicity of Oncologic Treatments*. 2012.
25. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240–327.
27. Hare JL, Brown JK, Leano R, et al. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J*. 2009;158:294–301.
28. Peng X, Pentassuglia L, Sawyer DB. Emerging anticancer therapeutic targets and the cardiovascular system: is there cause for concern? *Circ Res*. 2010;106:1022–34.
29. Levy BI. Blood pressure as a potential biomarker of the efficacy angiogenesis inhibitor. *Ann Oncol*. 2009;20:200–3.
30. Mourad J-J, des Guetz G, Debbabi H, et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*. 2008;19:927–34.
31. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:596–604.
32. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation*. 2011;124:1687–91.
33. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao CA, et al. Nebivolol, but not metoprolol, lowers blood pressure in nitric oxide-sensitive human hypertension. *Hypertension*. 2014;64:1241–7.
34. Jesus-Gonzalez N, Robinson E, Moslehi J, et al. Management of antiangiogenic therapy-induced hypertension. *Hypertension*. 2012;60:607–15.
35. Bohm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res*. 2007;76:8–18.
36. Ederhy S, Izzedine H, Massard C, et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;80:369–79.
37. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
39. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, et al. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol*. 2015;5:39.
40. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:656–65.
41. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–98.
42. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:380–6.
43. Weintraub NL, Jones WK, Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:12:1237–9.
44. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:317659.
45. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2319–28.
46. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:721–40.
47. Daher IN, Daigle TR, Bhatia N, et al. The prevention of cardiovascular disease in cancer survivors. *Tex Heart Inst J*. 2012;39:190–8.
48. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multi-modality 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;27:911–39.
49. Curigliani G, Cardinale D, Suter T, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 suppl 7, vii55-vii66.
50. Fernandez TL, Rodriguez SOR, Lopez SV, et al. *Cardio-oncology*. CTO. 2015.
51. Chavez-MacGregor M, Niu J, Zhang N, et al. Cardiac monitoring during adjuvant trastuzumab-based chemotherapy among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:2176–83.
52. Witteles RM, Bosch X. Myocardial protection during cardiotoxic chemotherapy. *Circulation*. 2015;132:1835–45.
53. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1–10.
54. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1287–306.
55. Nancarrow S, Booth A, Ariss S, et al. Ten principles of good interdisciplinary team work. *Hum Resour Health*. 2013;11:19.
56. Yeh ET. Onco-cardiology: the time has come. *Tex Heart Inst J*. 2011;38:246–7.
57. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc*. 2016;9:81–3.
58. Gillebert TC, Brooks N, Fontes-Carvalho R, et al. ESC core curriculum for the general cardiologist (2013). *Eur Heart J*. 2013;34:2381–411.
59. Halperin JL, Williams ES, Fuster V, et al. ACC 2015 core cardiovascular training statement 4 (COCATS 4) (Revision of COCATS 3). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1721–3.
60. Rashi E, DePonti F. Cardiovascular toxicity of anticancer-targeted therapy: emerging issues in the era of cardio-oncology. *Intern Emerg Med*. 2012;7:113–31.
61. Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:267–74.