

CARDIO-ONCOLOGIA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

CARDIO-ONCOLOGY IN THE PEDIATRIC POPULATION

RESUMO

Nas últimas décadas, a oncologia pediátrica tem demonstrado expressivo sucesso no tratamento do câncer infantojuvenil, com significativo aumento das taxas de cura e sobrevida, principalmente devido ao diagnóstico precoce e à quimioterapia mais eficaz, além do auxílio da radioterapia em determinadas situações. Contudo, os medicamentos que curam o câncer também se comportam como adversários de vários sistemas orgânicos. Os sobreviventes do câncer infantojuvenil são, particularmente, mais vulneráveis às condições crônicas de morbidade relacionadas com os efeitos colaterais do tratamento, especialmente sobre o sistema cardiovascular – cardiotoxicidade. Quando não diagnosticados e tratados em tempo hábil, o dano cardiovascular relacionado ao tratamento do câncer poderá tornar-se progressivo e, frequentemente, irreversível. As complicações cardiovasculares lideram as causas de morbidade e mortalidade entre os pacientes oncológicos, depois das complicações relacionadas com o câncer propriamente dito. Estratégias de prevenção e monitoramento efetivo são a chave para um tratamento mais seguro. É incontestável a importância da parceria entre oncologistas pediátricos e cardiologistas pediátricos e o apoio da equipe multiprofissional para atender a crescente demanda dessa população de pacientes, com a finalidade maior da cura com qualidade de vida.

Descritores: Cardiotoxicidade; Antraciclina; Sobreviventes.

ABSTRACT

In recent decades, pediatric oncology has shown good success in the treatment of children and adolescents with cancer, with a significant increase in the rates of cure and survival, mainly due to early diagnosis and more effective chemotherapy drugs, but also with the help of radiotherapy in certain situations. However, drugs that cure cancer also behave as opponents of several organ systems. Survivors of childhood cancer, in particular, are more vulnerable to chronic conditions of morbidity related to side effects of treatment, especially on the Cardiovascular System - Cardiotoxicity. If not diagnosed and treated in a timely manner, cardiovascular damage related to cancer treatment can become progressive and often, irreversible. Cardiovascular complications are the leading causes of morbidity and mortality among cancer patients, after complications related to cancer. Strategies for prevention and effective monitoring are the key to safer treatment. The importance of the partnership between Pediatric oncologists and cardiologists and the multiprofessional team is undeniable, to meet the growing demand of this patient population, with the main purpose of cure with quality of life.

Descriptors: Cardiotoxicity; Anthracyclines; Survivors.

Maria Verônica Câmara
dos Santos¹

Claudia Cosentino Gallafrio²

1. Unidade de Insuficiência Cardíaca
do Instituto do Coração (InCor)
da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo – FMUSP,
SP, Brasil.

2. Instituto de Oncologia Pediátrica
(IOP), GRAACC – UNIFESP, São Paulo,
SP, Brasil.

Correspondência: Av. Dr. Enéas de
Carvalho Aguiar, 44. São Paulo, SP,
Brasil. 05403-900. veronicasantos.
md@gmail.com

Recebido em 04/09/2017,
Aceito em 30/10/2017

INTRODUÇÃO

O crescente número de indivíduos curados de câncer no mundo tem despertado as atenções quanto à necessidade do acompanhamento clínico desses pacientes em longo prazo. Os sobreviventes ao câncer infantojuvenil representam significativa parte desse contexto, pois aproximadamente 1/4 destes sobrevivem mais de trinta anos após o diagnóstico.¹ Nos Estados Unidos, 75% dos sobreviventes ao tratamento do câncer na idade pediátrica desenvolvem uma ou mais complicações cardiovasculares secundárias; sendo que, um em cada cinco adultos abaixo de 45 anos, apresenta altas

chances de desenvolver alguma sequela cardiovascular severa ou morte.^{2,3}

A eficácia do tratamento do câncer deve-se, atualmente, aos potentes quimioterápicos, bem como às técnicas avançadas de radioterapia e cirurgia. Atualmente, as taxas de cura chegam a cerca de 80% em determinadas neoplasias onco-hematológicas na população infanto juvenil.^{1,4,5} Contudo, os medicamentos que curam o câncer também se comportam como adversários de vários sistemas orgânicos. A população pediátrica é, particularmente, mais vulnerável às condições crônicas de morbidade relacionadas aos efeitos

colaterais do tratamento, especialmente sobre o sistema cardiovascular, por estarem em processo de crescimento e desenvolvimento corporal. Além disso, os cardiomiócitos possuem uma limitada capacidade de regeneração e o metabolismo das drogas nessa população comporta-se de modo diferente, quando comparados aos adultos.⁴ Desse modo, lesões consideradas de pequena gravidade na época do tratamento, podem comprometer evolutivamente a função miocárdica ao longo do tempo, e virem a descompensar na idade adulta.

As complicações cardiovasculares, também conhecidas como cardiotoxicidade, lideram as causas de morbidade e mortalidade entre os pacientes oncológicos, depois das complicações relacionadas ao próprio câncer.^{6,7} Nesse contexto, a cardio-oncologia mostra o quanto é necessária a interação entre oncologistas e cardiologistas, visando um tratamento mais seguro que permita atingir os objetivos de cura e qualidade de vida.

As antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina e mitoxantrone) são potentes quimioterápicos, presentes em mais da metade dos protocolos terapêuticos infanto juvenis.^{5,7} São consideradas importantíssimas nos resultados satisfatórios do tratamento de diversas neoplasias hematológicas e em tumores sólidos. Porém, elas estão diretamente envolvidas com diversos efeitos cardiotoxícos indesejáveis, conhecidos há décadas e ainda motivo de inúmeros estudos, especialmente quanto à disfunção miocárdica.^{1,7}

As alterações tóxicas relacionadas ao tratamento quimioterápico e/ou radioterápico proporcionam consequências irreversíveis a diversos territórios sistêmicos, dentre eles microcirculação e macrocirculação cardíaca e periférica.^{7,8} Elas podem se manifestar durante o tratamento oncológico (agudas) ou após a conclusão deste (crônicas: precoce, no intervalo do primeiro ano após o tratamento, e, tardia, mais de um ano após).

A insuficiência cardíaca lidera as estatísticas desse universo de complicações, sendo 15 vezes mais prevalente em comparação com a população em geral. Manifesta-se tanto nas formas de cardiomiopatia dilatada quanto restritiva, de acordo com a etiologia da agressão e tempo de tratamento. A forma dilatada pode ocorrer em curto prazo, usualmente relacionada às altas doses de antraciclinas. A forma restritiva, usualmente diagnosticada por disfunção diastólica, pode ser diagnosticada anos após o tratamento, levando ao risco de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada.^{4,7,9} O processo de remodelamento miocárdico acontece de forma gradual e progressiva, até a função miocárdica atingir seus limites inferiores e mostrar-se clinicamente.

Arritmias cardíacas diversas, alterações da pressão arterial, coronariopatias, pericardiopatias e eventos tromboembólicos também fazem parte das consequências adversas relacionadas aos vários quimioterápicos, tanto na população adulta como na pediátrica.^{7,8,10} Tais situações podem se desenvolver de forma subclínica (oculta), só diagnosticadas em tempo hábil devido à conscientização da investigação rotineira durante e após o tratamento.^{4,7}

A cardio-oncologia também participa dos processos de identificação e condução conjunta no manejo dos tumores primários (benignos e malignos) e secundários (metastáticos).¹¹

MECANISMOS DE TOXICIDADE PELAS ANTRACICLINAS

A potente ação antitumoral das antraciclinas reflete-se não apenas nas células neoplásicas, mas também em células saudáveis, como as do coração. Vários estudos têm demonstrado diferentes mecanismos pelos quais as antraciclinas lesionam a célula miocárdica. O estresse oxidativo é uma das teorias mais citadas. No espaço extracelular, as antraciclinas unem-se ao íon ferro e complexos ferro-sos e entram por difusão passiva através da membrana celular para o interior da célula. No citoplasma, continua a unir-se ao ferro e desencadeia reações de oxirredução com consequente formação de radicais livres que lesionam várias organelas. Todos são unânimes em considerar que os alvos principais desse dano celular são a mitocôndria e o núcleo. A mitocôndria possui abundante concentração de cardiolipina em sua superfície. As antraciclinas possuem alta afinidade lipídica, e consequentemente, pela cardiolipina, o que as permite atingir facilmente seu interior promovendo a depleção de ATP e morte desta importante organela. O retículo sarcoplasmático também é comprometido levando à alteração no metabolismo do cálcio intracelular, e consequente dano ao aparelho contrátil da musculatura cardíaca. Porém, o núcleo representa um alvo imprescindível para a ação antitumoral das antraciclinas. O dano ao núcleo do cardiomiócito é especialmente determinado pela ação das antraciclinas sobre a Topoisomerase 2 β , permitindo a quebra da dupla hélice do DNA com impedimento da replicação e transcrição da célula neoplásica.¹⁰ Todos esses mecanismos sinalizam processos de apoptose e morte celular. Nesse contexto, o cardiomiócito sofre consequências irreversíveis, histologicamente expressas por desarranjo das miofibrilas, vacuolização e fibrose intersticial.^{4,10-13}

Alguns estudos apontam variações de 1% a 16% quanto à incidência de insuficiência cardíaca secundária às antraciclinas. Essa expressão poderá ser mais robusta se investigações mais constantes fizerem parte do acompanhamento desses pacientes.^{1,4,6} O diagnóstico de lesões subclínicas poderá estar presente em cerca de 65% dos sobreviventes.^{1,4,14}

Quando quimioterapia e radioterapia estão associadas, 26% dos pacientes poderá apresentar disfunção miocárdica nos primeiros seis meses de tratamento; 20% destes poderá apresentar insuficiência cardíaca sintomática com probabilidade de até 50% de morte em dois anos.¹⁻³ Outros quimioterápicos também podem exercer efeitos tóxicos isoladamente ou potencializados pela associação com antraciclinas e/ou radioterapia.^{7,12} (Tabela 1)

FATORES DE RISCO PARA CARDIOTOXICIDADE

Várias condições podem ser consideradas como potencialmente facilitadoras de maior risco para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares decorrentes do tratamento oncológico. São reconhecidos como fatores não modificáveis a idade, gênero, condições genéticas; e, modificáveis os relacionados ao tratamento e aos hábitos pessoais. Crianças menores de cinco anos na época do tratamento são especialmente mais susceptíveis aos efeitos tóxicos do tratamento de câncer. As repercussões hemodinâmicas

Tabela 1. Principais quimioterápicos usados em oncologia pediátrica e complicações cardiovasculares associadas.

Quimioterápicos	Efeitos Cardiovasculares - Cardiotoxicidade
Antraciclina	
Doxorrubicina	Disfunção ventricular esquerda. Miocardite. Arritmias. Pericardite.
Daunorrubicina	
Epirrubicina	
Idarrubicina	
Mitoxantrone	
Agentes alquilantes	
Ciclofosfamida	Insuficiência cardíaca. Miocardite. Arritmias. Cardiomiopatia hemorrágica. Insuficiência renal.
Ifosfamida	Insuficiência renal. Arritmias. Elevações transitórias do segmento ST e elevações de T.
Melfalano	Disfunção ventricular esquerda e choque cardiogênico (especialmente, se associado à fludarabina). Hipotensão. Dor torácica. Parada cardíaca.
Carmustina (BCNU)	Isquemia miocárdica (rara). Dor torácica. Hipotensão. Taquicardia sinusal.
Bussulfano	Taquicardia. Fibrose endocárdica. Fibrose pulmonar com disfunção ventricular direita secundária.
Cisplatina	Fibrilação atrial. Taquicardia supraventricular. Bloqueio pelo ramo direito. Infarto do miocárdio (dor torácica, palpitações, náusea, vômitos, elevação da CK-MB).
Carboplatina	Insuficiência renal secundária à disfunção ventricular esquerda.
Antimetabólicos	
Metotrexate	Síncope. Miocardite. Arritmias (taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular).
Citarabina (Ara-C)	Derrame pericárdico com ou sem tamponamento.
Fludarabina	Choque cardiogênico (especialmente, se associada ao melfalano).
5-Fluorouracil (5-FU)	As complicações poderão ocorrer 2-5 dias após a infusão (decorrentes de vaso espasmo, trombose, lesões endoteliais e apoptose do cardiomiócito): isquemia miocárdica, angina, arritmias, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico.
Alcalóides da vinca	
Vincristina	Hipertensão arterial sistêmica. Isquemia miocárdica. Infarto do miocárdio.
Vimblastina	
Vinorelbina	
Inibidores da topoisomerase e epipodofilotoxinas	
Irinotecano (CPT-11)	Bradicardia (eventualmente).
Topotecano	NDN
Etoposido	Infarto do miocárdio ou angina devido a espasmo coronariano ou lesão endocárdica direta.
Teniposido	Hipotensão. Arritmias (algumas vezes fatais).
Terapias alvo	
Anticorpos monoclonais	
Rituximabe	Arritmias e angina, em menos de 1%. Edema pulmonar. Infarto do miocárdio. Fibrilação ventricular e choque cardiogênico.
Alemtuzumabe	Hipotensão. Arritmias. Isquemia miocárdica. Infarto miocárdico.
Inibidores da tirosina quinase	
imatinibe	Disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.
Nilotinibe	Prolongamento do intervalo QT e morte súbita.
Dasatinibe	Dor torácica. Derrame pericárdico. Disfunção ventricular esquerda. Insuficiência cardíaca. Prolongamento do intervalo QT.
Agentes biológicos	
interferons	Isquemia miocárdica. Arritmias (20%): taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, Flutter, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular, extrasístoles atriais e ventriculares, ou ritmo atrial ectópico). Cardiomiopatia (disfunção ventricular e insuficiência cardíaca).
Interleucina 2	Síndrome de lesão capilar. Hipotensão. Isquemia miocárdica e infarto. Arritmias.
Miscelânea	
Bleomicina	Pericardite. Isquemia miocárdica e infarto.
Ácido transretinóico (ATRA)	Derrame pericárdico. Isquemia miocárdica e infarto.
Trióxido de arsênico	Prolongamento do intervalo QT. Taquicardia ventricular com chance para <i>Torsades de Pointes</i> .

I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica. Arq Bras Cardiol.2013;100(5Supl 1): 1-68.

refletem-se no aumento da pós-carga e perda progressiva de massa ventricular e subseqüentes alterações funcionais. Meninas apresentam maior percentual de gordura corporal que meninos, dado que contribui para o maior tempo de permanência e concentração das antraciclina, permitindo um risco maior de cardiotoxicidade^{1,4}. Portadores de cardiopatias prévias (congenitas ou adquiridas) e histórico familiar de cardiopatias precoces, também se enquadram no grupo de maior risco. Pacientes de etnia afrodescendente são duas vezes mais susceptíveis.¹⁵ Variantes genéticas que aumentam a predisposição individual à cardiotoxicidade têm sido reportadas em diversos estudos no sentido de identificar precocemente os pacientes com maior vulnerabilidade.¹⁶ Recentemente, estudo demonstrou uma susceptibilidade nove vezes maior de cardiotoxicidade em pacientes portadores da mutação do gene C282Y para hemocromatose hereditária.¹⁷ Os portadores de trissomia 21 trazem consigo maiores chances de desenvolverem leucemias e são mais sensíveis aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos.^{4,16}

A dose cumulativa dos quimioterápicos é sabidamente fator de risco para a maior ou menor agressividade dos efeitos adversos.^{1,4,11} Doses de antracíclicos consideradas de baixo risco ($< 240\text{mg/m}^2$) desencadeiam lesões subclínicas, de pequena intensidade, que poderão em médio ou longo prazo, manifestarem seus potenciais cardiotoxícos.^{4,11} Os diversos quimioterápicos, e não apenas as antracilinas, exercem efeitos tóxicos de variadas intensidades. O conceito de dose segura não corresponde mais à realidade.^{4,11} Quanto maior o tempo de sobrevida após o tratamento, maiores as chances de desenvolvimento de complicações cardiovasculares tardias.¹ A velocidade de infusão prolongada do antracíclico, aparentemente cardioprotetora nos adultos, não mostrou exercer efeito benéfico na população pediátrica, sendo a infusão em *bolus* a mais recomendada, além de reduzir o tempo de hospitalização e os riscos de infecção e tromboflebitas.¹⁸

A radioterapia torácica está comprovadamente relacionada a intensas complicações nos diversos territórios do sistema cardiovascular (lesão miocárdica, lesão endotelial, doença arterial coronariana, alterações valvares, fibrose miocárdica e pericárdica e arritmias), especialmente quando a dose irradiada ultrapassa os 30 Gy, ou quando associada à quimioterapia potencialmente cardiotoxica.¹⁹ Em longo prazo, crianças que receberam irradiação cranial também apresentaram maior perda de massa ventricular, sendo esse fato atribuído à deficiência secundária do hormônio do crescimento.²⁰

Sobrepeso, sedentarismo, dislipidemias, diabetes, uso de álcool e drogas ilícitas e tabagismo, assim como na população adulta, são fatores modificáveis que, se não controlados, contribuirão ativamente para o surgimento precoce de complicações, principalmente hipertensão arterial sistêmica, importante fator de risco independente para mortalidade por causa cardiovascular dos sobreviventes ao câncer na infância e adolescência.¹⁹

Todas essas complicações cardíacas elevam em cinco vezes as chances de desenvolvimento de insuficiência cardíaca nos sobreviventes, quando comparados aos seus irmãos, podendo se manifestar 20 anos, ou mais, após o tratamento com antraciclina.²

DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DE CARDIOTOXICIDADE

O reconhecimento precoce de sinais de cardiotoxicidade relacionadas ao tratamento oncológico é ponto fundamental no sucesso da condução desses pacientes. Recomenda-se, de modo preventivo, que o onco-hematologista encaminhe seus pacientes para uma avaliação cardiológica prévia ao tratamento (avaliação basal ou inicial), no sentido de conhecer individualmente o sistema cardiovascular e obter informações que possam expressar maior risco ao esquema terapêutico proposto. Análises evolutivas, subseqüentes, durante o tratamento, antes de infusões quimioterápicas sabidamente cardiotoxícas, radioterapia ou intercorrências, servirão para identificar possíveis sinais de complicações em estágio inicial, em tempo hábil para as devidas intervenções. Atenção quanto ao momento da avaliação durante o tratamento, pois nos estágios hiperdinâmicos próprios da ação do quimioterápico, os mecanismos hemodinâmicos ligados à pré-carga e pós-carga poderão estar temporariamente alterados sem, necessariamente, refletirem uma alteração cardiológica definitiva. Desse modo, a semana que antecede a infusão do quimioterápico é o período hemodinamicamente mais estável.⁴ Do mesmo modo, durante processos de febre, anemia, infecções, alterações metabólicas e hidroeletrólíticas, os achados deverão ser considerados pontuais e, após a compensação da intercorrência, a repetição e comparação dos dados devem ser realizadas e apresentadas ao oncologista.^{1,4}

As manifestações clínicas, quando presentes, refletem a progressão da complicação com literal perda de oportunidades terapêuticas, em muitos casos.²¹ O acompanhamento cardio-oncológico durante o tratamento do câncer pode alertar quanto a lesões assintomáticas, permitindo ações de prevenção, atenuação e, em algumas vezes, a reversão do problema. O processo de remodelamento miocárdico poderá ser interrompido, uma vez precocemente diagnosticado. Dessa forma, o conceito de avaliação cardiológica apenas quando o paciente exibe alguma queixa cardiovascular mostra o estágio crítico ao qual chegou essa situação.²¹

Biomarcadores séricos específicos de lesão miocárdica, tais como as troponinas, são, reconhecidamente, instrumentos de diagnóstico precoce de cardiotoxicidade durante a fase do tratamento oncológico, bem como são consideradas com elevado poder prognóstico de risco para eventos cardíacos tardios e mortalidade.²¹ Estudo com 134 crianças tratadas por leucemia linfoblástica aguda (LLA), monitoradas através da dosagem seriada de troponina T (TnT) durante o tratamento, mostrou que mais de 1/3 delas apresentou elevação dos níveis séricos nos primeiros 90 dias de evolução e subseqüente maior probabilidade de alterações ecocardiográficas significativas, tais como redução da espessura das paredes e queda do índice de massa ventricular, processos relacionados ao remodelamento miocárdico.²² Pacientes cuja elevação de troponina se dá de forma suave ou negativa, possuem menor risco de complicações cardiovasculares a longo prazo.²¹ Os peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP), também são úteis no monitoramento de disfunção miocárdica. Apesar de inespecíficos, situações de maior estresse de parede ventricular desencadeadas por elevação de volume ou da pós-carga alteram os níveis séricos desses biomarcadores. Possuem potencial preditivo de disfunção miocárdica em

longo prazo. Esses biomarcadores também são validados como detectores de cardiotoxicidade precoce durante a terapia oncológica na população infanto-juvenil.²³

Grande parte dos quimioterápicos, além de diversas drogas auxiliares na terapêutica oncológica, pode interferir no sistema de condução elétrica do coração e repolarização ventricular. A eletrocardiografia (ECG) deverá estar presente nas avaliações cardio-oncológicas. Além das diversas arritmias e identificação das sobrecargas das cavidades cardíacas, especial atenção é voltada ao diagnóstico precoce do prolongamento do intervalo QT na prevenção de *Torsade de Pointes*, com adequado monitoramento do ECG durante e após a quimioterapia. O método de escolha para o cálculo do intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) deverá ser o mesmo desde o início, de acordo com as normas de cada instituição. Na população adulta, o Fredericia é o mais recomendado; na infanto-juvenil, a maioria dos serviços usam a fórmula de Bazet.^{12,24}

Dentre os métodos de imagem cardiovascular no diagnóstico e monitoramento de cardiotoxicidade, a ecocardiografia se faz presente de forma consensual. Sua praticidade, disponibilidade, caráter não invasivo e isenção de radioatividade, demonstram seu custo-benefício.²⁵ As diretrizes de imagem cardiovascular no paciente oncológico recomendam a análise da função miocárdica através da ecocardiografia transtorácica obedecendo os critérios das Associações Americana e Européia de Ecocardiografia, aceitos por nossa Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIC/SBC).^{26,27} (Figura 1) A fração de ejeção é o parâmetro ecocardiográfico mais utilizado na avaliação da função sistólica ventricular esquerda pelo método de Simpson biplano. A análise e quantificação do percentual de deformação miocárdica (*strain*) pela técnica de *speckle tracking*, modo global longitudinal, já comprovou sua maior sensibilidade na detecção de lesões subclínicas antes mesmo da queda da fração de ejeção.^{22,28} O método tridimensional (3D) também mostrou grande sensibilidade no diagnóstico precoce de disfunção miocárdica e alterações segmentares.²⁵ A cardiotoxicidade é definida pela ecocardiografia quando, comparado com o exame basal, houve queda assintomática

de $\geq 10\%$ da FEVE (VN $\geq 53\%$). Quando o *strain* longitudinal global (GLS) apresentar $\geq 15\%$ de queda relativa, comparado ao exame basal, especial atenção deverá ser tomada devido ao forte valor prognóstico dessa informação relacionada à disfunção miocárdica mais expressiva subsequentemente. Quedas entre 8 e 15% do GLS basal poderão corresponder a situações pontuais e transitórias, porém merecem acompanhamento regular dentro do protocolo de atendimento em conjunto com outros parâmetros diagnósticos.²⁵ A disfunção diastólica parece preceder as alterações sistólicas, porém mais estudos na população pediátrica precisam ser realizados. Outros parâmetros ecocardiográficos têm sido adicionados como complementares no diagnóstico de disfunção miocárdica sistólica e diastólica (Doppler tissular, índice de *performance* miocárdica, MAPSE).²⁵

A ressonância magnética cardíaca é considerada padrão-ouro na quantificação da fração de ejeção, especialmente em pacientes com difícil janela ecocardiográfica, bem como na detecção de edema precoce e áreas de fibrose relacionadas à cardiotoxicidade tardia.²⁹ Além disso, possui a ampla capacidade de avaliação da localização e extensão de massas intra e extracardíacas, algumas vezes auxiliando e direcionando o diagnóstico diferencial quanto às características de benignidade ou malignidade.^{25,29} Outras modalidades de investigação cardiovascular já bem estabelecidas na população adulta, como a ventriculografia radioisotópica, ainda não fazem parte da rotina do público infanto-juvenil (exposição radioativa e necessidade de sedação em alguns casos).²⁵

O acompanhamento cardio-oncológico dos sobreviventes ao câncer na infância ou adolescência é de fundamental importância. Pacientes que não apresentaram sinais de cardiotoxicidade durante o tratamento podem desenvolver gradual processo de remodelamento miocárdico durante o crescimento corporal, dentre outras complicações, como anteriormente citado. A ecocardiografia é o método diagnóstico mais utilizado na identificação de lesões miocárdicas subclínicas em sobreviventes tratados por diferentes neoplasias, permitindo intervenções clínicas em tempo hábil, particularmente através da análise da deformação miocárdica pela técnica de *speckle tracking*.^{25,28} (Figuras 2 e 3). Estudo com estresse farmacológico com dobutamina em baixas doses em sobrevivente de osteossarcoma, mostrou a sensibilidade do método na avaliação da reserva miocárdica, quando comparou grupos que receberam ou não cardioproteção primária.³⁰

ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE

A prevenção de cardiotoxicidade ocorre em diferentes formas e conforme o estágio do tratamento. A própria estratificação do risco cardiovascular prévio ao tratamento oncológico, já torna esse acompanhamento bem mais direcionado às necessidades individuais conforme o protocolo oncológico a ser seguido. Além disso, a opção pelo oncologista por quimioterápicos menos cardiotoxícos, quando possível, também constitui ato de proteção. O monitoramento seriado do sistema cardiovascular permite atitudes de interrupção ou controle de determinadas complicações, e discussão da conduta oncológica mais segura.

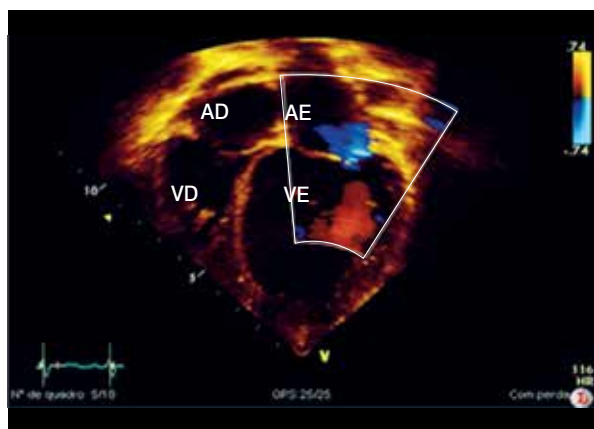


Figura 1. Imagem ecocardiográfica apical 4 câmaras. Criança com 7 anos, tratada por leucemia mielóide aguda que evoluiu com insuficiência cardíaca precoce. Observe a dilatação das cavidades esquerdas e refluxo mitral, secundários ao remodelamento miocárdico. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

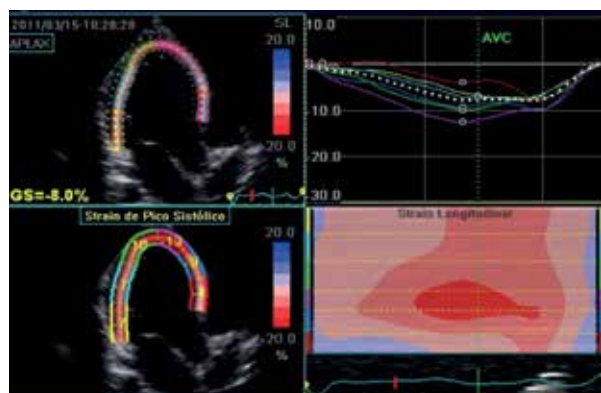


Figura 2. Ecocardiografia com *speckle tracking* com expressiva queda da deformação miocárdica global (GLS - 8.0%) de uma criança de 10 anos tratada por leucemia mieloide aguda aos três anos de idade.

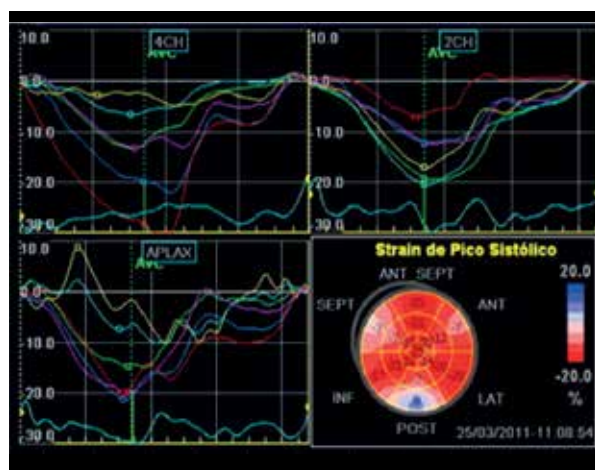


Figura 3. Curvas de *strain* global longitudinal e mapa do *Bull's eye* obtidos pela técnica de *speckle tracking* para avaliação da deformação miocárdica. Paciente assintomático, fora de tratamento de osteossarcoma há nove anos com FEVE de 69%. Cada segmento do ventrículo esquerdo apresenta picos sistólicos distintos e baixa deformação (GLS - 14,5%). FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: global longitudinal *strain*.

A estratégia de cardioproteção primária contra os efeitos tóxicos das antraciclina no coração é obtida através da infusão do cloridrato de dexrazoxano antes de qualquer infusão de antraciclina. Esse medicamento age como quelante do ferro no espaço extracelular e intracelular, impede a ligação desse íon com a antraciclina e consequente liberação de radicais livres que lesionam as organelas citoplasmáticas, especialmente a mitocôndria. O dexrazoxano também age no núcleo do cardiomiócito sobre a topoisomerase 2 β impedindo a quebra do DNA.^{13,31,32} Estudos experimentais mostraram que deletando a topoisomerase 2 β preveniu-se a cardiotoxicidade induzida por antraciclina e que a topoisomerase 2 β poderá vir a ser um marcador de susceptibilidade individual à cardiotoxicidade.¹³ Vários estudos clínicos na população pediátrica comprovaram a eficácia do dexrazoxano na proteção da célula cardíaca e demonstraram que sua ação não se estende às células tumorais, sem interferência sobre os efeitos antineoplásicos dos antracíclicos. Estudos em longo prazo também

comprovaram a ausência de correlação estatisticamente significativa de seu uso à maior incidência de segundas neoplasias ou à mielossupressão.^{13,33,34} A cardioproteção primária é uma atitude de responsabilidade que deve ser instituída desde a primeira dose de antraciclina. Devido às lesões subclínicas que progressivamente vão se desenvolvendo, entende-se que não há dose cumulativa segura de antracíclico que justifique a conduta cardioprotetora primária após determinada dose cumulativa.³³

Formulações lipossomais de antraciclina têm sido usadas com evidência cardioprotetora na população adulta. Sua indicação em pediatria não foi ainda adequadamente instituída, e maiores estudos precisam ser realizados.^{4,35}

Para outros quimioterápicos não antracíclicos, até o momento, não há drogas cardioprotetoras, propriamente ditas. Nesses casos, as estratégias são consideradas como secundárias, quando o paciente apresenta risco de cardiotoxicidade, e encontra-se assintomático.³⁶ As estratégias terciárias serão consideradas quando já existem evidências de lesão estrutural, sem sintomatologia. Os grupos farmacológicos mais utilizados nesse cenário são os betabloqueadores (carvedilol) e os inibidores de enzima de conversão da angiotensina (IECA: enalapril). Apesar dos efeitos benéficos serem atribuídos às ações hemodinâmicas desses medicamentos, e não à proteção celular propriamente dita, eles também têm sido considerados cardioprotetores.^{12,19,21,36,37}

TRATAMENTO DA CARDIOTOXICIDADE

As condutas de manejo das complicações cardiovasculares decorrentes do tratamento do câncer obedecem às mesmas diretrizes específicas a cada situação, tanto na fase aguda quanto na crônica. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou os betabloqueadores (especialmente carvedilol) são rotineiramente utilizados na manutenção em longo prazo, especialmente devido à disfunção ventricular.^{19,31} No entanto, não há consenso quanto à possível retirada destes, mesmo que haja melhora ecocardiográfica. Especial atenção deverá ser dada quanto à tolerância individual a esses medicamentos. Porém, seus usos retardam, mas não interrompem o processo de remodelamento miocárdico com progressão da cardiomiopatia em evolução.^{1,4,31,36,37} Perda de massa ventricular, baixos níveis pressóricos e maior incidência de aterosclerose precoce foram observados em crianças que fizeram uso prolongado do enalapril.^{31,38} Seu uso não é recomendado em meninas em idade fértil. O carvedilol apresenta melhor tolerabilidade. É reconhecido por reduzir a demanda energética cardíaca pelo efeito betabloqueador não seletivo, além de também reduzir a pós-carga cardíaca através de seu efeito alfa-1-bloqueador (vasodilatação). Em estudo recente, onde o uso randomizado de carvedilol em crianças assintomáticas tratadas por LLA com doxorubicina foi instituído, observou-se melhora da função sistólica além da não elevação plasmática de troponina e DHL. Esses achados ainda precisam ser avaliados em longo prazo e validados na população pediátrica.^{31,36,39} A reposição do hormônio do crescimento tem sido discutida, especialmente naqueles pacientes submetidos à radioterapia do sistema nervoso central.⁴⁰ O transplante cardíaco está indicado na

situação de refratariedade ao tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca. Nesse caso, se possível, quanto mais longo o tempo após o tratamento, menores as chances de neoplasias secundárias à imunossupressão.⁴

CONCLUSÕES

O aumento das taxas de cura do câncer na população infantojuvenil reflete-se pelo expressivo número de sobreviventes. O sistema cardiovascular é particularmente sensível aos efeitos tóxicos inerentes ao tratamento do câncer, e as complicações cardiovasculares justificam a necessidade de adequada estratificação dos pacientes de maior risco e otimização de estratégias de prevenção e diagnóstico precoce de cardiotoxicidade. A precocidade na instituição de medidas preventivas favorece a condução do tratamento oncológico de forma mais segura. A omissão dessas ações leva à perda de oportunidades

terapêuticas para resgate funcional, comprometendo a eficácia do tratamento do câncer. Os danos podem se manifestar em caráter progressivo, de difícil controle, por vezes irreversíveis. Os sobreviventes ao câncer necessitam de acompanhamento cardiológico durante toda vida, permitindo intervenções em tempo hábil, pois os custos pessoais, sociais e econômicos do tratamento do câncer e de suas sequelas são bastante expressivos. Há grande expectativa quanto à personalização da terapia antineoplásica através do prévio reconhecimento do perfil genético e farmacodinâmico individual.^{1,4,6,40}

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. MVCS e CCG realizaram a pesquisa bibliográfica, revisão do manuscrito e contribuíram para o conceito intelectual do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13 (8):817-32.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
4. Lipshultz SE, Diamond MB, Franco VI, Aggarwal S, Leger K, Santos MV, et al. Managing chemotherapy-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancers. *Paediatr Drugs.* 2014;16(5):373-89.
5. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Sixth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2015;1015-44.
6. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1457-67.
7. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. *Paediatr Drugs.* 2005;7(3):187-202.
8. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):14-25.
9. Stapleton GE, Stapleton SL, Martinez A, Ayres NA, Kovalchin JP, Bezold LI, et al. Evaluation of longitudinal ventricular function with tissue Doppler echocardiography in children treated with anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(5):492-7.
10. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
11. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol.* 2012;8(4):647-70.
12. Santos MVC, Paiva MG, Macedo CRDP, Petrilli AS, Azeka E, Jatene IB, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5Supl.1): 1-68.
13. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Challenges and Opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(9):938-45.
14. Yu AF, Steingart RM, Fuster V. Cardiomyopathy associated with cancer therapy. *J Card Fail.* 2014;20(11):841-52.
15. Landy DC, Miller TL, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constance LS, et al. Aggregating traditional cardiovascular disease risk factors to assess the cardiometabolic health of childhood cancer survivors: an analysis from the Cardiac Risk Factors in Childhood Cancer Survivors Study. *Am Heart J.* 2012;163(2):295-301.
16. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhaddi A, Dubé MP, Al-Saloos H, et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1422-8.
17. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer.* 2013;119(19):3555-62.
18. Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, Neuberg DS, Dahlberg SE, Colan SD, et al. Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes. *Pediatrics.* 2012;130(6):1003-11.
19. Arrmenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constance LS, Denkuluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: ASCO Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911.
20. Landy DC, Miller TL, Lipsitz SR, Lopez-Mitnik G, Hinkle AS, Constance LS, et al. Cranial irradiation as an additional risk factor for anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(4):826-34.
21. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.

22. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1042-9.
23. Ekstein S, Nir A, Rein AJ, Perles Z, Bar-Oz B, Salpeter L, et al. N-terminal-proB-type natriuretic peptide as a marker for acute anthracycline cardiotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(7):440-4.
24. Edward TH Yeh et al. MD Anderson Practices In Onco-Cardiology. 2016. 1st edition:1-41. ISBN: 978-1-944785-94-9.
25. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-93.
26. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
27. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465-95.
28. Pignatelli RH, Ghazi P, Reddy SC, Thompson P, Cui Q, Castro J, et al. Abnormal Myocardial Strain Indices in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(8):1610-6.
29. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2876-84.
30. Paiva MG, Petrilli AS, Moisés VA, Macedo CR, Tanaka C, Campos O. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(7):902-8.
31. Hutchins KK, Siddeek H, Franco VI, Lipshultz SE. Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(3):455-65.
32. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18(11):1639-42.
33. Vrooman LM, Neuberg DS, Stevenson KE, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur J Cancer*. 2011;47(9):1373-9.
34. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD003917.
35. Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ, et al. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced stage lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: A report of the Children's Oncology Group. Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):854-62.
36. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):127-45.
37. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2900-9.
38. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):820-8.
39. El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, El-Hawary EE. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail*. 2012;18(8):607-13.
40. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(17):1927-95.