

PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE

ESTRATÉGIAS QUE DÃO CERTO

Eline Lôbo de Souza

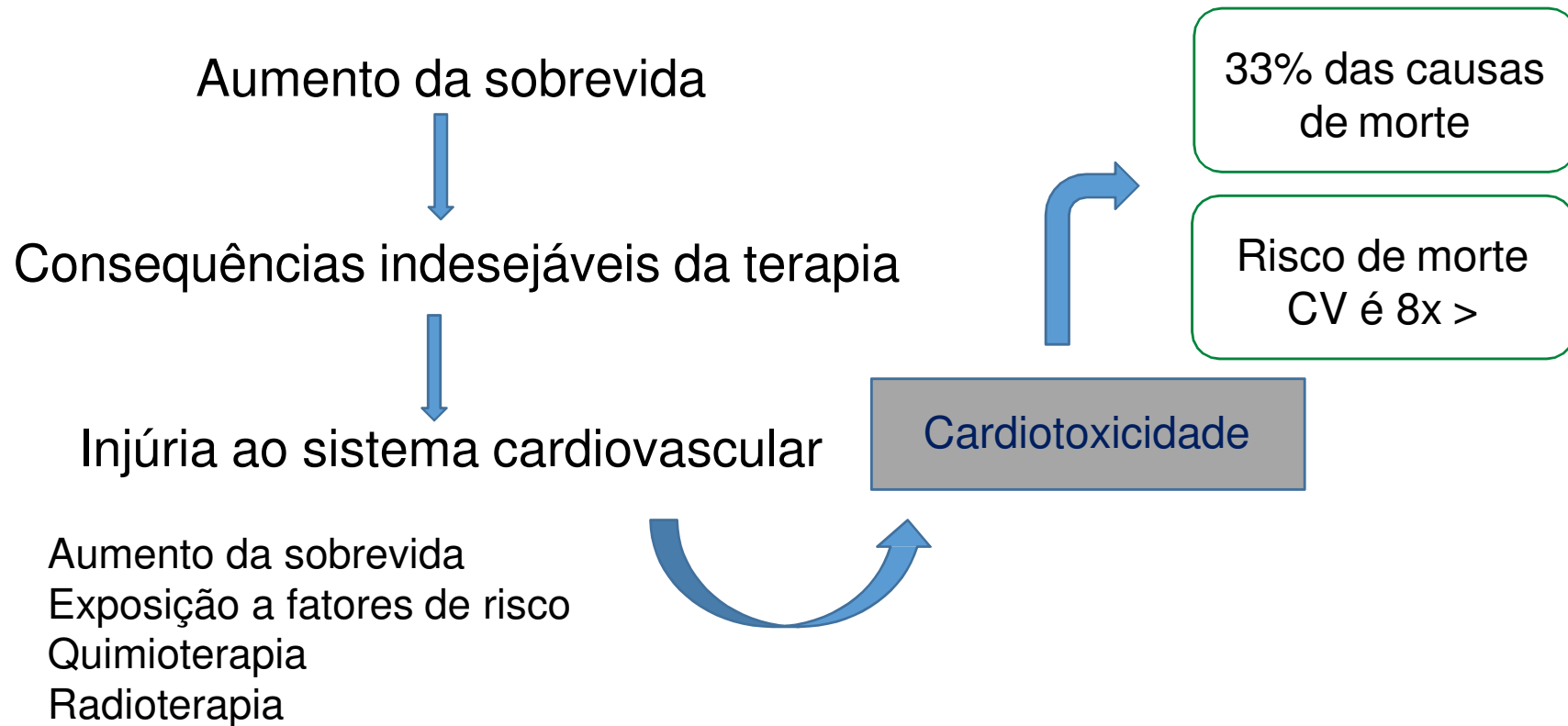


29º
CONGRESSO
DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DA BAHIA

10 a 13 de maio de 2017
Bahia Othon Palace

OBJETIVO PRIMÁRIO DO TRATAMENTO DO CÂNCER:

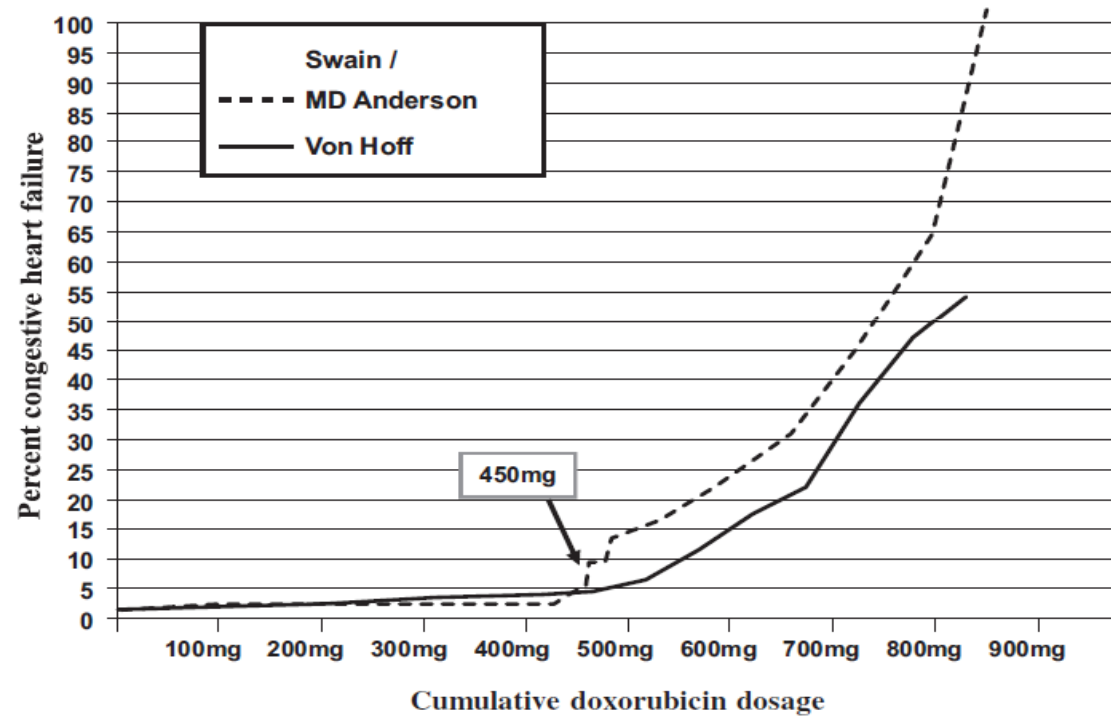
- a. Erradicar e prevenir sua recorrência
- b. Prolongar a vida e a qualidade de vida





Daniel D. Von Hoff

Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure



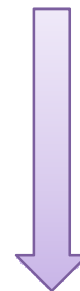
These data will enable clinicians to better estimate the risk/benefit ratio in individual patients receiving prolonged administration of doxorubicin. They also provide a basis for the investigation of less cardiotoxic anthracycline analogues or for designing measures to prevent doxorubicin-induced cardiomyopathy.



CÂNCER

A doença e seus fatores
de risco

QUIMIOTERAPIA
RADIOTERAPIA



**TOXICIDADE AO SISTEMA
CARDIOVASCULAR**

Cardio-Oncology Balance

CANCER

Cell division

Increased cell number

Angiogenesis

Increased
metabolic activity

Drug/toxin resistance



HEART DISEASE

Failure of cell division/
tissue repair
Cell loss

Ischaemia

Impaired/decreased
energetic efficiency

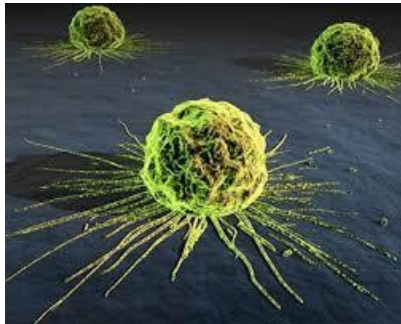
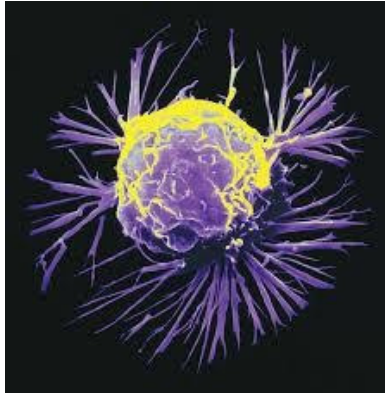
Increased sensitivity
to toxins

A detecção dos efeitos potenciais cardiovasculares é parte integral do tratamento

Integração Cardio-oncologia - ESSENCIAL para bons resultados:

1. Avaliação clínica detalhada do paciente
2. Diagnóstico precoce da cardiotoxicidade
3. Abordagem terapêutica conjunta
4. Prevenção dos efeitos cardiotóxicos
5. Otimização do tratamento oncológico

DANO ESPECTRAL AO SISTEMA CARDIOVASCULAR




- Declínio assintomático da fração de ejeção
- Prolongamento do QT
- Bradiarritmias
- Taquiarritmias
- Valvopatias
- Pericardite
- Miocardite
- Tromboembolismo
- Doença coronária
- Insuficiência cardíaca
- Morte cardiovascular

Table 2 | Type I and type II treatment-related cardiac damage

Type of therapy-related cardiac damage	Anticancer agents involved	Cardiac damage induced	Nature of cardiac damage	Biopsy presentation	Relationship of dose and injury	Risk factors
Type I	Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Liposomal doxorubicin Mitoxantrone	Direct myocyte death	Permanent myocyte injury, beginning from first dose	Vacuole formation Myofibril disarray Necrosis	Cumulative dose-related effect	Any condition that has damaged or strained the myocardium Genetic sensitivity to these agents
Type II	Trastuzumab Sunitinib Imatinib Lapatinib	Myocyte dysfunction	Reversible myocyte dysfunction, with favourable prognosis	Minimal changes have been reported; none of the characteristic changes of the type I agents are seen	No cumulative dose-related effect noted	Prior recent exposure to anthracyclines (trastuzumab) Hypertension (sunitinib) Tendency to retain fluid (imatinib) Genetic sensitivity*

*Considerable variation exists between agents.

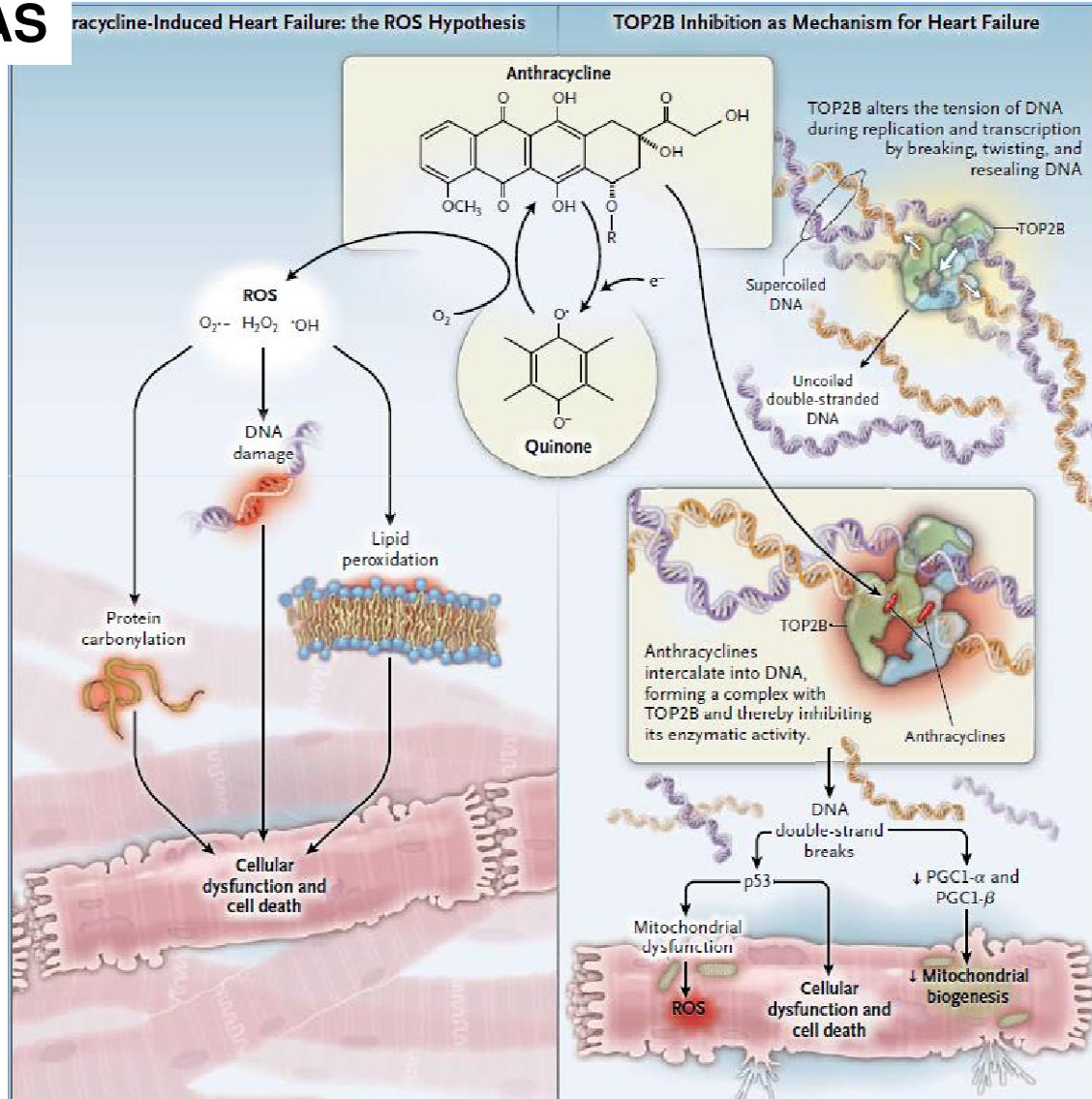
ANTRACICLINAS (doxorubicina)

- IC  relação direta com a dose (50% de alteração estrutural)
- 400 mg (5%), 550 mg (16%) e 550 mg (26%)
- Dano irreversível
- Precoce (até 1 ano após)
- Tardio (após 1 ano)
- Fatores de risco adicionais


- * *doença CV*
- * *predisposição genética*
- * *hipertensão arterial e diabetes*
- * *obesidade, baixo peso*
- * *radioterapia*
- * *quimioterapia concomitante*
- * *extremos de idade, dose cumulativa, bolus*

Type of Cancer	Anthracycline Regimens	Other Considerations
Breast cancer	Doxorubicin 50–60 mg/m ² × 4–6 cycles Epirubicin 75–100 mg/m ² × 4–8 cycles	Increased cardiotoxicity with trastuzumab (11) Bolus over 15 min
Sarcoma	Doxorubicin 75–90 mg/m ² × 6–8 cycles	Continuous infusion over 48–72 h or bolus over 15 min + dexrazoxane
Lymphoma	Doxorubicin 40–50 mg/m ² × 6–8 cycles	Continuous infusion over 48–72 h or bolus over 15 min
Pediatric leukemia	Doxorubicin 30 mg/m ² × 10 cycles	Bolus over 30 min ± dexrazoxane

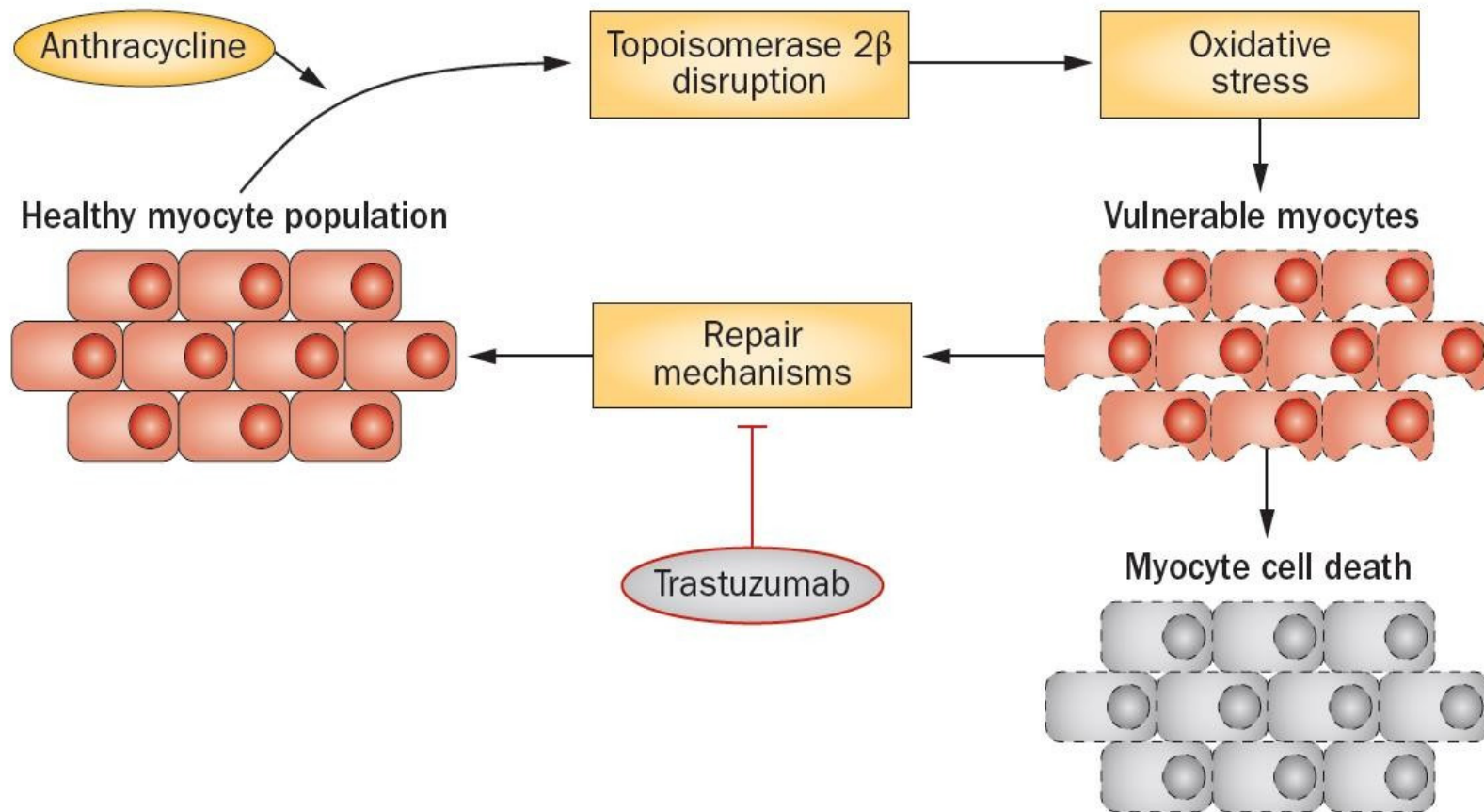
ANTRACICLINAS



TRASTUZUMABE e INIBIDORES DE ANGIOGÊNESE

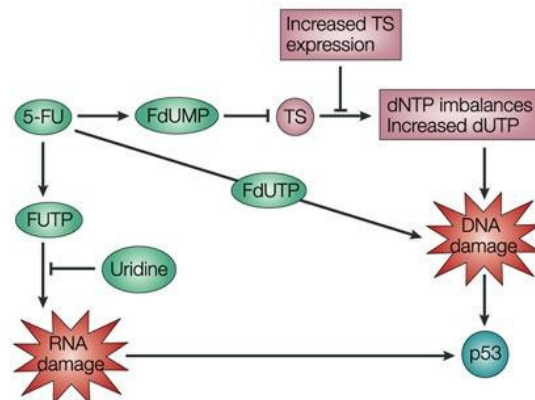
- IC  sem relação direta com a dose
- Dano reversível na maioria dos casos – irreversível quando associado a antraciclina
- Efeito surge em torno de 8-16 semanas
- Fatores de risco adicionais
 - * *doença CV*
 - * *predisposição genética*
 - * *uso prévio de antraciclinas*
- ISQUEMIA MIOCÁRDICA, TROMBOEMBOLISMO, HIPERTENSÃO

INTERAÇÃO ANTRACICLINA E TRASTUZUMABE = IRREVERSÍVEL



ANTI-METABÓLITOS (5-FLUOROURACIL – 5-FU E CAPECITABINA)

- Cardiotoxicidade pouco frequente, mas potencialmente letal
- Incidência: 1,6 a 18% (5-FU) e 3 a 9% (Capecitabina)
- Apresentação clínica predominante: angina com alteração eletrocardiográfica
- Raros eventos: infarto, arritmias graves, IC, choque cardiogênico, Takotsubo e morte
- Incidência: maior com 5-FU em altas doses e infusão contínua

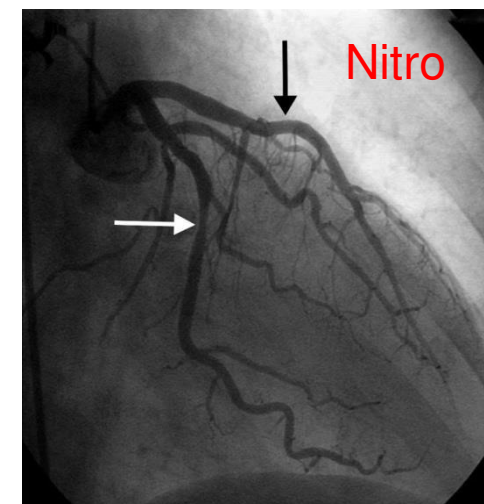


ANTI-METABÓLITOS (5-FLUOROURACIL – 5-FU E CAPECITABINA)

Mecanismos mais envolvidos

1. Vasoespasmos induzido pelo 5-FU e metabólitos
2. Disfunção endotelial
3. Estado pro-coagulante
4. Miocardite

Dose-dependente



EFEITOS CARDIOVASCULARES DA RADIOTERAPIA (ESMO)

- 1. Arterite coronária – aterosclerose prematura – 10 a 15 anos**
- 2. Pericardite aguda e pericardite crônica – 6 a 12 meses**
- 3. Miocardite e ICC (fibrose intersticial difusa)**
- 4. Estenose valvular e regurgitação (mitral e aórtica)**
- 5. Fibrose do sistema de condução (BRD, BAV, BRE)**

**Novas técnicas de radiação; dose menor que 40 gy,
prevenção**

PREVENÇÃO PRIMORDIAL

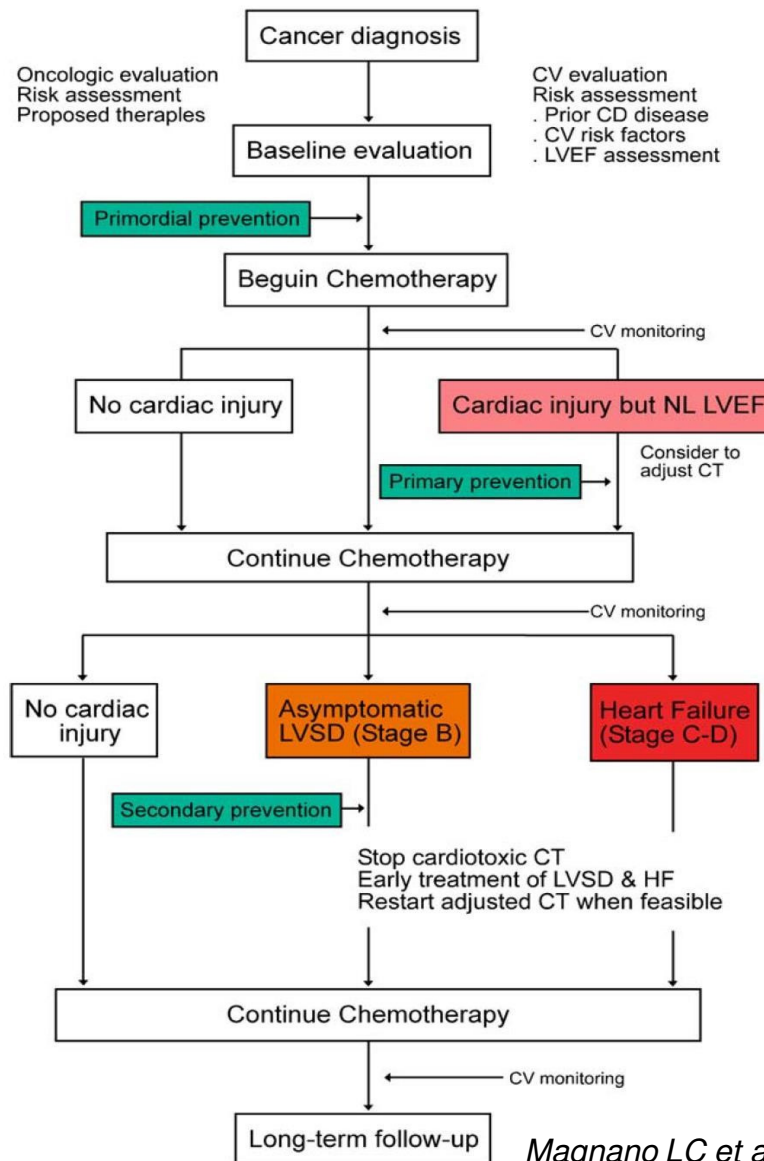
- Profilaxia durante e após a intervenção terapêutica do câncer.
- Resultados dependem da eficácia e da segurança da intervenção.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

- Seleciona pacientes com sinais precoces de disfunção miocárdica.
- Diagnóstico baseado em **biomarcadores ou imagem avançada**.
- Base da prevenção primária: acurácia e momento da técnica de detecção e o tipo de quimioterápico utilizado.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

- Terapia instituída após a detecção do evento cardiovascular.



Magnano LC et al. *Curr Treat Options Cardio Med.* 2014;16:312.

MODIFICAÇÕES DO ESTILO DE VIDA E CONTROLE DOS FATORES DE RISCO (1C)

- Cessar tabagismo e abuso de álcool e drogas
- Dieta saudável
- Manter IMC < 25 Kg/m²
- Controle da hipertensão arterial (iECA)
- Controle da dislipidemia (estatinas)
- Controle do diabetes
- Exercício físico: melhora reserva cardiopulmonar, reduz toxicidade em modelo animal

PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACICLINAS

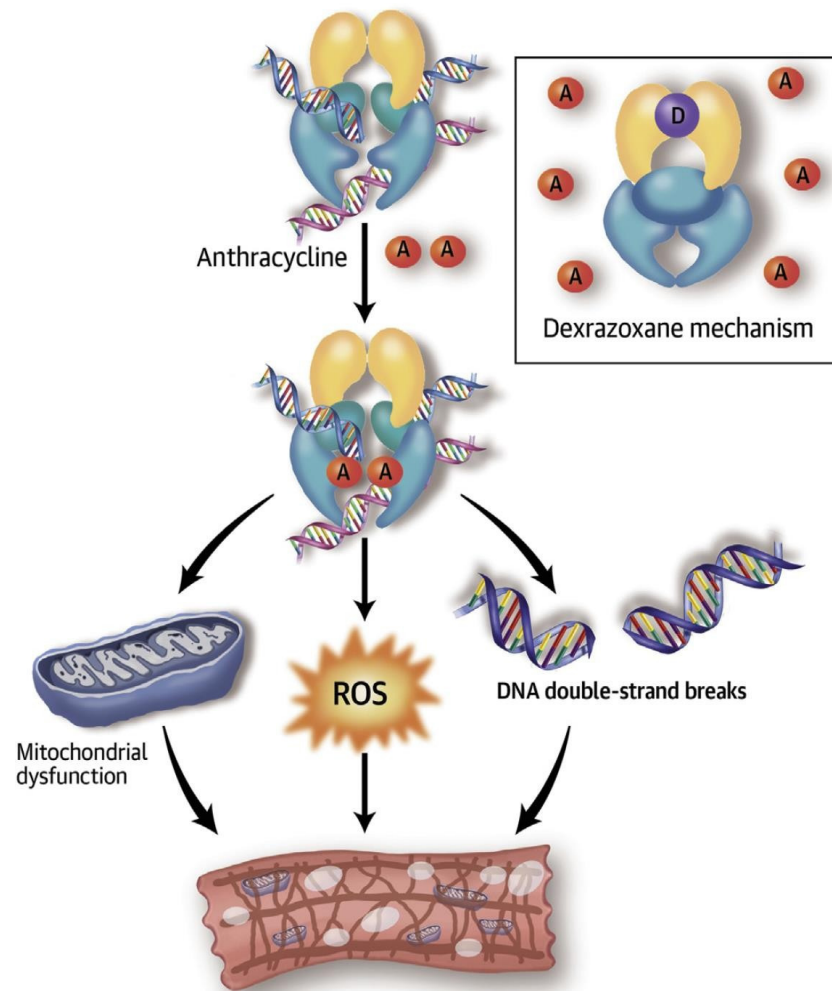
1. REDUÇÃO DA POTÊNCIA CARDIOTÓXICA

- Utilizar doses menores de antraciclina
- Utilizar derivado menos cardiotoxico (epirrubicina, idarrubicina)
- Utilizar infusão contínua ao invés de infusão in bolus
- Administração de antraciclina lipossomal
- Espaçar a administração de drogas com potencial cardiotoxico

2. MEDICAÇÃO CARDIOPROTETORA

- Dexrazoxane
- Beta-bloqueadores
- Inibidores de enzima conversora de angiotensina (iECA)
- Bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)

PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACICLINAS

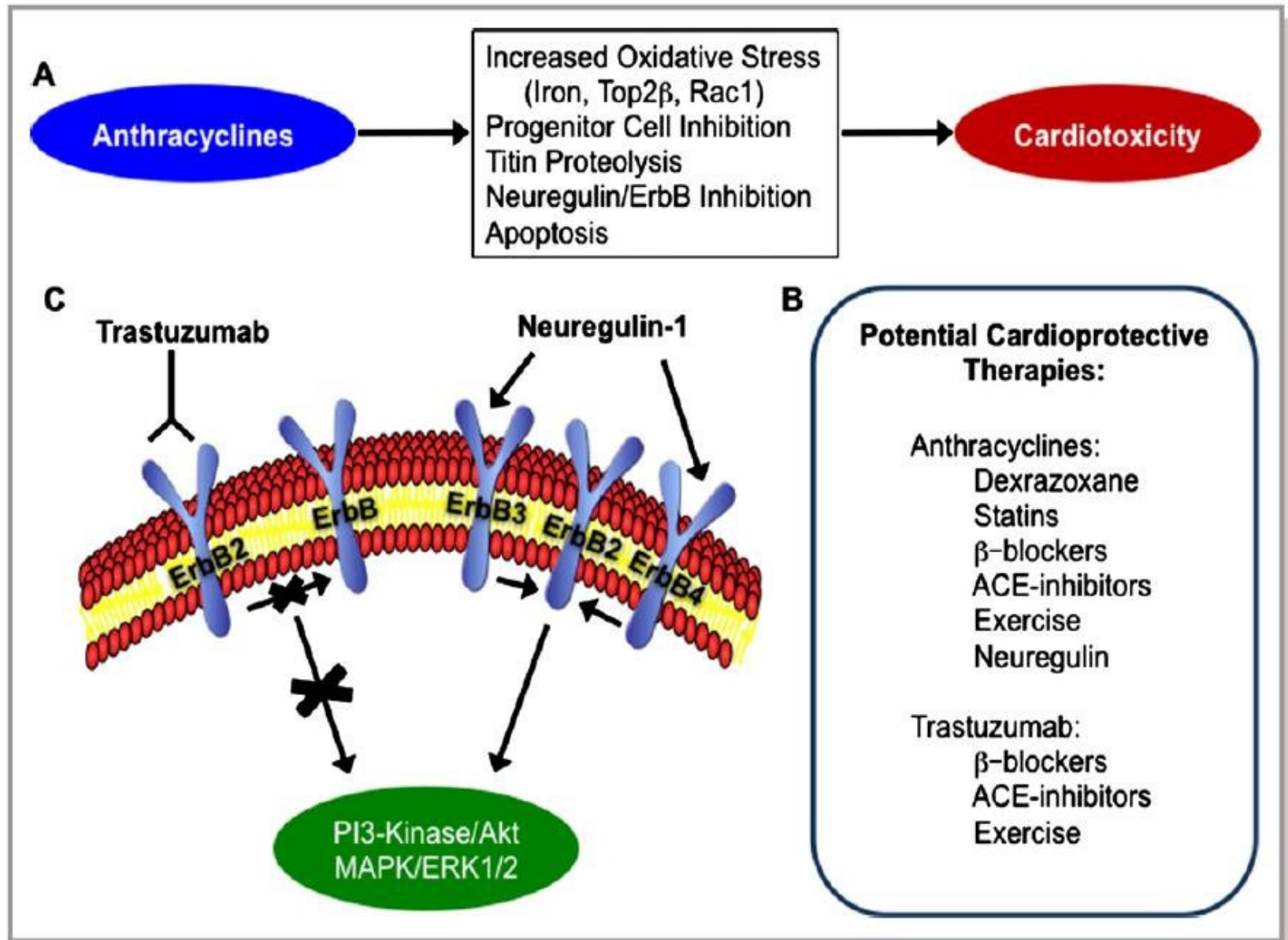


DEXRAZOXANE

- Menor elevação de troponina
- Melhor fração de encurtamento

Eficácia antitumoral ?

**Aumento de malignidade –
segunda neoplasia?**



PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACICLINAS

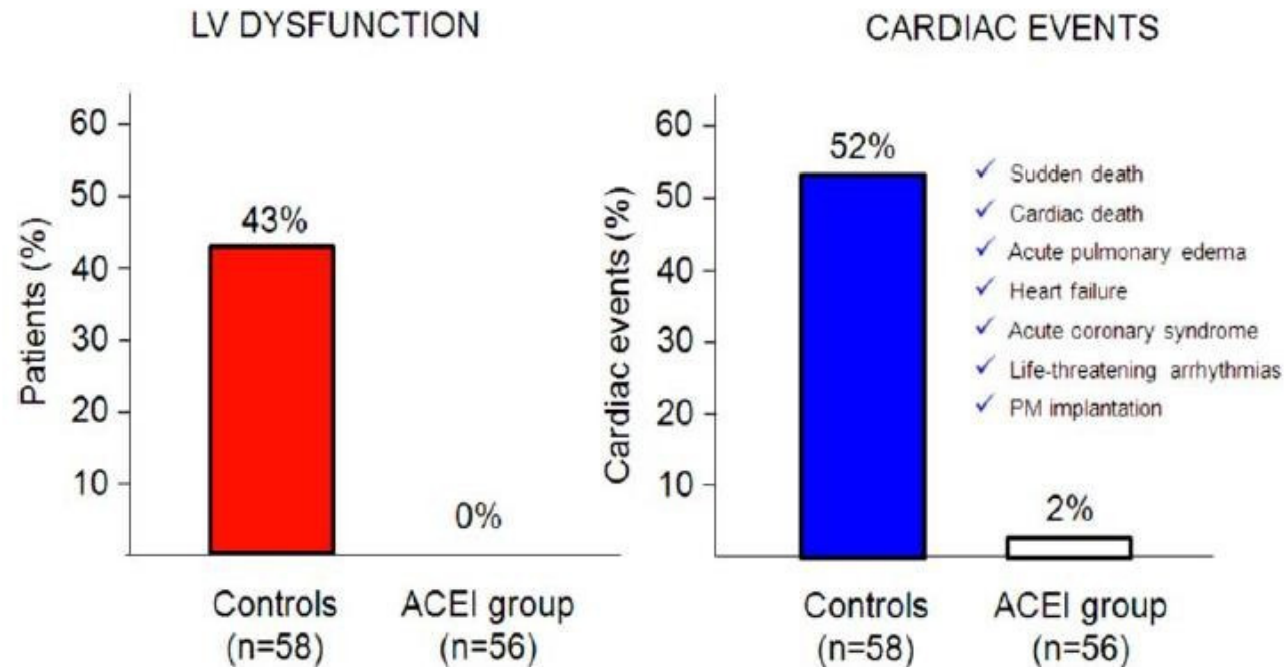
- Estudos heterogêneos, seguimento curto (4-6 meses)
- Desfechos secundários (diâmetros, troponina)
- Sem diferenças em eventos clínicos

TABLE 3 Summary of β -Blocker and/or ACE Inhibitor Studies for Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity

First Author (Ref. #)	Medication	Patients*	Follow-Up, Months	Results
Kalay et al. (54)	Carvedilol 12.5 mg daily vs. placebo	50 (25/25)	6	Placebo: LVEF 68.9% \rightarrow 52.3% [†] Carvedilol: LVEF 70.5% \rightarrow 69.7%
Georgakopoulos et al. (55)	Metoprolol [‡] vs. enalapril [‡] vs. placebo [§]	125 (42/43/40)	31	Cardiotoxicity incidence not statistically different among 3 groups No difference in echocardiographic parameters among 3 groups at 12 months
Kaya et al. (53)	Nebivolol 5 mg daily vs. placebo	45 (27/18)	6	Placebo: LVEF 66.6% \rightarrow 57.5% [†] Nebivolol: LVEF 65.6% \rightarrow 63.8%
Bosch et al. (52)	Enalapril [‡] + carvedilol [‡] vs. no treatment	90 (45/45)	6	Control: LVEF 64.6% \rightarrow 57.9% [†] Enalapril + carvedilol: LVEF 63.3% \rightarrow 62.9% TnI levels not significantly different between 2 groups (p = 0.59)

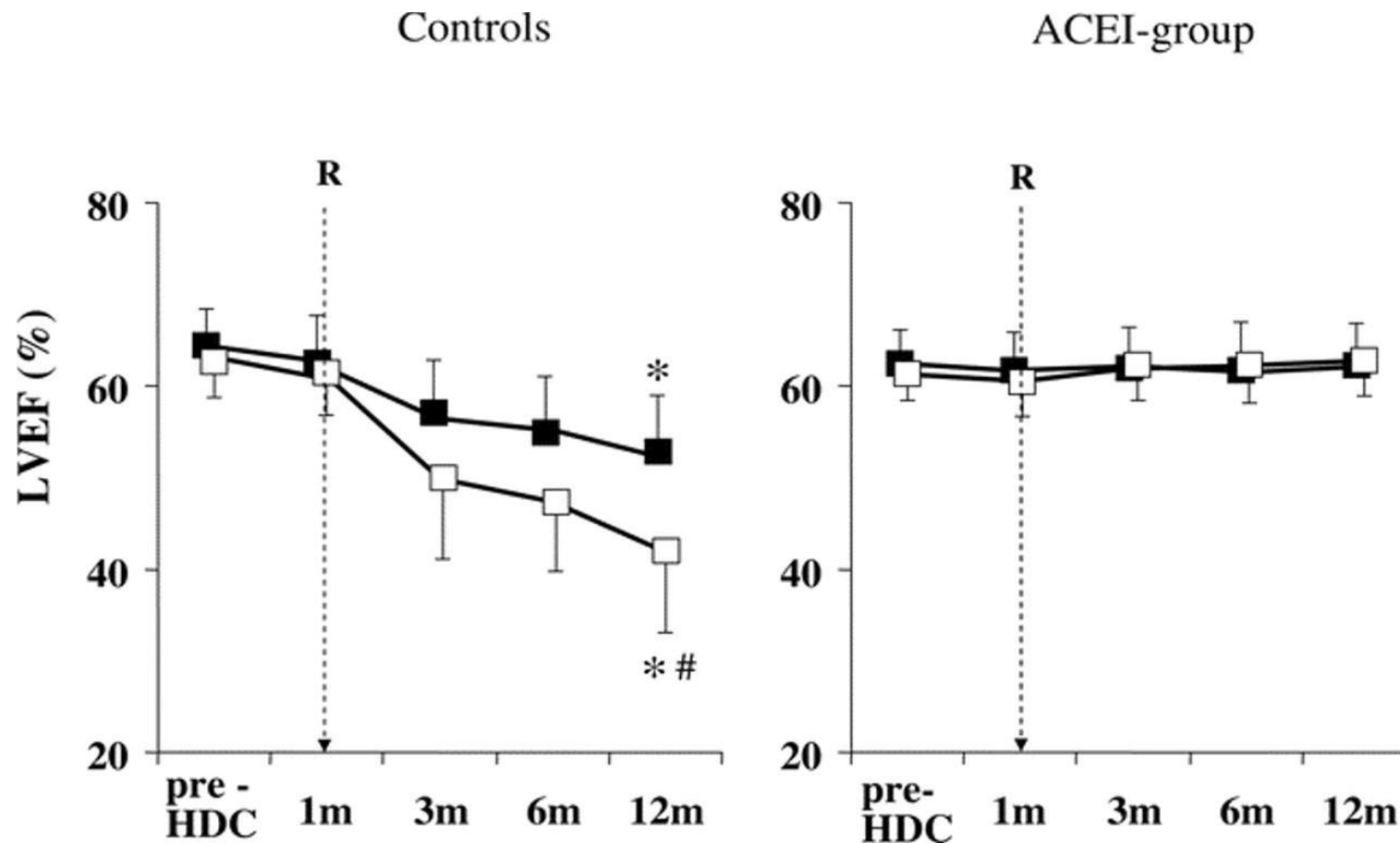
Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition

Daniela Cardinale, MD; Alessandro Colombo, MD; Maria T. Sandri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Maurizio Civelli, MD; Giovanni Martinelli, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD



Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition

Daniela Cardinale, MD; Alessandro Colombo, MD; Maria T. Sandri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Maurizio Civelli, MD; Giovanni Martinelli, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD



Daniela Cardinale et al. *Circulation*. 2006;114:2474-2481

LVEF at baseline and during the 12-month follow-up in control subjects (left) and the ACEI group (right) in patients with (□) or without (■) persistent TnI increase.

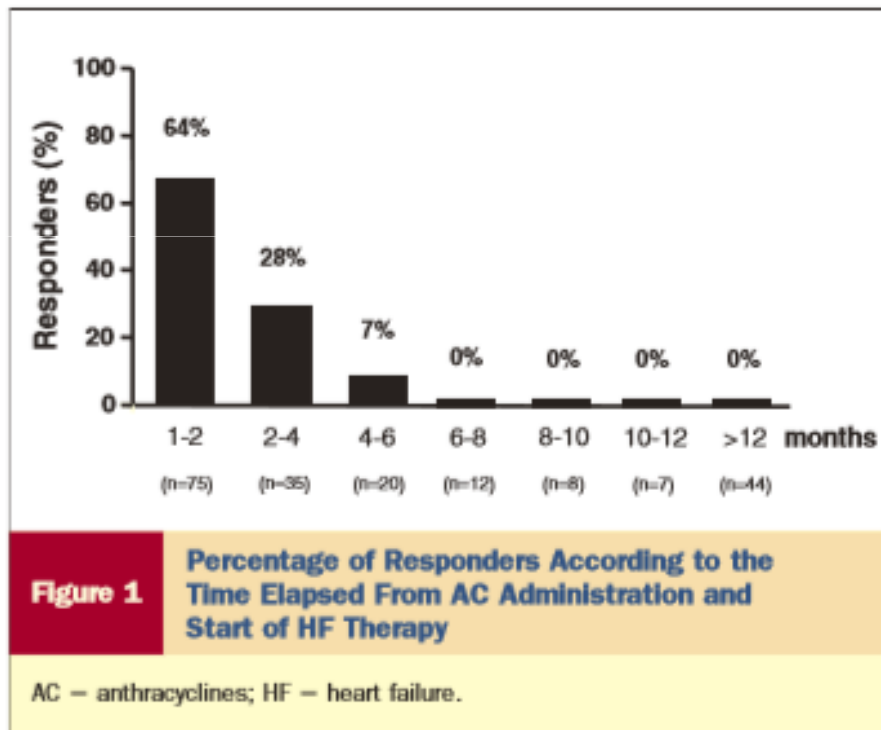
Anthracycline-Induced Cardiomyopathy

CME

Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy

Daniela Cardinale, MD, PhD,* Alessandro Colombo, MD,* Giuseppina Lamantia, MD,*
Nicola Colombo, MD,* Maurizio Civelli, MD,* Gaia De Giacomi, MD,* Mara Rubino, MD,†
Fabrizio Veglia, PhD,† Cesare Fiorentini, MD,† Carlo M. Cipolla, MD*

Milan, Italy



Reversibilidade da disfunção ventricular das antraciclinas depende do tempo do início da cardioproteção (iECA, BB)

Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies

The OVERCOME Trial (prevention of left ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies)

Table 4 Clinical Endpoints

	Enalapril + Carvedilol	Control	p Value
Premature end of the study (%)	3 (6.7)	11 (24.4)	0.02
Total mortality (%)	3 (6.7)	8 (17.8)	0.11
Death or heart failure (%)	3 (6.7)	10 (22.2)	0.036
Death, heart failure or final LVEF < 45% (%)	3 (6.7)	11 (24.4)	0.020
≥10% decrease in LVEF with a final LVEF < 50% (%)	2 (4.8)	2 (5.4)	0.90
Heart failure or ≥10% decrease in LVEF (%)	4 (9.5)	7 (19)	0.22
Severe adverse events* (%)	9 (20)	15 (33)	0.15



European Heart Journal (2016) **37**, 1671–1680
doi:10.1093/eurheartj/ehw022

**AHA FASTTRACK
CLINICAL RESEARCH**

Heart failure/cardiomyopathy

Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol

Geeta Gulati^{1,2†}, Siri Lagethon Heck^{1,2†}, Anne Hansen Ree^{3,4}, Pavel Hoffmann⁵, Jeanette Schulz-Menger^{6,7}, Morten W. Fagerland⁸, Berit Gravdehaug⁹, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff⁶, Åse Bratland¹⁰, Tryggve H. Storås¹¹, Tor-Arne Hagve^{4,12}, Helge Røsjø^{1,2}, Kjetil Steine^{1,2}, Jürgen Geisler^{3,4}, and Torbjørn Omland^{1,2*}

- Avaliar a hipótese de que o tratamento com beta-bloqueador e/ou BRA, em pacientes com CA de mama, submetidas a quimioterapia com antraciclina, reduz o declínio da FE.
- Randomizado, paralelo, placebo controlado, fatorial.
- Succinato de metoprolol (dose alvo 100 mg/dia) versus placebo e candesartan (dose alvo 32 mg/dia) versus placebo
- RNM cardíaca

- Desfecho primário: diminuição da FEVE – 0,8% no grupo candesartana contra 2,6% no grupo placebo ($p = 0,026$). NNT 55
- Metoprolol não foi associado com mudança na FEVE
- Não houve diferença nos desfechos secundários
- Não houve interferência na curva de troponina – BRA não interfere na cardiotoxicidade e sim no remodelamento cardíaco após a injúria?

LVEF						
No candesartan	60	63.2 (62.0, 64.4)	60.6 (59.4, 61.8)	-2.6 (-3.8, -1.5)	1.9 (0.2, 3.5) ^a	0.026
Candesartan	60	62.1 (61.0, 63.3)	61.4 (60.2, 62.6)	-0.8 (-1.9, 0.4)		
No metoprolol	62	62.8 (61.6, 64.0)	61.0 (59.8, 62.2)	-1.8 (-3.0, -0.7)	0.2 (-1.4, 1.9)	0.772
Metoprolol	58	62.5 (61.3, 63.7)	61.0 (59.8, 62.2)	-1.6 (-2.8, -0.4)		
RVEF						
No candesartan	60	61.3 (60.0, 62.5)	58.9 (57.6, 60.1)	-2.4 (-3.7, -1.1)	0.8 (-1.0, 2.6)	0.370
Candesartan	60	60.2 (59.0, 61.4)	58.7 (57.4, 59.9)	-1.6 (-2.8, -0.3)		
No metoprolol	62	60.4 (59.2, 61.6)	58.0 (56.8, 59.3)	-2.4 (-3.7, -1.1)	0.8 (-1.0, 2.6)	0.377
Metoprolol	58	61.1 (59.8, 62.3)	59.5 (58.3, 60.8)	-1.6 (-2.9, -0.3)		
LV GLS						
No candesartan	48	-21.6 (-22.1, -21.1)	-21.0 (-21.5, -20.5)	0.6 (0.1, 1.1)	-0.7 (-1.4, 0.1)	0.076
Candesartan	45	-21.3 (-21.8, -20.7)	-21.3 (-21.9, -20.8)	-0.1 (-0.6, 0.5)		
No metoprolol	46	-21.4 (-21.9, -20.8)	-21.0 (-21.6, -20.5)	0.3 (-0.2, 0.8)	-0.1 (-0.8, 0.7)	0.824
Metoprolol	47	-21.5 (-22.0, -21.0)	-21.3 (-21.8, -20.7)	0.2 (-0.3, 0.7)		
E/E'						
No candesartan	63	7.1 (6.6, 7.6)	7.2 (6.7, 7.7)	0.1 (-0.4, 0.5)	0.1 (-0.5, 0.8)	0.688
Candesartan	59	7.4 (6.9, 7.9)	7.6 (7.1, 8.1)	0.2 (-0.2, 0.7)		
No metoprolol	62	7.4 (7.0, 7.9)	7.2 (6.7, 7.7)	-0.3 (-0.7, 0.2)	0.8 (0.2, 1.5)	0.009
Metoprolol	60	7.1 (6.6, 7.5)	7.6 (7.1, 8.1)	0.6 (0.1, 1.0)		
Troponin I^b						
No candesartan	64	1.1 (0.9, 1.2)	2.7 (2.3, 3.1)	2.5 (2.0, 3.1)	1.1 (0.8, 1.4)	0.666
Candesartan	62	1.0 (0.8, 1.1)	2.5 (2.2, 2.9)	2.6 (2.2, 3.2)		
No metoprolol	64	1.1 (0.9, 1.3)	2.8 (2.4, 3.3)	2.6 (2.1, 3.2)	1.0 (0.7, 1.3)	0.831
Metoprolol	62	0.9 (0.8, 1.1)	2.4 (2.0, 2.8)	2.5 (2.0, 3.1)		

Table 13 Strategies to reduce chemotherapy-induced cardiotoxicity^{226–228,245–248}

Chemotherapy drug	Potential cardioprotective measure
All chemotherapy drugs	Identify and treat cardiovascular risk factors
	Treat comorbidities (CAD, HF, PAD, HTN)
	QTc prolongation and torsade de pointes: - Avoid QT prolonging drugs - Manage electrolyte abnormalities
	Minimize cardiac irradiation
Anthracyclines and analogues	Limit cumulative dose (mg/m ²): - Daunorubicin <800 - Doxorubicin <360 - Epirubicin <720 - Mitoxantrone <160 - Idarubicin <150
	Altered delivery systems (liposomal doxorubicin) or continuous infusions
	Dexrazoxane as an alternative
	ACE-Is or ARBs
	β-blockers
	Statins
	Aerobic exercise
Trastuzumab	ACE-Is
	β-blockers

EVIDÊNCIA DA PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE

1. Dexrazoxane, doxorubicina lipossomal e infusão contínua em pacientes com teste genético + (2C)
2. Dexrazoxane em câncer de mama metastático com dose acima de 300 mg/m² (1B)
3. Dexrazoxane e infusão contínua (1B)
4. Dexrazoxane na LLA pediátrico (1A)
5. iECA, b-bloq, BRA (2B) na presença de troponina positiva ou strain alterado

CONCLUSÕES

** A evolução no tratamento do paciente com câncer resultou em aumento da detecção de doenças cardiovasculares

** O maior conhecimento dos mecanismos de cardiotoxicidade possibilita:

- * Entendimento de mecanismos de crescimento e reparo da célula cardíaca
- * Avanços no desenvolvimento de novos quimioterápicos
- * Melhor avaliação pré-clínica dos fármacos

*** PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO PRECOCE E TRATAMENTO ADEQUADO**

**** Integração cardiologia-oncologia: essencial**