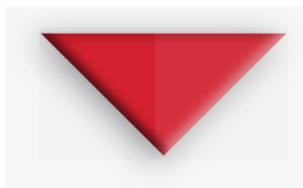


**Versão
2016**

**VERSÃO
PORTUGUESA**

RECOMENDAÇÕES DE BOLSO DA ESC

Comissão para as Recomendações Práticas
Para melhorar a qualidade da prática clínica e o tratamento dos doentes na Europa



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

CARDIO-ONCOLOGIA

**TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS
E TOXICIDADE CARDIOVASCULAR**

Para mais informações

www.escardio.org/guidelines



Distribuição no âmbito de Colaboração
para a formação científica continuada



Sociedade Portuguesa de
CARDIOLOGIA

biénio 2015-2017
www.spc.pt

Patrocínio de:



Tradução: Isabel Moreira Ribeiro
Revisão: Manuela Fiuza, Graça Castro
Coordenação: Graça Castro

Os Patrocinadores não estiveram envolvidos
no conteúdo científico do documento

Recomendações de Bolso da ESC

Artigo de Opinião de 2016 da ESC para os Tratamentos Oncológicos e Toxicidade Cardiovascular*

Grupo de Trabalho para o Desenvolvimento de um Artigo de Opinião sobre os Tratamentos Oncológicos e Toxicidade Cardiovascular

Desenvolvido sob os auspícios da Comissão para as Recomendações Práticas da *European Society of Cardiology (ESC)*

Presidente

José Luis Zamorano

Head of Cardiology
University Hospital Ramon Y Cajal
Carretera De Colmenar Km 9,100
28034 Madrid, Espanha
Tel: +34 91 336 85 15
Email: plancellotti@chu.ulg.ac.be

Vice-Presidente

Patrizio Lancellotti

University of Liège Hospital, GICA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Bélgica and Gruppo Villa Maria Care and Research Anthea Hospital, Bari, Itália
Tel: + 32 4 366 7194 – Fax: + 32 4 366 7195
Email: zamorano@secardiologia.es

Membros do Grupo de Trabalho:

Victor Aboyans (França)
Riccardo Asteggiano (Itália)
Maurizio Galderisi (Itália)
Gilbert Habib (França)
Daniel J. Lenihan (EUA)
Gregory Y. H. Lip (RU)
Alexander Lyon (RU)

Teresa López Fernández (Espanha)
Dania Mohty (França)
Massimo F. Piepoli (Itália)
Daniel Rodríguez Muñoz (Espanha)
Thomas Suter (Suíça)
Juan Tamargo (Espanha)
Adam Torbicki (Polónia)

Membros da ESC:

Veronica Dean, Catherine Després, Laetitia Flouret, Maike Binet – Sophia Antipolis, França

*Adaptado do Artigo de Opinião da ESC, publicado em 2016, sobre os Tratamentos Oncológicos e Toxicidade Cardiovascular sob os auspícios da Comissão para as Recomendações Práticas (Eur Heart Journal 2016 – doi:10.1093/eurheartj/ehw211).

Índice

Abreviaturas e acrónimos	Pág. 3
1 Introdução.....	Pág. 4
2 Complicações cardiovasculares da terapêutica oncológica:	
fisiopatologia e tratamento	Pág. 4
2.1 Disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca	Pág. 4
2.2 Doença coronária	Pág. 16
2.3 Doença valvular	Pág. 18
2.4 Arritmias	Pág. 19
2.5 Hipertensão arterial sistémica	Pág. 25
2.6 Doença tromboembólica	Pág. 26
2.7 Doença vascular periférica e acidente vascular cerebral	Pág. 28
2.8 Hipertensão pulmonar	Pág. 29
2.9 Outras complicações cardiovasculares do tratamento oncológico	Pág. 30
2.10 Complicações cardiovasculares do tratamento oncológico em populações especiais	Pág. 31
3 Estratégias para a prevenção e atenuação das complicações cardiovasculares da terapêutica oncológica	Pág. 32
3.1 Opções de tratamento para prevenir ou recuperar da disfunção miocárdica induzida pela terapêutica oncológica	Pág. 32
3.2 Prevenção de eventos tromboembólicos	Pág. 35
3.3 Estratégias para a atenuação de complicações relacionadas com a utilização de agentes específicos	Pág. 35
4 Programas de vigilância a longo prazo para os sobreviventes de cancro	Pág. 38
4.1 Disfunção miocárdica	Pág. 38
4.2 Doença vascular	Pág. 38
4.3 Doença valvular	Pág. 38
5 Perspetivas futuras e áreas de investigação	Pág. 39

Abreviaturas e acrónimos

2-D = bidimensional

3-D = tridimensional

5-FU = 5-fluorouracilo

ARA = antagonista do recetor da angiotensina II

ASE = *American Society of Echocardiography*

AVK = antagonista da vitamina K

BNP = peptídeo natriurético auricular tipo B

CABG = cirurgia de revascularização do miocárdio

CHA₂DS₂-VAS_c = Insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção ventricular esquerda, Hipertensão, Idade ≥ 75 (2 pontos), Diabetes, Acidente vascular cerebral (2 pontos) – Doença vascular, Idade 65 – 74, Género (mulheres).

DAP = doença arterial periférica

DC = doença coronária

DCRTC = Disfunção Cardíaca Relacionada com a Terapêutica Oncológica

DCV = doença cardiovascular

DVC = doença valvular cardíaca

EACVI = *European Association of Cardiovascular Imaging*

ECA = enzima de conversão da angiotensina

ECG = eletrocardiograma/eletrocardiográfico

ESC = *European Society of Cardiology*

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda

HAP = hipertensão arterial pulmonar

HAS-BLED = Hipertensão, Alteração da função renal/hepática (1 ponto cada), Acidente vascular cerebral, História ou predisposição para hemorragia, INR (*international normalized ratio*) lábil Idosos (> 65 anos), Fármacos/álcool concomitantes (1 ponto cada)

HBPM = heparina de baixo peso molecular

HDAC = histona deacetilase

HER2 = recetor do fator 2 do crescimento da epiderme humana

IC = insuficiência cardíaca

ICP = intervenção coronária percutânea

IL-2 = interleucina 2

ND = não disponível

NOAC = anticoagulante oral não dependente da vitamina K

NT-proBNP = terminal-N do peptídeo natriurético auricular do tipo B

NYHA = *New York Heart Association*

RCT = ensaio controlado aleatorizado

Registo COT = registo da *Cardiac Oncology Toxicity*

RMC = ressonância magnética cardíaca

SLG = *strain* longitudinal global

T-DMI = trastuzumab-emtansina

TEV = tromboembolismo venoso

TKI = inibidor da tirosina quinase

VE = ventrículo esquerdo/ventricular esquerda

VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular

WHO = *World Heart Organization*

1. Introdução

Os progressos no tratamento do cancro têm levado a uma maior taxa de sobrevivência, contudo, devido aos efeitos adversos diretos na função cardiovascular, têm contribuído para o aumento da morbilidade e mortalidade. Este documento faz a revisão dos diferentes passos na monitorização cardiovascular e nas tomadas de decisão antes, durante e após o tratamento do cancro com efeitos adversos cardiovasculares potenciais.

2. Complicações cardiovasculares da terapêutica oncológica: fisiopatologia e tratamento

2.1 Disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca

2.1.1 Fisiopatologia e apresentação clínica

A disfunção ventricular esquerda (VE) e a IC são relativamente frequentes e constituem efeitos adversos sérios do tratamento do cancro. A previsão da incidência da disfunção VE é desafiante porque os doentes oncológicos são tratados com múltiplos fármacos potencialmente cardiotoxicos e por vezes com radioterapia torácica. A **Tabela 1** fornece uma visão geral da incidência da disfunção VE com os diferentes fármacos quimioterápicos.

Tabela 1 Incidência de disfunção ventricular esquerda associada a fármacos quimioterápicos	
Agentes quimioterápicos	Incidência (%)
Antraciclina (dependente da dose)	
Doxorrubicina (Adriamicina) 400 mg/m ² 550 mg/m ² 700 mg/m ²	3 - 5 7 - 26 18 - 48
Idarrubicina (> 90 mg/m ²)	5 - 18
Epirubicina (> 900 mg/m ²)	0,9 - 11,4
Mitoxantrone > 120 mg/m ²	2,6
Antraciclina lipossomais (> 900 mg/m ²)	2
Agentes alquilantes	
Ciclofosfamida	7 - 28
Ifosfamida < 10 g/m ² 12,5 - 16 g/m ²	0,5 17

Tabela 1 Incidência da disfunção ventricular esquerda associada a fármacos quimioterápicos (continuação)

Agentes quimioterápicos	Incidência (%)
Antimetabólitos	
Clofarabina	27
Agentes antimicrotúbulos	
Docetaxel	2,3 - 13
Paclitaxel	< 1
Anticorpos monoclonais	
Trastuzumab	1,7 - 20,1 ^a
Bevacizumab	1,6 - 4 ^b
Pertuzumab	0,7 - 1,2
Pequenas moléculas dos inibidores da tirosina quinase	
Sunitinib	2,7 - 19
Pazopanib	7 - 11
Sorafenib	4 - 8
Dasatinib	2 - 4
Mesilato de imatinib	0,2 - 2,7
Lapatinib	0,2 - 1,5
Nilotinib	1
Inibidores da proteassoma	
Carfilzomib	11 - 25
Bortezomib	2 - 5
Diversos	
Everolimus	< 1
Temsirolimus	< 1

ITQ = inibidor da tirosina quinase; VE = ventricular esquerda.

^aQuando utilizado em combinação com as antraciclina e com a ciclofosfamida.

^bNos doentes tratados em simultâneo com antraciclina.

2.1.1.1 Antraciclinas

Há uma variabilidade considerável entre os doentes, relativamente à sua suscetibilidade às antraciclinas. A cardiotoxicidade relacionada com o tratamento, pode ocorrer tanto no início como depois da primeira dose. Se a disfunção cardíaca associada à antraciclina for detetada precocemente e tratada com os fármacos para a insuficiência cardíaca, os doentes têm uma boa recuperação funcional. Por outro lado, se a situação for detetada demasiado tarde após o início dos sintomas de disfunção cardíaca, será mais difícil tratar a IC. Os fatores de risco da cardiotoxicidade relacionada com as antraciclinas são referidos na **Tabela 2**.

Tabela 2 Fatores associados ao risco de cardiotoxicidade na sequência da terapêutica com antraciclinas^a

Fatores de risco

- Dose cumulativa
- Sexo feminino
- Idade
 - > 65 anos
 - População pediátrica (< 18 anos)
- Insuficiência renal
- Radioterapia concomitante ou precoce envolvendo o coração
- Quimioterapia concomitante
 - agentes alquilantes ou antimicrotúbulos
 - imunoterapias e terapêuticas alvo
- Situações pré-existentes
 - Doenças cardíacas associadas a um aumento do stress da parede
 - Hipertensão arterial
 - Fatores genéticos

^aAntraciclinas (daunorribicina, doxorribicina, epirrubicina, idarrubicina) ou antracenediona (mitoxantrone).

2.1.1.2 Outras quimioterapias convencionais

A ciclosfosfamida, a cisplatina, a ifosfamida e os taxanos podem induzir disfunção miocárdica e IC. A contribuição de agentes individuais em esquemas multi-fármacos é frequentemente difícil de avaliar. A cardiotoxicidade da ciclofosfamida é relativamente rara e é principalmente detetada após dias de administração farmacológica nos doentes que recebem doses elevadas (> 140 mg/kg).

2.1.1.3 Imunoterapias e terapêuticas alvo

A inibição da sinalização do HER2 quer por anticorpos (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansina [T-DMI] quer por TKIs (lapatinib) melhora os resultados dos doentes com cancro HER-2 positivo. O risco de cardiotoxicidade aumenta nos doentes com situações cardíacas pré-existentes ou com administração prévia de antraciclina (Tabela 3). Geralmente a cardiotoxicidade não está relacionada com a dose cumulativa, sendo a disfunção VE e a IC habitualmente reversíveis com a interrupção do tratamento e/ou com as terapêuticas para a IC.

Tabela 3 Fatores associados ao risco de cardiotoxicidade na sequência dos compostos anti-HER2 e dos inibidores do VEGF

Agente	Fatores de risco
Compostos do anti HER2	
<ul style="list-style-type: none">- Anticorpos<ul style="list-style-type: none">- Trastuzumab- Pertuzumab- T-DMI- Inibidor da tirosina quinase<ul style="list-style-type: none">- Lapatinib	<ul style="list-style-type: none">• Tratamento prévio ou concomitante com antraciclina (<i>intervalo curto entre a antraciclina e o tratamento anti-HER2</i>)• Idade (> 65 anos)• IMC elevado > 30 kg/m²• Disfunção VE prévia• Hipertensão arterial• Radioterapia prévia
Inibidores do VEGF	
<ul style="list-style-type: none">- Anticorpos<ul style="list-style-type: none">- Bevacizumab- Ramucirumab	<ul style="list-style-type: none">• IC pré-existente, DC significativa ou DVC do lado esquerdo (p. ex. regurgitação mitral) cardiopatia isquémica crónica• Antraciclina prévia
<ul style="list-style-type: none">- Inibidores da tirosina quinase<ul style="list-style-type: none">- Sunitinib- Pazopanib- Axitinib- Neratinib- Afatinib- Soratinib- Dasatinib	<ul style="list-style-type: none">• Hipertensão arterial• Doença cardíaca pré-existente

DC = doença coronária; EM = enfarte do miocárdio; HER2 = recetor do fator 2 do crescimento da epiderme humana; IC = insuficiência cardíaca; IMC = índice de massa corporal; VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular.

2.1.1.4 Inibição da via de sinalização do fator de crescimento do endotélio vascular

Alguns dos inibidores do VEGF podem causar efeitos cardíacos adversos reversíveis ou irreversíveis, particularmente quando utilizados com ou após quimioterapias convencionais. O risco de TKIs relativamente específicos (axitinib) foi semelhante ao dos TKIs relativamente não específicos (sunitinib, sorafenib, vandetanib e pazopanib). Os inibidores do VEGF causam hipertensão grave, afetando potencialmente a função cardíaca. A disfunção ventricular é reversível numa alta percentagem de casos, com terapêutica atempada da IC.

2.1.1.5 Inibição da BCR-ABL quinase

Relatórios preliminares demonstraram uma associação entre eventos cardiovasculares e tratamento com imatinib, nilotinib e ponatinib.

2.1.1.6 Inibidores da proteassoma

O bortezomib e o carfilzomib são dois fármacos clinicamente disponíveis, potenciais causadores de disfunção cardíaca. A incidência de IC após tratamento com bortezomib é relativamente baixa (até 4%) comparada com o carfilzomib (até 25%), embora possa por vezes ser agravada pela administração concomitante de esteroides.

2.1.1.7 Radioterapia

A incidência real da cardiotoxicidade induzida pela radiação é difícil de avaliar por diversas razões. Estas incluem um longo período de tempo entre a exposição e a expressão clínica da doença; a administração de quimioterapia cardiotoxica concomitante; aperfeiçoamentos constantes nas técnicas de radiação aplicadas; alterações na população tratada e a falta de reconhecimento da doença cardíaca como sequela de radioterapia prévia, apesar da chamada de atenção crescente por parte dos cardiologistas sobre os seus efeitos adversos a longo prazo. A disfunção sistólica e a IC podem ocorrer quando a radioterapia é combinada com as antraciclinas e pode também ser agravada por DVC e por DC induzidas por radiação concomitante, podendo evoluir no decorrer dos anos.

2.1.2 Diagnóstico e tratamento

2.1.2.1 Rastreo, estratificação de risco e estratégias precoces de deteção

O primeiro passo na identificação de doentes de alto risco de cardiotoxicidade consiste numa avaliação cuidadosa basal dos fatores de risco cardiovascular (Tabela 4). No entanto, é necessário julgamento clínico para avaliar o risco a um nível individual, devido à falta de scores de risco validados prospetivamente. A avaliação do risco basal é muitas vezes efetuada pela equipa de oncologia, mas a referênciação

para um especialista em cardio-oncologia é altamente recomendada nos doentes de alto risco. As estratégias para o rastreio e deteção da cardiotoxicidade incluem imagiologia e biomarcadores cardíacos (consultar Tabela 6). A escolha das modalidades depende da experiência e da disponibilidade locais e devem ser considerados diversos princípios fundamentais importantes:

- Devem ser sempre usadas as mesmas modalidades de imagem e testes de biomarcadores na monitorização contínua ao longo do tratamento. A alternância entre modalidades ou testes é fortemente desencorajada.
- As modalidades e os testes com melhor reprodutibilidade são os preferíveis.
- As modalidades imagiológicas que proporcionam informação clínica relevante adicional são as preferíveis (p. ex. função ventricular direita, pressões pulmonares, função valvular, avaliação pericárdica).
- A imagiologia de alta qualidade sem radiações é a preferível, se disponível.

O momento apropriado e a frequência da imagiologia e/ou da análise do biomarcador dependerão do tratamento específico de cancro, da dose cumulativa total de quimioterapia cardiotoxica, do protocolo, da duração e do risco cardiovascular basal do doente.

Tabela 4 Fatores de risco basais para a cardiotoxicidade

<i>Doença miocárdica atual</i>	<i>Fatores de risco demográficos e outros fatores de risco CV</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca (com fração de ejeção preservada ou reduzida) • Disfunção VE assintomática (FEVE < 50% ou peptídeo natriurético elevado^a) • Evidência de DC (enfarte do miocárdio prévio, angina, ICP ou CABG, isquemia do miocárdio) • DVC moderada e grave com HVE ou insuficiência VE • Doença cardíaca hipertensiva com hipertrofia VE • Miocardiopatia hipertrófica • Miocardiopatia dilatada • Miocardiopatia restritiva • Sarcoidose cardíaca com envolvimento miocárdico • Arritmias cardíacas significativas (p. ex. taquiarritmias ventriculares) 	<ul style="list-style-type: none"> • Idade (população pediátrica < 18 anos; > 50 anos para o trastuzumab; > 65 anos para as antraciclina) • História familiar de doença CV precoce (< 50 anos) • Hipertensão arterial • Diabetes mellitus • Hipercolesterolemia

Tabela 4 Fatores de risco basais para a cardiotoxicidade (continuação)

<i>Tratamento oncológico prévio cardiotóxico</i>	<i>Fatores de risco relacionados com o estilo de vida</i>
<ul style="list-style-type: none">• Administração prévia de antraciclina• Radioterapia prévia torácica ou mediastínica	<ul style="list-style-type: none">• Tabagismo• Ingestão elevada de álcool• Obesidade• Hábitos sedentários

CABG = cirurgia de revascularização do miocárdio; CV = cardiovascular; DC = doença coronária; DVC = doença valvular cardíaca; FA = fibrilhação auricular; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; VE = ventricular esquerda.

^aPeptídeo natriurético auricular tipo B > 100 pg/ml ou terminal-N do peptídeo natriurético auricular do tipo B > 400 pg/ml sem causa alternativa.

2.1.2.2 Tratamento cardiovascular dos doentes tratados com antraciclina

Para os doentes tratados com antraciclina adjuvantes, a função cardíaca deve ser avaliada antes e no final do tratamento. Se forem detetadas disfunção sistólica ou DVC significativas, o doente deve ser discutido com a equipa de oncologia. O tratamento da IC deve ser iniciado e devem ser consideradas opções para uma quimioterapia sem antraciclina.

Para regimes compostos por doses mais elevadas de antraciclina, e nos doentes com elevado risco basal, deve ser considerada uma avaliação inicial da função cardíaca e após a dose de doxorubicina cumulativa total de 240 mg/m² (ou equivalente) (Tabela 5). A medição de, pelo menos, um biomarcador cardíaco – troponina (I ou T) de alta sensibilidade ou de um peptídeo natriurético – deve ser ponderada na fase basal e a determinação de troponina I de alta sensibilidade tem sido sugerida em cada ciclo de quimioterapia com antraciclina. A elevação dos biomarcadores cardíacos identifica os doentes de risco mais elevado de cardiotoxicidade, que poderão beneficiar de medidas para prevenir a cardiotoxicidade.

Tabela 5 Dose equivalente de antraciclinas considerando a doxorubicina de infusão rápida como referência

Fármaco	Cardiotoxicidade relativa	A incidência da IC aumenta para > 5% quando a dose cumulativa excede (mg/m ²)
Infusão rápida de doxorubicina	1	400
Epirubicina	0,7	900
Daunorrubicina	~0,75	800
Idarrubicina	0,53	150

2.1.2.3 Tratamento cardiovascular dos doentes tratados com anti-HER2

Frequentemente (embora nem sempre), os doentes tratados com terapêuticas anti-HER2, fazem também antraciclinas antes de iniciar a terapêutica alvo. Nestes casos, a vigilância deve começar antes da administração das antraciclinas. O rastreio padrão durante o tratamento depende dos protocolos e das recomendações locais, mas normalmente a monitorização cardíaca é efetuada a cada três meses durante e uma vez após a conclusão do tratamento anti-HER2. Diversos estudos têm demonstrado uma melhoria na deteção precoce da des-cida da FEVE quando as troponinas e a ecocardiografia de *speckle tracking* são efetuadas cada três meses durante o tratamento com trastazumab adjuvante. Dada a variabilidade do momento de aparecimento da disfunção VE induzida pelo trastazumab, deve ser efetuada a medição da troponina em todos os ciclos, nos doentes com risco basal elevado.

2.1.2.4 Tratamento cardiovascular dos doentes tratados com inibidores do VEGF

O momento ideal das estratégias de vigilância para os diversos inibidores do VEGF conhecidos por causar disfunção miocárdica, ainda necessita de ser esclarecido. Após a avaliação basal, alguns doentes podem desenvolver disfunção VE logo após o início do tratamento, enquanto noutros se desenvolve alguns meses mais tarde. Se o risco basal for elevado, pode ser adequado considerar um seguimento clínico inicial nas primeiras 2 – 4 semanas após começar a terapêutica molecular alvo. Um estudo observacional sugeriu que uma vigilância de 2 – 3 meses com troponina, terminal-N do peptídeo natriurético auricular do tipo B (NT-proBNP) e ecocardiografia detetou a toxicidade miocárdica em 33% dos doentes com carcinoma das células renais tratados com inibidores do VEGF.

2.1.2.5 Rastreo e estratégias de detecção precoce

A avaliação basal deve ser realizada nos adultos expostos a fármacos cardiotoxícos e/ou a radioterapia do tórax de modo a confirmar o risco basal. Para os doentes de baixo risco (ecocardiograma basal normal, sem fatores de risco clínicos), deve ser considerada a vigilância da função VE, com ecocardiografia, a cada 4 ciclos de tratamento com anti-HER2, ou após 200mg/m² de doxorrubicina (ou equivalente).

Uma monitorização mais frequente do tratamento, deve ser equacionada para os doentes com ecocardiografia basal alterada, ou para os que têm risco clínico basal mais elevado (Tabela 4). Atualmente é recomendada vigilância para toda a vida para os sobreviventes de cancro na infância e para os doentes que completaram doses mais elevadas de quimioterapia com antraciclina (> 300 mg/m² de doxorrubicina ou equivalente).

Os doentes que revelaram evidência de cardiotoxicidade durante o tratamento e aqueles que iniciaram medicação cardioprotetora, podem ser equacionados para seguimento com ecocardiografia de vigilância a 1 e a 5 anos.

2.1.2.6 Ferramentas de diagnóstico para detetar a toxicidade do miocárdio

O ECG é recomendado em todos os doentes antes e durante o tratamento, especialmente naqueles tratados com fármacos que induzem prolongamento do QT (consultar Tabelas 9 e 10). A ecocardiografia é o método de escolha para a deteção da disfunção miocárdica e para outros efeitos adversos da terapêutica oncológica. A DCRTC é definida como uma diminuição da FEVE de > 10 pontos percentuais, para um valor abaixo do limite inferior do normal. Esta diminuição deve ser confirmada por nova imagiologia cardíaca no prazo de 2 – 3 semanas e pode, adicionalmente, ser classificada como sintomática ou assintomática ou tendo em consideração a reversibilidade. A ecocardiografia 3D está associada a uma melhor forma de reprodutibilidade para avaliação da FEVE. A imagem de *strain* é uma ferramenta promissora para deteção precoce da disfunção VE na sequência da terapia do cancro. Uma redução relativa da percentagem do SLG > 15% em relação ao valor basal, é considerada não só anormal, como também um marcador de disfunção subclínica VE precoce.

Até se conseguir completamente a padronização da imagiologia de *strain* através de diferentes fornecedores, a recomendação atual é de utilizar o mesmo equipamento para o seguimento longitudinal dos doentes oncológicos para facilitar a interpretação dos resultados.

A avaliação da função VE com angiografia de radionuclídeos *multigated* tem sido utilizada há vários anos. No entanto, não é recomendada como opção de primeira linha dada a exposição a radiações e à pouca informação sobre a estrutura cardíaca e sobre a hemodinâmica.

A RMC é o padrão de ouro para a quantificação da FEVE e é uma ferramenta útil para a avaliação da estrutura e função cardíacas.

A utilização das capacidades únicas de caracterização tecidular da RMC, depende do mapeamento T2 e T1 e da quantificação da fração de volume extracelular. A fibrose difusa das antraciclina não pode ser avaliada através de técnicas convencionais do realce tardio pelo gadolínio.

A utilização de biomarcadores cardíacos durante a quimioterapia cardiotoxica pode ser considerada para a detecção precoce de lesões cardíacas. Um resultado alterado do biomarcador é um indicador de risco acrescido de cardiotoxicidade. No entanto, não existe atualmente evidência clara para suspender ou interromper a quimioterapia ou as terapêuticas alvo com base no aparecimento de um novo resultado alterado de um biomarcador cardíaco.

Estudos unicêntricos mostram que a troponina I cardíaca, com elevação em relação ao valor basal normal, pode identificar os indivíduos que desenvolvem disfunção cardíaca com um pior prognóstico, em particular, quando a elevação da troponina persiste, os quais podem beneficiar de tratamento com inibidores ECA.

O papel dos biomarcadores cardíacos para detetar a cardiotoxicidade devida a terapêuticas moleculares alvo, incluindo o trastuzumab e outras terapêuticas oncológicas como as terapêuticas imunes é ainda pouco claro. A utilização de peptídeos natriuréticos para detetar a IC está amplamente estabelecida, podendo mesmo os níveis muito baixos identificar os doentes de alto risco e orientar a terapêutica.

Tabela 6 Ferramentas de diagnóstico propostas para a deteção da cardiotoxicidade

Técnica	Crítérios de diagnóstico disponíveis atuais
Ecocardiografia - FEVE por Eco 3D - FEVE por Eco 2D (método de Simpson) - SLG	<ul style="list-style-type: none">• FEVE: redução > 10 pontos percentuais para um valor abaixo do LIN sugere cardiotoxicidade.• SLG: redução da percentagem relativa > 15% a partir do valor basal pode sugerir risco de cardiotoxicidade.
Imagiologia cardíaca nuclear (MUGA)	<ul style="list-style-type: none">• redução > 10 pontos percentuais na FEVE com um valor < 50% identifica os doentes com cardiotoxicidade.
Ressonância magnética cardíaca	<ul style="list-style-type: none">• Normalmente utilizada se as outras técnicas não determinam o diagnóstico ou para confirmar a presença de disfunção VE se a FEVE estiver no limite inferior.
Biomarcadores cardíacos: - Troponina I - Troponina I de alta sensibilidade - BNP - NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none">• Uma subida identifica os doentes tratados com antraciclina que podem beneficiar com os IECAs.• Utilização de rotina do BNP e do NT-proBNP na vigilância do doente de alto risco necessita investigação adicional.

BNP = peptídeo natriurético auricular tipo B; FVEC = fração do volume extracelular; IECAs = inibidores da enzima de conversão da angiotensina; LIN = limite inferior do normal; SLG = *strain* longitudinal global; VE = ventricular esquerda.

2.1.3 Pontos chave

- Os doentes com cancro tratados com terapêutica potencialmente cardiotoxicidade têm alto risco de desenvolver IC e devem, portanto, ser vigiados com o objetivo de um controlo rigoroso dos fatores de risco cardiovasculares.
- A FEVE deve ser determinada antes e periodicamente durante a terapêutica cardiotoxicidade para deteção precoce da disfunção cardíaca.
- Este grupo decidiu considerar o limite inferior ao normal da FEVE na ecocardiografia como 50% de acordo com a definição de cardiotoxicidade geralmente utilizada nos registos e nos ensaios dos doentes oncológicos.

Vantagens	Limitações major
<ul style="list-style-type: none"> • Grande disponibilidade. • Ausência de radiação. • Avaliação da hemodinâmica e de outras estruturas cardíacas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidade do interobservador. • Qualidade da imagem. • SLG: variabilidade do inter-fornecedor, requisitos técnicos.
<ul style="list-style-type: none"> • Reprodutibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Exposição cumulativa à radiação. • Informação estrutural e funcional limitada sobre outras estruturas cardíacas.
<ul style="list-style-type: none"> • Precisão, reprodutibilidade • Detecção de fibrose miocárdica difusa utilizando mapeamento T1/T2 e avaliação da FVEC 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidade limitada. • Adaptação do doente (claustrofobia, suspensão da respiração, tempo de aquisição prolongado).
<ul style="list-style-type: none"> • Precisão, reprodutibilidade • Grande disponibilidade • Elevada sensibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Evidência insuficiente para estabelecer o significado de subidas subtais. • Variações com ensaios diferentes. • Papel da vigilância de rotina não estabelecido claramente.

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; MUGA = angiografia de radionuclídeos *multigated*; NT-proBNP = terminal-N do peptídeo natriurético auricular do tipo B.

- Um doente com descida significativa da FEVE (p. ex. uma descida > 10%) para um valor que não ultrapasse o limite inferior do normal, deve fazer uma avaliação repetida da FEVE logo após a administração da terapêutica e durante toda a duração do tratamento oncológico.
- Se a FEVE diminuir > 10% para um valor abaixo do limite inferior do normal (considerando uma FEVE < 50%) são recomendados os inibidores ECA (ou os ARAs) em combinação com os betabloqueantes para evitar a disfunção VE adicional ou o desenvolvimento de IC sintomática, excepto se contraindicado, uma vez que estes doentes têm risco elevado de desenvolver IC.
- Os inibidores ECA (ou os ARAs) e os betabloqueantes são recomendados nos doentes com IC sintomática ou disfunção cardíaca assintomática, exceto se contraindicado.

2.2 Doença coronária

A isquemia do miocárdio, o enfarte e as arritmias induzidas por isquemia são efeitos adversos de diversas terapêuticas oncológicas. Os mecanismos que levam estes fármacos a causar a isquemia do miocárdio são referidos na **Tabela 7**. A radioterapia prévia do mediastino pode acelerar a lesão coronária relacionada com o fármaco.

2.2.1 Fisiopatologia e apresentação clínica

Tabela 7 Mecanismos fisiopatológicos da doença coronária no tratamento do cancro		
Agente	Mecanismo fisiopatológico	Risco de doença coronária e de síndrome coronária aguda
Fluoropiridiminas (5-FU, capecitabina, gemcitabina)	<ul style="list-style-type: none">• Lesão do endotélio• Vasoespasmo	<ul style="list-style-type: none">• Até 18% de isquemia evidente do miocárdio• Até 7 – 10%: isquemia silenciosa do miocárdio
Compostos da platina (cisplatina)	<ul style="list-style-type: none">• Estado pró-coagulante• Trombose arterial	<ul style="list-style-type: none">• Risco absoluto a 20 anos de cerca de 8% após cancro dos testículos• Risco de 2% de trombose arterial
Inibidores do VEGF (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	<ul style="list-style-type: none">• Estado pró-coagulante• Trombose arterial• Lesão do endotélio	<ul style="list-style-type: none">• Risco de trombose arterial: bevacizumab 3,8%, sorafenib 1,7%, sunitinib 1,4%
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none">• Lesão do endotélio• Rotura da placa• Trombose	<ul style="list-style-type: none">• 2 – 7 vezes de risco relativo acrescido de enfarte do miocárdio• Incidência de 10% de eventos coronários cumulativos a 30 anos nos sobreviventes de linfoma de Hodgkin• Risco proporcional à dose da irradiação.

5-FU = 5-fluorouracilo; VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular.

2.2.1.1 Fluoropiridiminas

A dor torácica e as alterações isquêmicas no ECG ocorrem normalmente em repouso e com menos frequência durante o esforço, dias após a administração farmacológica e por vezes persistem mesmo depois da cessação do tratamento.

2.2.1.2 Radioterapia

A doença cardíaca relacionada com a radiação, nos doentes com linfoma, manifesta-se normalmente 15 – 20 anos após o início do tratamento, sendo os doentes mais jovens mais suscetíveis do que os mais velhos. Os sobreviventes do linfoma de Hodgkin têm um risco acrescido 4 – 7 vezes superior de DC quando comparado com a população em geral e uma incidência cumulativa de DCV até 50% 40 anos após o tratamento.

Com base nestes dados, afigura-se adequado fazer o rastreio regular de doenças cardiovasculares aos doentes que receberam radioterapia, com início 5 – 10 anos após o tratamento inicial do cancro e continuando até ao final da vida. O risco aumenta com quimioterapia concomitante com antraciclinas, com a idade jovem, com doses altamente fracionadas, com ausência de proteção torácica, com fatores de risco cardiovasculares e DC estabelecida.

2.2.2 Diagnóstico e tratamento

A identificação de doentes com DC pré-existente e com outra DCV é de importância fundamental antes do início do tratamento do cancro. A DC pré-existente aumenta substancialmente o risco de desenvolver a DC relacionada com o tratamento. Os algoritmos de diagnóstico utilizados para identificar a DC nos doentes oncológicos são os mesmos que os utilizados nos doentes não oncológicos, pelo que a ecocardiografia deve ser incluída como parte da avaliação diagnóstica nestes doentes.

A administração de fármacos antiplaquetários e de anticoagulantes não é frequentemente possível ou tem de ser limitada. Para reduzir o risco de hemorragia, nos doentes tratados com intervenção coronária percutânea, que apresentem subsequentemente uma doença maligna, a duração mínima de terapêutica antiplaquetária dupla deve ser efetuada de modo razoável, de acordo com as Recomendações da ESC mais recentes.

2.2.3 Pontos chave

- A avaliação da DC deve ser baseada na história, idade e gênero do doente, considerando a presença dos fármacos quimioterápicos como um fator de risco de DC.
- A avaliação clínica e, quando necessário, os testes para detecção da isquemia do miocárdio são a chave para identificar os doentes com DC pré-existente latente. Tal pode ter implicações na seleção do tratamento oncológico.
- Os doentes tratados com análogos da pirimidina devem ser rigorosamente monitorizados para isquemia do miocárdio com ECGs regulares e a quimioterapia deve ser suspensa se surgir isquemia do miocárdio.
- A reintrodução do fármaco, após o vasoespasmó só deve ser feito se não houver tratamento alternativo e apenas sob profilaxia e sob monitorização rigorosa do doente. O pré-tratamento com nitratos e/ou com bloqueadores dos canais de cálcio deve ser considerado neste cenário.
- O seguimento clínico a longo prazo e, quando necessário, testes para detetar a presença de DC, podem ser úteis na identificação dos doentes com doença cardíaca que desenvolvem complicações a longo prazo com a quimioterapia e a radioterapia.

2.3 Doença valvular

2.3.1 Fisiopatologia e apresentação clínica

Os agentes quimioterápicos não afetam diretamente as válvulas cardíacas. A DVC induzida pela radiação é frequente, afetando aproximadamente 10% dos doentes tratados. Inclui a fibrose e a calcificação da raiz da aorta, das cúspides valvulares aórticas, do anel valvular mitral e da base e das partes médias dos folhetos valvulares aórticos, poupando os bordos e as comissuras da válvula mitral e permitindo o diagnóstico diferencial com doença reumática.

2.3.2 Diagnóstico e tratamento

A ecocardiografia basal e seriada após a radioterapia envolvendo o coração é recomendada em todos os doentes oncológicos para o diagnóstico e seguimento da DVC. A cirurgia cardíaca é também um desafio frequente nestes doentes devido à fibrose do mediastino, à dificuldade na cicatrização das feridas e doença coronária, miocárdica e pericárdica associadas. A implantação valvular percutânea (p. ex. a implantação valvular aórtica percutânea) pode ser uma opção alternativa viável nesta situação.

2.4 Arritmias

2.4.1 Fisiopatologia e apresentação clínica

Os doentes com cancro podem experimentar um largo espectro de arritmias cardíacas. Podem surgir na avaliação basal em 16 – 26% dos doentes tratados por cancro.

Tabela 8 Agentes farmacológicos anti-neoplásicos associados a arritmias cardíacas

Tipo de arritmia	Fármaco causador
Bradicárdia	Trióxido de arsénio, bortezomib, capecitabina, cisplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, epirrubina, 5-FU, ifosfamida, IL-2, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, rituximab, talidomida
Taquicárdia sinusal	Antraciclina, carmustina
Bloqueio auriculoventricular	Antraciclina, trióxido de arsénio, bortezomib, ciclofosfamida, 5-FU, mitoxantrona, rituximab, taxanos, talidomida
Perturbações da condução	Antraciclina, cisplatina, 5-FU, imatinib, taxanos.
Fibrilhação auricular	Agentes alquilantes (cisplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano), antraciclina, antimetabólitos (capecitabina, 5-FU, gencitabina), IL-2, interferões, rituximab, romidepsin, pequenas moléculas de TKIs (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), inibidores da topoisomerase II (ansacrina, etopósido), taxanos, alcalóides da vinca.
Arritmias supraventriculares	Agentes alquilantes (cisplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano), ansacrina, antraciclina, antimetabólitos (capecitabina, 5-FU, metotrexato) bortezomib, doxorubicina, IL-2, interferões, paclitaxel, ponatinib, romidepsina.
Taquicárdia ventricular/ fibrilhação	Agentes alquilantes (cisplatina, ciclofosfamida, ifosfamida), ansacrina, antimetabólitos (capecitabina, 5-FU, gencitabina) trióxido de arsénio, doxorubicina, interferões, IL-2, metotrexato, paclitaxel, inibidores da proteassoma (bortezomib, carfilzomib) rituximab, romidepsina.
Morte súbita cardíaca	Antraciclina (consideradas como muito raras), trióxido de arsénio (secundário para a <i>torsade de pointes</i>), 5-FU (provavelmente relacionado com isquemia e com espasmo coronário), interferões, nilotinib, romidepsina.

5-FU = 5-fluorouracilo; IL-2 = interleucina 2; TKI = inibidor da tirosina quinase.

2.4.1.1 Prolongamento do QT

O prolongamento do QT pode ser causado pelos tratamentos oncológicos (Tabela 9), por perturbações eletrolíticas, por fatores predisponentes e por medicação concomitante (Tabela 10).

Tabela 9 Agentes farmacológicos anti-neoplásicos associados a prolongamento do QT	
Agentes farmacológicos anti-neoplásicos	Média de prolongamento do QT (ms)
Antraciclina	
Doxorrubicina	14
Inibidores da histona deacetilase	
Depsipéptido	14
Vorinostat	< 10
Inibidores da tirosina quinase	
Axinitib	< 10
Bosutinib	ND
Cabozantinib	10 - 15
Crizotinib	9 - 13
Dasatinib	3 - 13
Lapatinib	6 - 13
Nilotinib	5 - 15
Pazopanib	ND
Ponatinib	< 10
Sorafenib	8 - 13
Sunitinib	9,6 – 15,4
Vandetanib	36
Vemurafenib	13 - 15
Outros	
Trióxido de arsénio	35,4

ND = não disponível.

A duração do intervalo QT e os fatores de risco para o prolongamento do QT devem ser controlados antes, durante e após o tratamento do cancro.

e Torsade de pointes		
Aumento do QTc > 60 ms (%)	QTc > 500 ms (%)	Torsade de pointes (%)
11 -14	ND	ND
20 – 23,8	ND	ND
2,7 - 6	< 1	ND
ND	ND	ND
0,34	0,2	ND
ND	ND	ND
3,5	1,3	ND
0,6 - 3	< 1,4	ND
11	6,1	ND
1,9 – 4,7	< 1,2	ND
ND	2	< 0,3
ND	ND	ND
ND	ND	ND
1 - 4	0,5	< 0,1
12 - 15	4,3 - 8	Descrito, % ND
1,6	1,6	Descrito, % ND
35	25 - 60	2,5

Tabela 10 Fatores de risco para o prolongamento do QT em doentes com cancro**Fatores de risco para o prolongamento do QT**

Corrigível	Não corrigível
Desequilíbrio eletrolítico <ul style="list-style-type: none">• Náuseas e vômitos• Diarreia• Tratamento com diuréticos de ansa• Hipocaliémia ($\leq 3,5$ mEq/L)• Hipomagnesémia ($\leq 1,6$ mg/dL)• Hipocalcémia ($\leq 8,5$ mg/dL) Hipotiroidismo Administração simultânea de fármacos que prolongam o QT <ul style="list-style-type: none">• Antiarrítmicos• Anti-infecciosos• Antibióticos• Antifúngicos• Psicotrópicos• Antidepressivos• Antipsicóticos• Antieméticos• Anti-histamínicos	<ul style="list-style-type: none">• História familiar de morte súbita (SQTL congénito oculto ou polimorfismos genéticos)• História pessoal de síncope• Prolongamento do intervalo do QTc basal• Sexo feminino• Idade avançada• Doença cardíaca• Enfarte do miocárdio• Função renal diminuída• Metabolismo hepático dos fármacos comprometido

SQTL = síndrome do QT longo.

2.4.1.2 Arritmia supraventricular

Qualquer tipo de arritmia supraventricular pode surgir subitamente durante ou mesmo após a quimioterapia ou a radioterapia, sendo a fibrilhação auricular a mais comum.

2.4.1.3 Arritmias ventriculares

As arritmias ventriculares podem estar relacionadas com o prolongamento do QT, com a toxicidade aguda e crónica da quimioterapia e da radioterapia (sobretudo a disfunção VE e a isquémia) e com fatores predisponentes (Tabela 10).

2.4.1.4 Disfunção do nódulo sinusal e defeitos da condução

A disfunção do nódulo sinusal e os defeitos da condução podem surgir na sequência da radioterapia e são muitas vezes permanentes. O paclitaxel e a talidomida podem ocasionar disfunção do nódulo sinusal, bradiarritmias e bloqueios cardíacos.

2.4.2 Diagnóstico e tratamento

2.4.2.1 Intervalo QT e fatores de risco associados ao prolongamento do QT

O intervalo QT e os fatores de risco associados com o prolongamento do QT (Tabela 10) devem ser avaliados antes e durante o tratamento. O prolongamento do QTc > 500 ms e delta QT (i.e. variação do valor basal) de > 60 ms são motivo de especial atenção porque a *torsade de pointes* raramente surge quando o QTc é < 500 ms. Durante o tratamento devem ser realizados ECG e a monitorização eletrolítica na fase basal, 7 – 15 dias após o início ou em situações de alterações da dosagem, mensalmente nos primeiros três meses e depois periodicamente durante o tratamento, dependendo do fármaco quimioterápico usado e do estado do doente. Os doentes, que apresentem diarreia, devem ser monitorizados mais frequentemente e, os que são tratados com trióxido de arsénio, devem ser monitorizados semanalmente através de ECG.

O tratamento é geralmente dependente da correção dos fatores predisponentes (p. ex. alterações eletrolíticas concomitantes, fármacos que prolonguem o QT). Uma lista completa dos fármacos que prolongam o QT e da terapêutica concomitante que deve ser evitada sempre que possível, está disponível em www.crediblemeds.org. Se durante o tratamento o QTc é > 500 ms (ou o prolongamento do QTc é > 60 ms acima do valor basal), então o tratamento deve ser temporariamente interrompido, as alterações eletrolíticas devem ser corrigidas e os fatores de risco para o prolongamento do QT devem ser controlados. O tratamento pode então ser retomado com uma dose reduzida logo que o QTc normalize.

O desenvolvimento de salvas de *torsade de pointes* é pouco habitual, mas requer a administração intravenosa do sulfato de magnésio (10 mL) e, em algumas situações agudas, o *pacing* transvenoso por *overdrive* ou a isoprenalina titulada para uma frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto para prevenir novos episódios no episódio agudo. Se surgirem arritmias ventriculares mantidas e instabilidade hemodinâmica, deve ser realizada a desfibrilhação não sincronizada.

- O ECG de 12 derivações deve ser registado e o intervalo QT, corrigido para frequência cardíaca de acordo com a fórmula de Bazett ou de Fridericia, deve ser obtido em todos os doentes na fase basal.
- Os doentes com história de QT prolongado, com doença cardíaca relevante, tratados com fármacos que prolongam o QT, com bradicardia, com disfunção tiroideia ou com alterações eletrolíticas, devem ser monitorizados com ECGs de 12 derivações seriados.
- Considerar a descontinuação do tratamento ou regimes alternativos se o QTc for > 500 ms. O prolongamento do QTc > 60 ms ou em presença de disritmias.
- Evitar situações que possam provocar *torsade de pointes*, em especial a hipocaliémia e bradicardia extrema, nos doentes com prolongamento do QT induzido por fármacos.
- A exposição a outros fármacos que prolongam o QT deve ser minimizada nos doentes tratados com quimioterapia com potencial de prolongar o QT.

2.4.2.2 Fibrilhação auricular e flutter auricular

A abordagem inicial ao tratamento da fibrilhação auricular e do flutter auricular requer as decisões habituais relativamente ao tratamento do ritmo, à profilaxia tromboembólica e à prevenção efetiva do acidente vascular cerebral com anticoagulação oral. O cancro pode causar em simultâneo um estado pró-trombótico e uma pré-disposição para a hemorragia. Por outro lado, os scores de risco CHA₂DS₂-VAS_C e HAS-BLED não foram validados nos doentes oncológicos. Deste modo, a decisão de uma terapêutica antitrombótica para a prevenção do acidente vascular cerebral não deve ser baseada apenas nos scores de avaliação de risco utilizados para a população em geral.

Nos doentes com um score CHA₂DS₂-VAS_C ≥ 2 , a anticoagulação pode geralmente ser utilizada se a contagem das plaquetas for $> 50\ 000/\text{mm}^3$, habitualmente com um antagonista da vitamina K e com um bom controlo da anticoagulação (no intervalo terapêutico $> 70\%$).

A ocorrência de fibrilhação auricular em qualquer momento (p. ex. durante a quimioterapia, a cirurgia ou a radioterapia) sugere que há uma predisposição intrínseca para a arritmia. Relativamente à trombo-profilaxia, tal depende uma vez mais da presença de fatores de risco para acidente vascular cerebral, em que a anticoagulação é recomendada com um score CHA₂DS₂-VAS_C de ≥ 2 . Mesmo para

os doentes de baixo risco com fibrilhação auricular, a profilaxia pode ser recomendada, dado o risco de tromboembolismo venoso (TEV) nos doentes oncológicos.

A avaliação global do doente, incluindo a ecocardiografia, é aconselhada e as decisões sobre a anticoagulação devem ter em consideração outras comorbilidades, riscos de hemorragia e os valores e preferências do doente. As opções de anticoagulação incluem a heparina de baixo peso molecular (HBPM) (como medida de curto e médio prazo), um antagonista da vitamina K (p. ex. a varfarina) se o controlo do INR for estável e eficaz; ou um anticoagulante oral não AVK (NOAC). A varfarina é muitas vezes evitada em doentes oncológicos com metástases e elevado risco de hemorragia, sendo tradicionalmente a HBPM a opção preferível dado o risco de variações do INR. O papel e a segurança dos NOACs neste grupo de doentes está por esclarecer. Embora os ensaios excluam geralmente os doentes com uma contagem de plaquetas $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ou com sobrevivência limitada, uma meta-análise de doentes com cancro nos ensaios dos NOACs sugere que estes novos fármacos são seguros.

2.4.2.3 Bradicárdia ou bloqueio auriculoventricular

O desenvolvimento de bradicárdia ou de bloqueio auriculoventricular requer uma abordagem terapêutica individualizada, com correção de fator(es) causador(es) quando possível, antes que as decisões sobre fármacos e/ou sobre *pacings* (temporário ou permanente) sejam tomadas.

2.5 Hipertensão arterial sistémica

2.5.1 Fisiopatologia e apresentação clínica

A hipertensão é uma comorbilidade frequente nos doentes com cancro. A incidência e a gravidade dependem da idade doente, da história prévia de hipertensão e de DVC, do tipo de cancro (i.e. cancro renal *versus* cancro das células não renais), do tipo e dose de fármaco, do esquema utilizado e das terapêuticas oncológicas associadas. Os inibidores do VEGF têm um risco elevado (11 – 45%) de induzir hipertensão “de novo” em 2 – 20% dos casos. A hipertensão relacionada com fármacos pode ocorrer desde o início até 1 ano após o início do tratamento.

2.5.2 Diagnóstico e tratamento terapêutico

O objetivo é identificar a hipertensão ($> 140/90$ mmHg) e manter a pressão arterial $< 140/90$ mmHg (ou inferior no caso de proteinúria franca). A avaliação basal dos fatores de risco para DCV (incluindo história de hipertensão e níveis

atuais da pressão arterial) e o tratamento da hipertensão arterial devem ser realizados antes de iniciar um inibidor do VEGF. A deteção precoce e o tratamento imediato das elevações da pressão arterial são fundamentais para evitar complicações graves e é recomendado tratamento farmacológico agressivo. Os inibidores ECA, os ARAs e os bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos (amlodipina, felodipina) são propostos como terapêuticas de primeira linha. Os diuréticos têm o risco da depleção eletrolítica e consequente prolongamento do QT e, embora possam ser utilizados, é aconselhável precaução e não devem ser considerados como terapêutica de primeira linha.

2.5.3 Pontos chave

- A hipertensão deve ser adequadamente tratada de acordo com as diretrizes atuais das ESC/ESH para a Hipertensão e das Recomendações Europeias Conjuntas para a prevenção da DCV na Prática Clínica (www.escardio.org/guidelines). A pressão arterial deve ser monitorizada antes de iniciar o tratamento do cancro e periodicamente durante o tratamento, dependendo das características do doente, e do controlo adequado da pressão arterial.
- A hipertensão nos doentes oncológicos é tratável através do tratamento anti-hipertensor tradicional, sendo, no entanto o tratamento precoce e agressivo incentivado para prevenir o desenvolvimento de complicações cardiovasculares (i.e.a IC).
- Os inibidores ECA ou os ARAs, os betabloquentes e os bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos são os fármacos anti-hipertensores preferíveis. Os bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos devem ser preferencialmente evitados devido a interações farmacológicas.
- A redução da dose e o reforço do tratamento anti-hipertensor ou a descontinuação dos inibidores do VEGF podem ser considerados se a pressão arterial não for controlada. Uma vez atingido o controlo da pressão arterial, os inidores do VEGF podem ser reiniciados para alcançar a máxima eficácia da terapêutica anti-cancro.

2.6 Doença tromboembólica

2.6.1 Fisiopatologia e apresentação clínica

As células tumorais podem causar coagulação através de vias diferentes, incluindo as atividades pró-coagulantes, antifibrinolíticas e pró-agregantes; o relaxamento das citocinas pró-inflamatórias e pró-angiogénicas; e a interação com células vasculares e sanguíneas através de moléculas de adesão.

2.6.1.1 Trombose arterial

Os eventos trombóticos intra-arteriais são raros nos doentes com cancro, com uma incidência aproximada de 1%. Ocorrem sobretudo nos cancros metastáticos do pâncreas, mama, colo-retal e pulmões, sob tratamento com antraciclina e com quimioterapias à base de taxanos e platina, tendo os doentes afetados um mau prognóstico.

2.6.1.2 Trombose venosa

A trombose venosa e o TEV ocorrem frequentemente nos doentes com cancro, podendo afetar até 20% dos doentes hospitalizados, mas não sendo frequentemente detetada. O TEV é frequente nos doentes oncológicos ambulatoriais (bexiga, colon, ovário, pulmão, estômago e pâncreas) durante o tratamento com quimioterapia; no entanto, o papel da profilaxia é pouco claro. A **Tabela II** resume os fatores de risco clínicos associados ao TEV.

Tabela II Fatores clínicos associados ao risco acrescido de tromboembolismo venoso associado a cancro

Fatores relacionados com cancro

- Local inicial do cancro (principalmente no pâncreas, cérebro, estômago, rim, pulmão, linfoma, mieloma)
- Histologia (especialmente adenocarcinoma)
- Estadio avançado (metastático)
- Período inicial após o diagnóstico de cancro

Fatores relacionados com o doente

- Demográficos: idade avançada, sexo feminino, etnia africana
- Comorbilidades (infecção, doença renal crónica, doença pulmonar, doença aterotrombótica, obesidade)
- História do tromboembolismo venoso, trombofilia hereditária
- Situação de baixo desempenho

Fatores relacionados com o tratamento

- Cirurgia *major*
- Internamento
- Quimioterapia e agentes antiangiogénicos
- Terapêutica hormonal
- Transfusões
- Cateteres venosos centrais

2.6.2 Diagnóstico e tratamento

A detecção de eventos trombóticos em doentes submetidos a quimioterapia é baseada principalmente em sintomas clínicos. Nenhuma estratégia de rastreio sistemática mostrou qualquer benefício. O tratamento da embolia pulmonar incidental silenciosa ou da trombose venosa é ainda pouco claro. Como o risco de recidiva (sintomática) e de mortalidade aumentou, estes casos são habitualmente tratados de um modo semelhante ao TEV sintomático.

A decisão de administrar fármacos anticoagulantes para a prevenção do TEV nos doentes com cancro deverá ter sempre em atenção o risco de hemorragia e a esperança de vida do doente. No entanto, a profilaxia antitrombótica deve ser administrada durante um período mínimo de quatro semanas após a cirurgia. O tratamento de um episódio confirmado de TEV agudo em doentes hemodinamicamente estáveis consiste na administração de HBPM durante um período de 3 – 6 meses. A anticoagulação crónica após a fase aguda do tratamento e até o cancro ser dado como curado, deve ser ponderada. Dados atuais sobre os NOACs estão limitados a uma análise de subgrupo de doentes oncológicos no âmbito de grandes ensaios clínicos. No geral, não foram encontradas diferenças entre os NOACs e os AVKs tanto para a recidiva de TEV como para hemorragia.

A trombólise no caso de embolia pulmonar hemodinamicamente instável pode ser considerada, caso a caso, tendo em atenção a esperança de vida do doente ajustada à qualidade relacionada com o tipo de cancro e considerando o elevado risco de hemorragia.

2.7 Doença vascular periférica e acidente vascular cerebral

2.7.1 Fisiopatologia e apresentação clínica

2.7.1.1 Doença arterial periférica

A doença arterial periférica grave dos membros inferiores pode ocorrer em cerca de 30% dos doentes tratados com nilotinib, com ponatinib ou com TKIs BCR-ABL, mesmo na ausência de fatores de risco da DCV. Outra toxicidade arterial periférica relacionada com a terapêutica oncológica inclui o fenómeno Raynaud e o acidente vascular cerebral isquémico (*i.e.* com L-asparaginase, cisplatina, metotrexato, 5-FU e paclitaxel).

2.7.1.2 Acidente vascular cerebral

O risco de acidente vascular cerebral aumenta – pelo menos duplica – após a radioterapia mediastínica, cervical ou craniana. A lesão endotelial e a formação

de trombos podem ocorrer após a irradiação de pequenos vasos cerebrais. Consequências semelhantes são reportadas na aorta e noutras artérias periféricas, incluindo a subclávia e a iliofemoral com sintomas isquémicos nos membros.

2.7.2 Diagnóstico e tratamento terapêutico

É recomendada a avaliação basal do risco de DAP. Os estádios Fontaine I – 2 (assintomáticos ou com claudicação intermitente apenas) requerem controlo dos fatores de risco e seguimento clínico periódico, metabólico e hemodinâmico. Os doentes que recebem radiações por cancro na cabeça e pescoço ou linfoma devem ser submetidos a rastreio através de ultrassonografia cerebrovascular, especialmente cinco anos após a irradiação.

É necessário o tratamento rigoroso dos fatores de risco para parar a progressão da placa. Os fármacos antiplaquetários devem ser equacionados, principalmente na DAP sintomática. No caso de DAP basal grave ou durante a terapêutica oncológica, a revascularização deve ser individualizada e discutida em reunião multidisciplinar com especialistas em hematologia, em cirurgia vascular e em cardio-oncologia.

2.8 Hipertensão pulmonar

2.8.1 Fisiopatologia e apresentação clínica

A hipertensão pulmonar é uma complicação rara, mas grave, resultante de alguns fármacos anti-neoplásicos e do transplante de medula óssea de células estaminais. Recentemente, a ciclofosfamida e outros agentes alquilantes foram identificados como causadores de doença pulmonar veno-oclusiva.

2.8.2 Diagnóstico e tratamento

A avaliação por ecocardiografia basal incluindo a pesquisa de sinais de sobrecarga ventricular direita deve ser considerada em indivíduos que necessitam de tratamento com fármacos anticancro que podem causar hipertensão pulmonar (p. ex. o dasatinib) (Tabela 12). A vigilância cardiovascular não-invasiva deve ser considerada em todos os doentes durante o tratamento com fármacos anti-cancro, conhecidos por causar a HAP, em particular no caso de recidiva de dispneia de esforço, fadiga ou angina (Tabela 12). A ecocardiografia pode ser realizada cada 3 – 6 meses nos doentes assintomáticos.

A hipertensão pulmonar induzida pelo dasatinib é muitas vezes reversível com a cessação farmacológica, embora habitualmente sem recuperação da hemodinâmica cardíaca normal do coração direito. É utilizada temporariamente ou permanentemente uma terapêutica alvo para a HAP.

Tabela 12 Estratégias para a vigilância e tratamento de hipertensão pulmonar induzida por fármacos anti-neoplásicos

Avaliação basal	<ul style="list-style-type: none">• Considerar os fatores de risco e situações associadas para a HAP^a• Avaliar a classe funcional da NYHA/WHO• Considerar o teste da marcha de 6 minutos• Considerar o NT-proBNP• Avaliar por ecocardiografia o grau de probabilidade de HP
Estratégia de vigilância	<p>Assintomática</p> <ul style="list-style-type: none">• Avaliar a classe funcional da NYHA/WHO cada 3 meses• Avaliar por ecocardiografia o nível da PAP cada 3 meses• Considerar a presença de outras indicações para o cateterismo do coração direito• Considerar avaliação adicional por suspeita de HP^a <p>Sintomática</p> <ul style="list-style-type: none">• Avaliar a classe funcional da NYHA/WHO• Fazer o teste da marcha de 6 minutos• Amostra de sangue para NT-proBNP• Avaliar por ecocardiografia o grau de probabilidade de HP• Considerar as indicações para cateterismo do coração direito num centro de referência de HP^a• Considerar a interrupção da terapêutica oncológica^b

HAP = hipertensão arterial pulmonar; HP = hipertensão pulmonar; NT-proBNP = terminal-N do peptídeo natriurético auricular do tipo B; NYHA = *New York Heart Association*; PAP = pressão arterial pulmonar; WHO = *World Heart Organization*.

^aConsultar os algoritmos de diagnóstico para suspeita de HP nas Recomendações da *European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS)* sobre Hipertensão Pulmonar (2015).

^bA HP induzida pelo dasatinib é habitualmente reversível com a cessação farmacológica.

2.9 Outras complicações cardiovasculares do tratamento do cancro

2.9.1 Doença do pericárdio

A pericardite aguda pode ocorrer com a administração de vários fármacos quimioterápicos (sobretudo as antraciclinas, mas também a ciclofosfamida, a citarabina e a bleomicina), e raramente durante a radioterapia.

2.9.2 Derrame pleural

O derrame pleural relacionado com o próprio cancro, com IC, com infeções ou com outras causas é comum em doentes oncológicos. Alguns fármacos anti-cancro (p. ex. o dasatinib e o imatinib) podem induzir a retenção do líquido ou um derrame pleural reversível.

2.9.3 Disfunção autonómica

As lesões da radioterapia no sistema nervoso cardíaco podem conduzir a um desequilíbrio simpático vagal caracterizado por taquicardia sinusal inapropriada, a alterações da variabilidade da frequência cardíaca e a diminuição da sensibilidade. Tal pode conduzir a um limiar de dor mais elevado ou a isquemia silenciosa nos sobreviventes de cancro com DC manifesta. O respetivo tratamento não difere do tratamento nos doentes não oncológicos.

2.10 Complicações cardiovasculares do tratamento do cancro em populações especiais

2.10.1 População pediátrica com cancro

As antraciclina e a radioterapia são os agentes cardiotóxicos mais comuns implicados no tratamento do cancro infantil. As complicações cardiovasculares foram detetadas em cerca de 8,1% de sobreviventes de cancro infantil.

2.10.2 Doentes idosos

A história de IC, de disfunção cardíaca, de hipertensão arterial, de diabetes e de DC em conjunto torna o sistema cardiovascular mais vulnerável para a carga adicional da quimioterapia ou da radiação.

2.10.3 Mulheres grávidas

O risco de cardiotoxicidade na gravidez parece ser semelhante ao da população feminina com a mesma idade. Os escassos dados existentes indicam uma reduzida transferência dos fármacos anti-cancro para a placenta, incluindo as antraciclina com exposição limitada ao feto. No entanto, não está claro se mesmo as pequenas concentrações de antraciclina afetam o desenvolvimento normal dos cardiomiócitos.

A observação a longo prazo dos casos não mostra efeitos cardiotóxicos a longo prazo nas crianças nascidas de mães tratadas com a terapêutica oncológica durante a gravidez.

3. Estratégias para a prevenção e atenuação das complicações cardiovasculares da terapêutica oncológica

3.1 Opções de tratamento para prevenir ou recuperar da disfunção do miocárdio induzida pela terapêutica oncológica

3.1.1 Antes do tratamento cardiotoxíco do cancro

A calendarização e a seleção da cardioproteção depende de diversas variáveis clínicas.

- Se o risco de cardiotoxicidade basal for elevado (**Tabela 4**: DCV pré-existente, terapêutica prévia com antraciclina ou fatores de risco mal controlados) ou se os doentes forem equacionados para doses elevadas totais cumulativas de antraciclina (> 250 – 300 mg/m² de doxorubicina ou equivalente **Tabela 5**) deve ser considerada medicação profilática cardioprotetora (inibidores ECA, ARA ou betabloqueantes) e uma otimização muito rigorosa do controlo do fator de risco (**Tabela 13**).
- Os doentes com cancro e DCV basal pré-existente necessitam de um especialista em cardio-oncologia e a seleção de opções de quimioterapia deve ser discutida com a equipa de cardio-oncologia.
- O facto de os doentes com um risco basal baixo, tratados com antraciclina, também beneficiarem de tratamento preventivo permanece controverso e, nesta fase, não poderá ser efetuada qualquer recomendação.

Tabela 13 Estratégias para reduzir a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia

Fármaco quimioterápico	Medida cardioprotetora potencial
Todos os fármacos quimioterápicos	Identificar e tratar os fatores de risco cardiovasculares
	Tratar as comorbidades (DC, IC, DAP, HT)
	Alongamento do QTc e <i>torsade de pointes</i> : - Evitar os fármacos que prolonguem o intervalo QT - Tratar as alterações eletrolíticas
	Minimizar a radiação cardíaca
Antraciclina e análogos	Dose cumulativa limite (mg/m ²): - Daunorrubicina < 800 - Doxorrubicina < 360 - Epirubicina < 720 - Mitoxantrona < 160 - Idarrubicina < 150
	Formulações de administração modificadas (doxorrubicina lipossômica) ou infusões contínuas
	Dexrazoxano como alternativa
	IECAs ou ARAs
	Betabloqueantes
Antraciclina e análogos	Estatinas
	Exercício aeróbico
Trastuzumab	IECAs
	Betabloqueantes

DAP = doença arterial periférica; DC = doença coronária; ECA = enzima de conversão da angiotensina; HT = hipertensão; IC = insuficiência cardíaca; IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; RCT = ensaio controlado aleatorizado.

3.1.2 Doentes com elevação da troponina

A estratégia de iniciar cardioproteção deve ser considerada em doentes oncológicos que apresentam elevação da troponina durante o tratamento com regimes quimioterápicos que contêm doses elevadas de antraciclinas.

3.1.3 Doentes com redução assintomática da fração de ejeção ventricular esquerda durante ou após o tratamento do cancro

A redução da FEVE relativamente à definição de cardiotoxicidade pode ser considerada como estágio B de IC especialmente se houver uma subida concomitante do peptídeo natriurético. Dependendo da importância da queda e do valor da FEVE, deve ser considerada a iniciação de uma ou mais terapêuticas da IC baseadas nas recomendações. O tratamento cardíaco específico durante seis meses após o final da quimioterapia aumentou a probabilidade de recuperação da função VE.

3.1.4 Doentes com redução assintomática no *strain* global longitudinal durante a quimioterapia

Atualmente não há evidência para iniciar uma cardioproteção específica, se os sinais precoces de disfunção miocárdica subclínica forem detetados durante a monitorização do SLG através de ecocardiografia. O SLG pode ser uma ferramenta mais sensível para detetar a cardiotoxicidade precoce, mas com base na evidência atualmente disponível, o tratamento do cancro não deve ser parado, interrompido ou a dose ser reduzida, com base numa nova redução do SLG isolado.

3.1.5 Doentes com insuficiência cardíaca durante e na sequência do tratamento do cancro

Os doentes com cancro, que apresentam IC clínica durante ou na sequência do tratamento do cancro, devem ser tratados de acordo com as atuais Recomendações da ESC para a Insuficiência Cardíaca. Se ocorrer durante a quimioterapia, é aconselhável a referência a um serviço especializado em cardio-oncologia. Se for planeada nova reintrodução dum fármaco, que provocou anteriormente cardiotoxicidade, recomenda-se vivamente a continuação de uma terapêutica farmacológica cardioprotetora com inibidores-ECA e betabloqueantes.

3.1.6 As intervenções não farmacológicas com um efeito cardioprotetor nos doentes com cancro

Deve ser vivamente aconselhado um comportamento positivo promotor da saúde, incluindo os estilos de vida saudáveis (dieta saudável, cessação tabágica, exercício regular, controlo do peso).

O exercício aeróbico, em particular, é considerado uma estratégia promissora não farmacológica para prevenir e/ou tratar a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia (Tabela 14).

Tabela 14 Resumo dos benefícios potenciais do exercício durante e/ou após o tratamento do cancro

Melhoria da:

- Função cardiorrespiratória e cardiovascular
- Composição corporal (preservação ou aumento da massa muscular, perda da massa gorda)
- Função imunológica
- Taxas de conclusão da quimioterapia
- Força e flexibilidades musculares
- Imagem corporal, auto-estima e humor

Redução de:

- Número e gravidade dos efeitos adversos incluindo náuseas, fadiga e dor
- Redução da duração do internamento
- Redução do stress, depressão e ansiedade

3.2 Prevenção dos eventos tromboembólicos

A prevenção primária, utilizando sobretudo a HBPM, deve ser proposta nos doentes ambulatoriais de alto risco tratados com quimioterapia (com mieloma múltiplo submetido a agentes anti-angiogénicos, ou com cancro do pâncreas localmente avançado ou metastizado ou cancro do pulmão) que não tenham risco excessivo de hemorragia.

Nos doentes internados por cancro, é razoável considerar a tromboprofilaxia com HBPM em função do risco-benefício individual.

Para os doentes com cateteres venosos centrais, a administração sistemática de heparinas não é aconselhável e as decisões sobre o tratamento devem ser individualizadas.

3.3 Estratégias para a atenuação de complicações relacionadas com a utilização de agentes específicos

3.3.1 Antraciclinas

Diversas estratégias podem ser utilizadas para prevenir a disfunção VE e a IC induzidas pelas antraciclinas para permitir manter a eficácia antineoplásica, incluindo a redução da dose cumulativa; a utilização de infusões contínuas (até 48 – 96 horas) para diminuir os níveis plasmáticos máximos nos doentes adultos; a utilização de

análogos (epirrubicina, pixantrone) ou de formulações lipossomais, que se pensa terem um risco inferior de cardiotoxicidade e que proporcionam uma eficácia antitumoral comparável; ou a utilização de dexrazoxane como cardioprotetor. Recomenda-se a administração de antraciclinas antes do paclitaxel, separando as infusões e/ou limitando a dose cumulativa de doxorubicina para 360 mg/m².

3.3.2 Terapêutica alvo anti HER-2

A administração concomitante de antraciclinas e de trastuzumab aumenta acentuadamente a incidência de IC, mas a cardiotoxicidade pode ser reduzida significativamente pela introdução de um intervalo sem fármacos entre os dois agentes.

Se a FEVE diminui para < 45% ou para > 10 pontos percentuais de um valor basal para um valor entre 45% e 49%, o trastuzumab deve ser interrompido e os inibidores ECAS devem ser iniciados; o trastuzumab deve ser então reiniciado se a FEVE recuperar para > 49%. Se a FEVE descer para menos de 50% mas for > 44%, o trastuzumab pode ser então continuado, devendo, no entanto, ser iniciado um inibidor ECA. Em casos selecionados pode ser preferível um betabloqueante a um inibidor ECA, dependendo das comorbilidades. A reversibilidade da disfunção VE e a oportunidade de restabelecer a administração do trastuzumab após o desenvolvimento da IC necessitam ser avaliadas rapidamente.

3.3.3 Análogos da pirimidina

O controlo agressivo dos fatores de risco da DC (tabagismo, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia) seguido por uma terapêutica farmacológica adequada deve preceder a administração destes fármacos. O risco aumenta acentuadamente nos doentes com história de DC, e uma administração profilática de nitratos e/ou de bloqueadores dos canais de cálcio pode não ser eficaz, não devendo os análogos da pirimidina ser aconselhados nestes doentes. No entanto, se uma terapêutica alternativa não estiver disponível, aconselha-se a monitorização rigorosa do doente.

3.3.4 Inibidores da via de sinalização do fator de crescimento do endotélio vascular

A avaliação cuidadosa dos fatores de risco cardiovascular basal, a monitorização rigorosa da pressão arterial e a descontinuação de fármacos que induzam subida da pressão arterial são essenciais para assegurar o tratamento rápido e agressivo da hipertensão nos doentes tratados com os inibidores da via de sinalização do VEGF.

3.3.5 Radioterapia

Para reduzir a dose de radiação cardíaca durante a radioterapia, foram apresentadas as seguintes técnicas e estratégias:

- Técnica de suspensão da respiração na inspiração profunda ou de *gating* respiratório que permitem a proteção do coração dos campos tangenciais e a redução de radiação nos órgãos em risco, sem compromisso do volume alvo clínico.
- Fontes múltiplas ou rotacionais de feixes de radiação (fotões/eletrões).
- Acelerador linear de partículas que permite o tratamento de doentes com igual ponderação dos campos anterior e posterior com proteção subcarinal e técnica de campo reduzido.
- Feixes de radiação de intensidade modulada que utilizam os colimadores multi-folha são superiores na proteção parcial.
- Transmissão e minimização das doses de radiação recebidas pelos tecidos normais.
- Sistemas de rastreamento alvo que permitem que o feixe seja direcionado para qualquer parte do corpo a partir de qualquer localização. Este método do tratamento de radioterapia assemelha-se a um tratamento cirúrgico e é também denominado «radiocirurgia» ou radioterapia estereotáxica.
- Planeamento da radioterapia para minimizar a distância máxima entre o contorno cardíaco anterior e os bordos do campo tangencial posterior.
- Técnicas da suspensão voluntária da respiração na inspiração profunda passiva que reduzem a radiação a todo o coração e à LAD em alguns doentes com cancro da mama esquerda.

4. Programas de vigilância a longo prazo para os sobreviventes de cancro

A população de doentes sobreviventes de cancro de longo prazo após o diagnóstico e o tratamento do cancro, aumentou substancialmente na última década. Torna-se imperativo alertar os doentes para o risco de doença cardíaca entre os sobreviventes de cancro assim como proporcionar um seguimento adequado de tais doentes na prática clínica. Os doentes devem ser informados sobre o risco acrescido de DCV no início da quimioterapia e devem ser aconselhados e ajudados a fazer alterações no seu estilo de vida.

4.1 Disfunção miocárdica

Tanto as crianças como os adultos sobreviventes de quimioterapia à base de antraciclinas têm um risco permanente de desenvolvimento da disfunção VE e da IC. Deve ser equacionado um rastreio periódico nos sobreviventes tratados com doses cumulativas elevadas ou com evidência de disfunção VE reversível durante o tratamento do cancro. Não é recomendada uma descontinuação precoce da terapêutica cardioprotetora da IC nestes doentes.

4.2 Doença vascular

A avaliação da DC, da isquemia e da doença vascular é recomendada em doentes com história de radiação no mediastino, mesmo se assintomática, com início cinco anos após o tratamento e pelo menos a cada cinco anos depois disso. Devido ao risco acrescido de acidente vascular cerebral nos doentes com radiação prévia na zona do pescoço, deve ser incluída uma ultrassonografia das artérias carótidas para excluir a presença de aterosclerose subclínica para avaliação completa do risco cerebrovascular.

4.3 Doença valvular

A *European Association of Cardiovascular Imaging* e a *American Society of Echocardiography* (EACVI/ASE) recomendam história anual e exame físico com ecocardiografia nos doentes sintomáticos. Para os doentes assintomáticos, o documento de consenso das EACVI/ASE recomenda um rastreio por ecocardiografia transtorácica 10 anos após a radiação e exames periódicos cada cinco anos depois disso.

5. Perspetivas futuras e áreas em investigação

É ainda pouco claro se a prevenção primária é apenas relevante nos doentes de alto risco cardiovascular ou quando se utiliza terapêutica com potencial cardiotoxicidade elevado. A evidência existente que apoia as estratégias de prevenção cardiovascular na cardio-oncologia é apenas sugestiva e requer validação adicional. A prevenção secundária já faz parte das recomendações de prática clínica, embora persistam questões por resolver.

São necessários critérios validados prospetivamente quanto à cardiotoxicidade precoce, que sejam representativos de morbilidade e de mortalidade tardia. A sensibilidade da abordagem atual baseada na avaliação seriada da FEVE é insuficiente. Diversos biomarcadores circulantes (troponina I e BNP ou NT-proBNP) foram considerados úteis para a deteção precoce da disfunção miocárdica e da IC franca relacionadas com as terapêuticas oncológicas. No entanto, são necessários dados conclusivos para estabelecer se os biomarcadores prevêm com segurança, sequelas tardias clinicamente relevantes do tratamento do cancro.

As consequências de interromper a terapêutica do cancro permanece por determinar, não devendo contudo ser assumida com ligeireza, uma vez que há exemplos de que interrupções de ciclos terapêuticos ou tratamentos incompletos, se traduzem em resultados menos eficazes no tratamento do cancro.

Notas

A series of 20 horizontal dotted lines for taking notes.



**EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®**

©2016 The European Society of Cardiology

Nenhuma parte das presentes Recomendações pode ser traduzida ou reproduzida sob qualquer forma sem a autorização escrita da ESC.

O seu conteúdo consiste na adaptação das Recomendações Europeias para a Prevenção da Doença Cardiovascular na Prática Clínica

(*European Heart Journal* 2016;37:2315-2381) - doi: 10.1093/eurheartj/ehw 106).

Para aceder ao texto integral conforme foi publicado pela European Society of Cardiology visite o nosso site:

www.escardio.org/guidelines

Copyright © European Society of Cardiology 2016 – Todos os direitos reservados.

O conteúdo destas Recomendações da European Society of Cardiology (ESC) foi publicado unicamente para uso profissional e educativo. Não está autorizado o seu uso comercial. Nenhuma parte das presentes Recomendações da ESC pode ser traduzida ou reproduzida sob qualquer forma sem autorização escrita da ESC. A autorização pode ser obtida mediante apresentação de um pedido por escrito dirigido à ESC, Practice Guidelines Department, 2035, route de Colles – CS 80179 Biot – 06903 Sophia Antipolis Cedex – França. Endereço electrónico: guidelines@escardio.org.

Renúncia de responsabilidade:

As Recomendações da ESC expressam a opinião da ESC e foram elaboradas após cuidadosa consideração do conhecimento científico e médico e das evidências disponíveis à data da sua redação.

A ESC não é responsável por qualquer contradição, discrepância e/ou ambiguidade entre as Recomendações da ESC e quaisquer outras sugestões oficiais ou recomendações publicadas pelas autoridades relevantes no âmbito da saúde pública, em particular relacionadas com o bom uso dos cuidados de saúde ou de estratégias terapêuticas. Os profissionais de saúde são encorajados a tê-las em consideração no exercício da sua avaliação clínica bem como na determinação e implementação de estratégias médicas preventivas, diagnósticas ou terapêuticas. No entanto, as recomendações da ESC não se devem sobrepor em caso algum à responsabilidade individual dos profissionais de saúde de tomarem as decisões ajustadas e rigorosas com base nas circunstâncias específicas dos doentes de forma individualizada, de mútuo acordo com cada doente e, se adequado e/ou exigido, com o representante ou encarregado do doente. As Recomendações da ESC também não dispensam os profissionais de saúde de terem em consideração de forma cuidada e integral a actualização das recomendações ou sugestões oficiais publicadas pelas autoridades competentes dedicadas à saúde pública de modo a tratar cada caso à luz de dados aceites cientificamente ao abrigo das suas respetivas obrigações éticas e profissionais. Cabe igualmente ao profissional de saúde verificar as regras e regulamentos aplicáveis aos medicamentos e dispositivos médicos à data da prescrição do tratamento.

Para mais informações

www.escardio.org/guidelines



**EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®**

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
LES TEMPLIERS - 2035 ROUTE DES COLLES
CS 80179 BIOT

06903 SOPHIA ANTIPOLIS CEDEX, FRANCE

PHONE: +33 (0)4 92 94 76 00

FAX: +33 (0)4 92 94 76 01

E-mail: guidelines@escardio.org

Para mais informações

www.escardio.org/guidelines