

# HIPERTENSÃO ARTERIAL NO TRATAMENTO DO CÂNCER

## HYPERTENSION IN CANCER TREATMENT

Louise Pinheiro Moutinho  
Machado<sup>1,2</sup>  
Henrique Godoy<sup>1,2</sup>

1. Disciplina de Cardiologia, Serviço de Cardioncologia, da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), SP, Brasil.  
2. Hospitais Sancta Maggiore, Prevent Senior, SP, Brasil.

Correspondência:  
Henrique Godoy  
Disciplina de Cardiologia - Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), R. Napoleão de Barros, 715, Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil.  
CEP: 04024-002  
godoy.henrique@gmail.com

Recebido em 01/08/2017,  
Aceito em 01/09/2017

### RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos. No Brasil, a hipertensão arterial atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular. A HAS é uma das comorbidades mais frequentemente observadas em pacientes com câncer. Algumas drogas são diretamente relacionadas ao desenvolvimento ou piora da HAS como os agentes alquilantes e os inibidores do fator de crescimento endotelial. O controle adequado dos níveis de pressão arterial (PA) em pacientes com câncer visa aumentar a tolerância dos doentes à quimioterapia, reduzir a incidência de lesões em órgãos-alvo e, em última análise, reduzir a mortalidade geral. A PA deve ser aferida semanalmente durante o primeiro ciclo e a cada duas a três semanas após. O diagnóstico e tratamento da HAS devem seguir as recomendações atuais da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão e, quando possível, realizados antes do tratamento oncológico. Os IECA e BRA são anti-hipertensivos usados com maior frequência para o tratamento da HAS associada aos inibidores de fator de crescimento endotelial (iVEGF). Os bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem, são contraindicados com o uso concomitante de iVEGF. A descontinuação definitiva deve ser o último recurso. Os oncologistas e cardiologistas devem desenvolver abordagens em conjunto para manejar a HAS de forma eficaz e segura, com objetivo de manter o benefício do tratamento oncológico e de diminuir a morbidade e mortalidade cardiovascular.

**Descritores:** Câncer, Hipertensão, Cardiologia

### ABSTRACT

*Systemic arterial hypertension (SAH) is a multifactorial condition, characterized by a sustained elevation in blood pressure. In Brazil, arterial hypertension affects 32.5% (36 million) adult individuals, more of 60% of whom are elderly, directly or indirectly contributing to 50% of deaths due to cardiovascular disease. SAH is one of the most commonly observed comorbidities in people with cancer. Some drugs are directly related to the development or worsening of SAH, such as alkylating agents and endothelial growth factor inhibitors. Adequate control of blood pressure (BP) in patients with cancer aims to increase patients' tolerance to chemotherapy, reduce the incidence of target organ damage and, ultimately, reduce overall mortality. BP must be measured every week in the first cycle and every two-three weeks after. The diagnosis and treatment of SAH should follow the current recommendations of the VII Brazilian Guideline on Hypertension, and where possible, should be performed before the oncological treatment. ACE inhibitors and ARBs are the most commonly used antihypertensive drugs for the treatment of SAH associated with vascular endothelial growth factor inhibitors (VEGFI). Non-dihydropyridine calcium channel blockers, such as Verapamil and Diltiazem, are contraindicated with the concomitant use of VEGFI. Definitive suspension should be the final resort. Oncologists and cardiologists must develop joint approaches to manage the SAH effectively and safely, with the objective of maintaining the benefit of the oncological treatment and reducing cardiovascular morbidity and mortality.*

**Keywords:** Hypertension, Cancer, Cardiology.

### INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos. Frequentemente se associam a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como

dislipidemia, obesidade e diabetes melito. Mantém associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca. No Brasil, a hipertensão arterial atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular.<sup>1</sup>

A HAS é uma das comorbidades mais frequentemente observadas em pacientes com câncer, com prevalência pré-quimioterapia similar à da população geral. Entretanto, durante o tratamento oncológico observa-se incidência de 33% casos de HAS, incluindo o surgimento de hipertensão severa e crises hipertensivas.<sup>2-4</sup>

As maiores incidências de HAS são observadas em pacientes com câncer renal e gástrico.<sup>3</sup> Além do tipo de câncer, a incidência e severidade da HAS são influenciadas pela idade do doente, pela presença de doença cardiovascular e pela terapia antineoplásica utilizada.<sup>4</sup>

Algumas drogas são diretamente relacionadas ao desenvolvimento ou piora da HAS existente, como os agentes alquilantes (Ex. ciclofosfamida, cisplatina), os inibidores do fator de crescimento endotelial (Ex. bevacizumabe) e inibidores da tirosinoquinase (Ex. sunitinibe, sorafenib, pazopanib).<sup>5,6</sup> Nestes últimos a incidência de novos casos de HAS é de 20,0% e 25,0% (Tabela 1) com desenvolvimento de hipertensão severa em 2-20% dos casos.<sup>6,7</sup>

## INIBIDORES DO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL/ INIBIDORES DE TIROSINOQUINASES

Os Inibidores do fator de crescimento endotelial e os Inibidores de tirosinoquinases (IVGEF) estão associados à HAS por atuarem em fatores neuro-hormonais e por causarem dano glomerular. Estas drogas inibem a atividade da tirosinoquinase do receptor de crescimento do endotélio vascular, responsável pelo aumento da permeabilidade capilar, produção de óxido nítrico, migração e proliferação das células endoteliais. Com isso, a hipertensão se desenvolve quando a biodisponibilidade de óxido nítrico se reduz, levando a vasoconstrição,

aumento produção de endotelina-1, rarefação dos capilares e aumento da resistência periférica.<sup>5,8</sup>

O aparecimento ou piora das HAS com esses agentes pode ocorrer nas primeiras 24 horas, mas tipicamente é observado nas primeiras semanas de tratamento. Geralmente os níveis pressóricos retornam aos valores basais assim que a terapia é descontinuada. O desenvolvimento de HAS é considerado como marcador da eficácia antineoplásica, mas não há evidência que a terapia anti-hipertensiva prejudica a resposta oncológica.<sup>7,8</sup>

## AGENTES ALQUILANTES

Agentes alquilantes são usados em um grande número de protocolos de tratamento de tumores sólidos e de neoplasia hematológicas. A HAS é comumente vista com o uso de cisplatina e busulfan e menos frequente com o uso de ciclofosfamida. Esses efeitos são observados tanto agudamente, quando anos após a descontinuação da terapia. Sugere-se que a disfunção endotelial, a vasoconstrição arterial e piora da função renal sejam os responsáveis pela indução da HAS.<sup>9,10</sup>

## INIBIDORES DA CALCINEURINA

Os inibidores de calcineurina (Ex. ciclosporina, tacrolimus) causam HAS pela ativação do sistema simpático, nefrotoxicidade e pelo aumento da síntese da endotelina-1. O efeito vasopressor ocorre geralmente a partir das primeiras seis semanas de terapia, em pacientes previamente hipertensos, com doença renal crônica e no uso concomitante de corticosteroides e não está relacionado à idade, sexo ou raça.<sup>11,12</sup>

A ciclosporina é a principal representante dessa classe de drogas e a HAS ocorre principalmente nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea.<sup>11</sup> O tacrolimus, outra droga inibidora de calcineurina, causa HAS menos frequentemente. A substituição da ciclosporina por tacrolimus pode resolver a HAS em alguns casos. Além disso, a HAS induzida por tacrolimus pode ser tratada de maneira eficiente com apenas uma classe de anti-hipertensivos.<sup>12</sup>

## CORTICOSTEROIDES

Corticosteroides são frequentemente usados no tratamento do câncer. A ação hipertensiva é dose dependente e envolve o aumento da produção de angiotensina, com retenção de sal e água, ativação do sistema simpático e aumento a sensibilidade de substâncias vasoativas.<sup>13</sup>

## DIAGNÓSTICO, MONITORAMENTO E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

No passado, com o prognóstico limitado do tratamento do câncer, pouca ênfase era dada para o controle de comorbidades neste grupo de pacientes. Entretanto, com a melhora significativa da sobrevida obtida com os modernos tratamentos, observou-se que o adequado controle das doenças associadas pode reduzir a mortalidade e a toxicidade do tratamento oncológico. Com isso, o adequado controle dos níveis de pressão arterial em pacientes com câncer visa aumentar a tolerância dos doentes à quimioterapia planejada, reduzir a incidência de lesões em órgãos-alvo e, em última análise, reduzir a mortalidade geral.<sup>12</sup>

Tabela 1. Incidência de hipertensão arterial associada à quimioterapia.

Medicamentos	Incidência geral de HAS (%)
Anticorpo anti-VEGF	
Bevacizumabe	4-35
Inibidores da tirosinoquinases	
Pazopanib	40-47
Sorafenib	17-43
Sunitinib	15-34
Vandetanib	33
Agentes alquilantes	
Busulfatan	36
Cisplatina	39
Inibidores da calcineurina	
Ciclosporina	60-80
Tacrolimus	30
Imunossupressores	
Micofenolato mofetil	28-78
Inibidores MTOR	
Sirolimus	45-49
Outros	
Esteroides	20
Eritropoetina	13,7-27,7

Fonte: Adaptado de The MD Anderson manual of medical oncology<sup>19</sup>

A pressão arterial (PA) deve ser medida antes do início da terapia oncológica e regularmente durante o tratamento, principalmente durante o primeiro ciclo de quimioterapia. A PA deve ser aferida semanalmente durante o primeiro ciclo e a cada duas-três semanas.<sup>14-16</sup> Faz-se necessário lembrar que é fundamental o controle adequado da dor e estresse para a correta aferição da PA.<sup>1,3</sup>

O diagnóstico e tratamento da HAS devem seguir as recomendações atuais da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão (Figura 1)<sup>1</sup> e, quando oportuno, realizados ainda antes do tratamento oncológico. Em pacientes que já estão recebendo terapia anti-hipertensiva, deve-se verificar a aderência medicamentosa e otimizar a terapêutica, se necessário com mudança de dose ou classe de medicamento ou, ainda, acrescentar uma nova droga. É importante considerar na escolha do anti-hipertensivo as indicações, contraindicações, efeitos adversos e interações medicamentosas.<sup>1,12,13</sup>

Pacientes em uso de inibidores do fator de crescimento endotelial ou de inibidores de tirosinoquinases (IVGEF) devem ser monitorados e tratados de forma rápida e agressiva (Figura 2).<sup>14,15</sup> Por outro lado, o tratamento quimioterápico não deve ser retardado, desde que o paciente esteja assintomático e com níveis abaixo dos que aqueles relacionados a complicações agudas.<sup>14</sup>

Os IECA e bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) são as drogas mais frequentemente usadas para

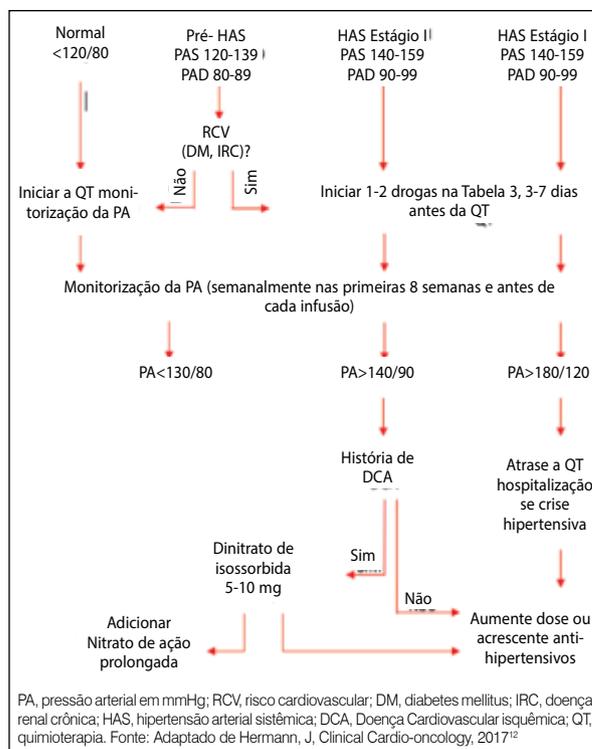


Figura 2. Fluxograma para tratamento e monitorização da pressão arterial em pacientes utilizando IVEGF.

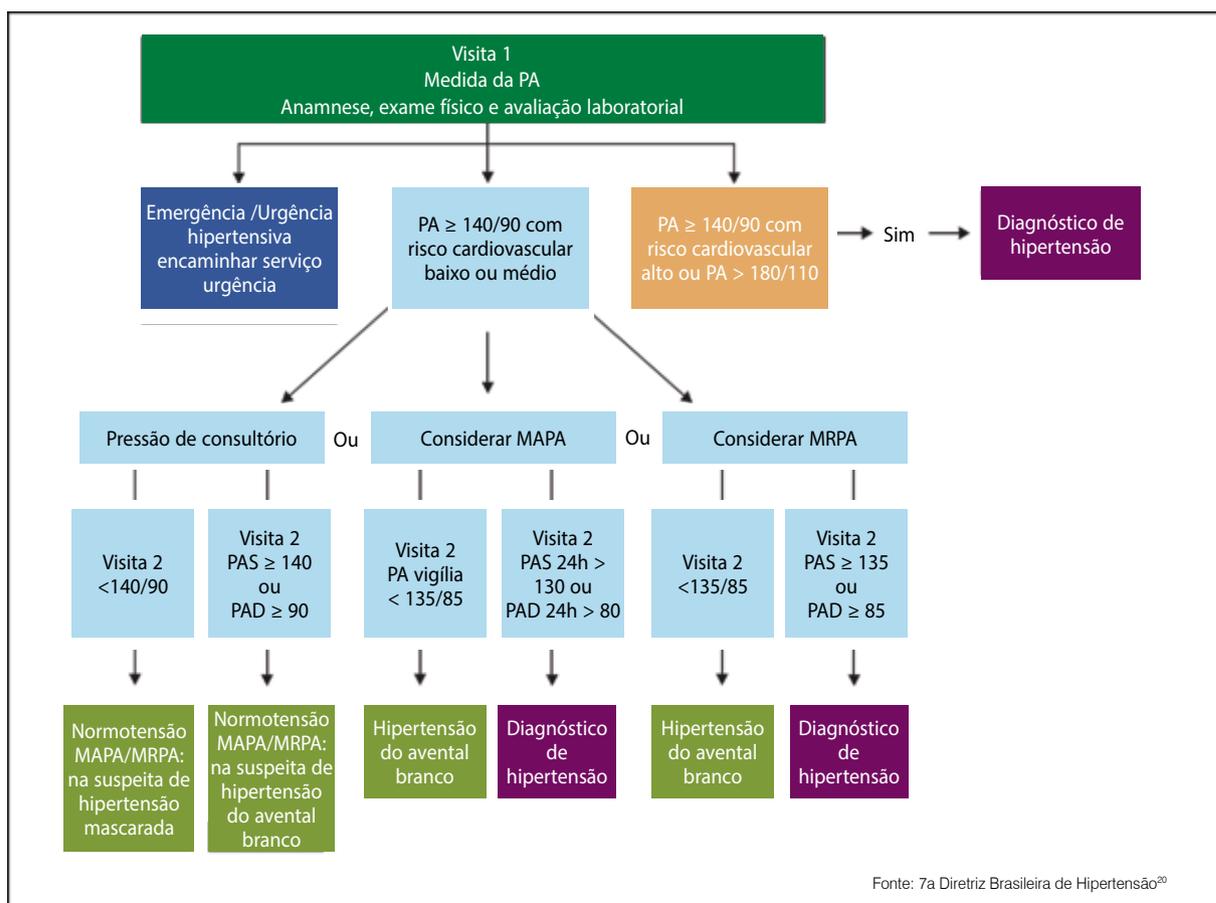


Figura 1. Fluxograma de diagnóstico de hipertensão arterial.

o tratamento da HAS associada ao IVGEF. Apesar da falta de evidências robustas sobre o papel do sistema renina, angiotensina, aldosterona na fisiopatologia da hipertensão induzida pelo uso de IVGEF, o benefício endotelial e o efeito anti-proteinúria justificam o uso dos IECA/BRA nesta situação. Além disso, estas drogas podem diminuir a PA relativamente mais rápido que outras classes de anti-hipertensivos, como os bloqueadores de canal de cálcio, o que é particularmente importante na HAS induzida por IVGEF.<sup>14,16</sup>

Vale ressaltar que bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos, como o verapamil e do diltiazem, são contraindicados com o uso concomitante de IVGEF, pela inibição do citocromo p450 (CYP450) e aumento da concentração de IVGEF circulante.<sup>17,18</sup>

A redução da dose ou interrupção temporária da quimioterapia pode ser considerada nos casos de hipertensão severa ou sintomática. Os ensaios clínicos geralmente usam a medida de PA maiores de 160/90 ou hipertensão sintomática como critério de interrupção das

drogas IVGEF por pelo menos quatro semanas até a PA estar melhor controlada.<sup>16-18</sup> A descontinuação definitiva deve ser o último recurso, após a tentativa otimização do tratamento anti-hipertensivo.<sup>4</sup>

## CONCLUSÃO

A hipertensão é uma comorbidade comum em pacientes com neoplasia e uma complicação frequente em pacientes submetidos à quimioterapia. Os oncologistas e cardiologistas devem desenvolver abordagens em conjunto para manejar a hipertensão arterial de forma eficaz e segura, com objetivo de manter o benefício do tratamento oncológico e de diminuir a morbidade e mortalidade cardiovascular.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

**CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:** Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. LPMM e HG foram os principais contribuintes na elaboração do manuscrito, realizaram a pesquisa bibliográfica, revisão do manuscrito e contribuíram para o conceito intelectual do estudo.

## REFERÊNCIAS

- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3 Supl.3):1-83.
- Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:379252.
- Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;1;21(1):60-5.
- Kuriakose RK, Kukreja RC, Xi L. Potential Therapeutic Strategies for Hypertension-Exacerbated Cardiotoxicity of Anticancer Drugs. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:8139861. doi:10.1155/2016/8139861.
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013;34:1102-11.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2):125-134.
- Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med*. 2008;358(1):95-7.
- Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9(2):117-123.
- Dehghani A, Saberi S, Nematbakhsh M. Cisplatin-induced nephrotoxicity alters blood pressure response to angiotensin II administration in rats. *Advanced Biomedical Research*. 2016;5:53.
- Daher IN, Yeh ET. Vascular complications of selected cancer therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5(12):797-805.
- Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 1:121-4.
- Cameron AC, Ninian NL, Touyz RM. Cardiovascular Complications from Cancer Therapy. In Hermann, J. *Clinical Cardio-oncology*. Philadelphia: Elsevier, 2017.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159 – 2219.
- Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):596-604.
- Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Onco*. 2009;20:807-15.
- Mouhayr E, El-Haddad D, Kim P, Thompson K. *Onco-Cardiology*. In Kantarjian, H, Wolff, R.A. *The MD Anderson manual of medical oncology*. 3th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016.
- De Jesus-Gonzalez N, Robinson E, Moslehi J, Humphrey BD, et al. Management of antiangiogenic therapy- induced hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3): 607-15.
- Mouhayr E, El-Haddad D, Kim P, Thompson K. *Onco-Cardiology*. In Kantarjian, H, Wolff, R.A. *The MD Anderson manual of medical oncology*. 3th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016.