

Hipertensão Arterial no Paciente com Câncer

Hypertension in Patients with Cancer

Vinicius Barbosa de Souza, Eduardo Nani Silva, Mario Luiz Ribeiro, Wolney de Andrade Martins

Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Há associação conhecida entre a quimioterapia e a radioterapia utilizadas no tratamento do paciente com Câncer (CA) e o desenvolvimento ou agravamento da Hipertensão Arterial (HA). Este artigo teve como objetivo revisar a referida associação. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases PubMed, SciELO e LILACS, entre 1993 e 2013, que relatasse tal associação. Observou-se maior copervalência entre HA e CA por ambas as doenças compartilharem dos mesmos fatores de risco, tais como sedentarismo, obesidade, tabagismo, alimentação inadequada e abuso de álcool. O uso de quimioterápicos e fármacos adjuvantes eficazes no tratamento do CA aumentou a sobrevida desses pacientes e, conseqüentemente, a maior incidência de HA. Descreveu-se a associação entre o uso dos inibidores de angiogênese (bevacizumab, sorafenib e sunitinib), corticoides, eritropoetina e anti-inflamatórios não esteroidais com o desenvolvimento de HA. Também foi relatada a relação entre hipertensão e lesão do barorreceptor carotídeo secundária a radioterapia cervical. A morbimortalidade aumentou nos pacientes com CA e hipertensos sem tratamento anti-hipertensivo adequado. Concluiu-se pela necessidade de diagnóstico precoce, estratégias de monitorização e tratamento efetivo da HA no paciente com CA com objetivo de diminuir a morbimortalidade cardiovascular.

Introdução

O principal fator determinante do crescimento epidemiológico das Doenças Cardiovasculares (DCV) e neoplásicas no Brasil é demográfico, justificado pela maior proporção da população atingindo a senilidade. A copervalência de Câncer (CA) e DCV é elevada, também explicada pela concomitância dos fatores de risco para ambas as entidades nosológicas¹. Destacam-se como Fatores de Risco (FR) comuns para CA e para DCV tabagismo, alimentação inadequada e obesidade, sedentarismo, diabete

melito, hipertensão arterial e o abuso do consumo de álcool¹. Esses FR isolados ou em conjunto são os principais gatilhos para o aparecimento de CA e são os mesmos fatores que expõem os indivíduos ao risco de desenvolver as DCV mais prevalentes^{1,2}. Por outro lado, a coincidência de FR possibilita o estabelecimento de estratégias integradas de prevenção da maioria das doenças crônicas não transmissíveis².

A prevalência de Hipertensão Arterial (HA) nos pacientes com CA antes da introdução dos inibidores de Angiogênese (IA) no tratamento quimioterápico era semelhante àquela da população adulta em geral^{3,4}. Entretanto, o maior acesso ao moderno arsenal quimioterápico e conseqüente aumento da sobrevida dos pacientes com CA teve impacto no desenvolvimento ou agravamento da HA, em especial naqueles sob uso dos IA³⁻⁵. A presença de HA prévia ao tratamento de CA, assim como de quaisquer outras DCV, como doença isquêmica, doença valvular, arritmias, é preditora do desenvolvimento de miocardiopatia pelo uso dos quimioterápicos^{3,6,7}. HA é a comorbidade mais frequentemente registrada em pacientes com CA, e sua incidência aumenta com o tratamento quimioterápico, principalmente com os IA – bevacizumabe, sunitinibe, sorafenibe, vatalanibe, pazopanibe, motesanibe, axitinibe e aflibercept⁶. Outras medicações usadas nos pacientes com CA, como eritropoetina, corticoides, Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINE), também podem elevar a pressão arterial³, assim como a lesão do barorreceptor carotídeo pela Radioterapia (RT) cervical.

O assunto ainda é pouco discutido entre os cardiologistas e clínicos. As evidências na literatura ainda são oriundas de análises de desfechos secundários ou de estudos retrospectivos. Este trabalho objetivou revisar a associação entre o tratamento quimioterápico, os fármacos adjuvantes no tratamento de CA e a radioterapia com o desenvolvimento ou agravamento da HA. Também objetivou enfatizar as especificidades nos critérios diagnósticos, no acompanhamento e tratamento do paciente hipertenso com CA.

Palavras-chave

Hipertensão, Neoplasias / complicações; Neoplasias / quimioterapia; Neoplasias / radioterapia; Anti-Hipertensivos; Indicadores de Morbimortalidade.

Correspondência: Wolney de Andrade Martins •

Avenida Marques do Paraná, 303, 6º andar, Cardiologia, Centro.

CEP 24030-215, Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: wolney@cardiol.br

Artigo recebido em 06/07/2014; revisado em 21/09/2014; aceito em 09/10/2014.

DOI: 10.5935/abc.20150011

Métodos

Procedeu-se a uma revisão bibliográfica sistemática nas bases PubMed, SciELO e LILACS. Termos como “inibidores da angiogênese”, “bevacizumab”, “sorafenib”, “sunitinib”, “eritropoetina”, “corticoides”, “anti-inflamatório não esteroidal”, “barorreceptor” e “radioterapia” foram relacionados a “hipertensão arterial” e “câncer”. Como critério de inclusão, selecionaram-se artigos publicados de 1993 a 2013, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Foram incluídos estudos clínicos observacionais, admitindo-se *coortes*, caso controle e estudos transversais; revisões e editoriais foram incluídos

quando julgados relevantes e conexos ao tema. Publicações do MD Anderson Cancer Center e Texas Heart Institute da University of Texas, TX, EUA – instituições de referência no estudo da cardio-oncologia foram incluídas, mesmo que na forma de livro texto. As recomendações da I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia³ foram observadas.

Quimioterapia e Hipertensão Arterial

Inibidores da Angiogênese

Os inibidores da angiogênese são divididos em dois grupos principais: os anticorpos monoclonais inibidores das vias de sinalização vascular (bevacizumab) e as pequenas moléculas inibidoras de tirosinaquinase (sunitinib, sorafenibe). O mecanismo de ação desses fármacos em induzir HA não é completamente entendido, mas pode estar diretamente relacionado à inibição da sinalização via tirosina quinase e dos fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF)^{6,7}. A sinalização VEGF é importante para o adequado funcionamento endotelial e a síntese de óxido nítrico – sua inibição prejudica a vasodilatação^{1,6-8}. Outros efeitos da inibição de VEGF incluem a indução da morte de células endoteliais e a rarefação dos vasos de resistência^{7,8}. A terapia com IA objetiva atingir moléculas que estão com expressão aumentada nos pacientes com CA; entretanto, tais moléculas também estão presentes em células não tumorais e têm papel fisiológico em diversos sistemas, incluindo o cardiovascular⁸. Portanto, ao atuarem no tumor pela inibição do VEGF, os IA também causam HA. Isso gera um paradoxo posto que a presença de HA é, ao mesmo tempo, um efeito adverso cardiovascular e um sinal de resposta terapêutica oncológica favorável⁸. A tabela 1, adaptada de Yeh e cols.⁶, apresenta a incidência e a frequência de uso dos principais IA associados ao desenvolvimento de HA.

Bevacizumab

O bevacizumab é um IA do grupo dos inibidores das vias de sinalização vascular^{5,9}. Sua principal função é a inibição da sinalização endotelial via VEGF¹⁰. A patogênese do seu efeito hipertensivo não foi completamente compreendida, acredita-se na interferência nos fatores homeostáticos da pressão sanguínea, causando disfunção endotelial, rarefação capilar e a inibição da via do óxido nítrico, aumentando a vasoconstrição e diminuindo a excreção renal de sódio⁵. Seu principal uso é no tratamento de neoplasias sólidas, como tumores gastrointestinais, carcinoma renal metastático^{8,10}

e glioblastoma⁹. Também é utilizado em primeira linha no tratamento de CA colorretal metastático⁸ e tumores avançados pulmonares não oat cell^{3,8}.

Ranpura e cols.¹¹ analisaram 12.656 pacientes com vinte tipos de tumores sólidos incluídos na metanálise e concluíram que a incidência de HA em pacientes tratados com bevacizumab foi de 23,6% (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 20,5 - 27,1) dos quais 7,9% (95% IC: 6,1 - 10,2) desenvolveram hipertensão grau 3 ou 4. A incidência de hipertensão grau 3 ou 4 sofre variação de acordo com a malignidade e tipo do CA, dose do bevacizumab, interação com outros antineoplásicos e resposta ao tratamento antineoplásico^{5,8,9,11}. Fatores de risco para desenvolver HA estão relacionados com a idade acima de 75 anos, a etnia afrodescendente e, especialmente, os tumores renais⁸. A dose tóxica de bevacizumab para o desenvolvimento de HA foi observada nos pacientes em uso de 2,5 mg/kg/semana com razão de risco (RR) = 4,78 (95%, IC: 3,59 - 6,36), assim como 5 mg/kg/semana com RR = 5,39 (95%, IC: 3,68 - 7,90). Baixas doses de bevacizumab (0,5 mg/kg/min) não aumentaram o risco de desenvolver HA e proteinúria¹². É importante ressaltar que o desenvolvimento de HA relacionada ao uso de bevacizumab é um biomarcador da eficácia da inibição da sinalização via VEGF^{5,9}; portanto, pacientes que desenvolvem HA grau 2 e 3 indicam atividade antitumoral e sobrevida livre de eventos 14,1 meses *versus* 3,1 meses em comparação aos pacientes que não desenvolvem HA⁵. Descontinuação do tratamento por hipertensão e necessidade de internação hospitalar ocorreu em 1,7% dos pacientes; complicações como encefalopatia hipertensiva e sangramento no sistema nervoso central foram descritas com RR 3,16 (95% IC: 0,91 - 10,9)^{5,11}. Uso de antraciclínicos e/ou radioterapia associada ao tratamento com bevacizumab aumenta o risco de eventos arteriais tromboembólicos⁸. Também é descrito o uso de bevacizumab em algumas doenças oftálmicas neovasculares proliferativas, como degeneração macular relacionada à idade (AMD). O substrato fisiopatológico da doença oftálmica é mediado pelo crescimento neovascular via VEGF, assim sua inibição pelo bevacizumab com injeção intravitreal promoveu retardo do crescimento vascular com bons resultados clínicos e oftálmicos, porém sem ação sistêmica no aumento da pressão arterial em acompanhamento clínico de seis semanas^{11,13}. O tratamento com anticoagulantes, IECA e bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínico pode ajudar na proteção dos efeitos vasculares promovido pelo bevacizumab⁸.

Sorafenib

Sorafenib é um IA do grupo das pequenas moléculas inibidoras de tirosina-quinase^{14,15}. Hipertensão arterial é

Tabela 1 – Incidência e frequência de uso dos principais inibidores da angiogênese associados ao desenvolvimento de hipertensão arterial

Agentes quimioterápicos	Incidência (%)	Frequência de uso
Bevacizumab	35	++
Sorafenib	17-43	+++
Sunitinib	5-47	+++

Adaptada de Yeh e cols.⁶

o mecanismo base da toxicidade do fármaco, atuando na inibição do VEGF. Também são descritas reações adversas cutâneas como *rash*; descamações; e gastrointestinais, como diarreia. O sorafenib está indicado e aprovado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado¹⁴, carcinoma hepatocelular^{8,15}, melanoma metastático⁷, câncer de pulmão não *oat cell*⁸ e carcinoma de tireoide avançado resistente ao tratamento radioativo com iodo radioativo.

A incidência de HA foi de 14% a 43% durante o tratamento com sorafenib em alguns ensaios clínicos. Dentre essas, a HA grau 3 ou 4 foi constatada em 1,4% a 38,0%^{6,16,17}. Em recente metanálise que envolveu 45.599 pacientes tratados com sorafenib, conclui-se que a incidência global de HA foi de 23,4%, e dentre esses, 2,1% a 30,7% desenvolveram HA grau 3 ou 4¹⁸. As taxas de incidência de hipertensão são comparáveis aos outros inibidores de angiogênese, como sunitinib e bevacizumab para tratamento de carcinoma renal e outros tipos de tumores¹⁴. O efeito hipertensivo é mediado pela rarefação vascular e alteração na produção de óxido nítrico associado à disfunção endotelial⁸. Experimentos sugerem que o dano no metabolismo energético mitocondrial seja a chave do efeito cardiotoxicidade mediado pelo sorafenib⁹. Aumento na pressão arterial surge nas primeiras três semanas de terapia com sorafenib e persiste até dezoito semanas. Doses da terapia com sorafenib devem ser corrigidas ou suspensas de acordo com a resposta adversa ao tratamento como: HA grave não responsiva ao tratamento, hemorragias, reações cutâneas graves, diarreia intratável e isquemia ou infarto do miocárdio.

Sunitinib

Sunitinib também faz parte dos IA, assim como sorafenib, pertence ao grupo das pequenas moléculas inibidoras da tirosina-quinase¹⁹. Utilizado no tratamento do carcinoma de células renais^{8,20}, tumores do estroma gastrointestinal (GIST)^{8,21} e tumores neuroendócrinos pancreáticos. A inibição da formação de novos vasos, mediada pela inibição VEGF, apresenta-se como a principal estratégia de combate aos tumores sólidos²².

O uso desse fármaco tem associação estreita com o desenvolvimento de HA. Em alguns ensaios clínicos apresenta-se incidência variável entre 5% e 24%^{23,24}. Em análise retrospectiva observou-se aumento da pressão arterial nas primeiras quatro semanas, 47% com valores de 150 X 100 mmHg, enquanto apenas 17% apresentaram hipertensão grau 3^{8,25}. Algumas evidências apontam para a relação do aumento da pressão arterial como um biomarcador de resposta ao tratamento quimioterápico^{21,22,26}. Em um estudo²⁰ avaliaram-se pacientes com carcinoma de células renais com metástase em que 54,8% tiveram resposta hipertensiva ao tratamento quimioterápico com sunitinib. A sobrevida média livre de eventos do grupo hipertenso foi de 15,5 meses (95% IC = 10,9 - 13,7 meses) *versus* grupo sem hipertensão 2,5 meses (95% IC = 2,3 - 3,8 meses), enquanto a sobrevida global média foi de 30,9 meses (95% IC = 27,9 - 33,7 meses) *versus* 7,2 meses (95% IC = 5,6 - 10,7 meses), respectivamente²⁰. Estudo semelhante²¹ com pacientes portadores de GIST em tratamento com sunitinib obteve resultados concordantes com a hipótese de a HA ser um biomarcador favorável à resposta ao tratamento quimioterápico.

Hipertensão arterial e insuficiência cardíaca no tratamento com inibidores da tirosina quinase

Pacientes que desenvolveram disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca após o uso de sunitinib para o tratamento de carcinoma renal metastático tiveram, previamente, HA causada ou agravada pelo uso desse quimioterápico. A instalação da insuficiência cardíaca ocorreu naqueles hipertensos classificados como grau 3 ou maior. Ainda há poucos estudos que revelam o mecanismo fisiopatológico da cardiotoxicidade nesses pacientes. Entretanto, as evidências clínicas apontam que a HA precede ou contribui para a lesão ao cardiomiócito que culmina em disfunção ventricular⁸. Portanto, é razoável inferir que tratar HA nesses pacientes é prevenir a instalação de disfunção ventricular.

Fármacos adjuvantes no tratamento do câncer

Eritropoetina

A Eritropoetina (EPO) é um hormônio glicoproteico que controla a eritropoiese na medula óssea. É produzida nos fibroblastos renais e nas células perissinusoidais hepáticas. Na fase adulta é produzida majoritariamente pelo rim, posto que a produção hepática limita-se às fases fetal e neonatal. A EPO recombinante humana (rhuEPO) é um fármaco utilizado frequentemente em pacientes renais crônicos, portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida e/ou com CA. Anemia é uma complicação frequente no paciente com CA²⁷. Até 70% desses pacientes apresentam anemia em alguma etapa da sua doença ou tratamento. A anemia pode ser um dos sinais iniciais da doença neoplásica, porém mais comumente relaciona-se ao tratamento antineoplásico ou à progressão da doença. A incidência e a gravidade da anemia dependem do tipo de tumor, idade do paciente, estágio da doença, do tipo e intensidade do tratamento antineoplásico²⁷. Consenso elaborado pela American Society of Clinical Oncology e da American Society of Hematology sugere o uso da rhuEPO em pacientes com Hb < 10 g/dL e para pacientes com Hb entre 10 e 12 g/dL deve ser determinada por circunstâncias clínicas²⁸. Para pacientes com anemia associada ao CA e à quimioterapia a dose inicial recomendada é 150 UI/kg, administrado por via subcutânea, três vezes por semana, por oito semanas. Se a resposta não for satisfatória após oito semanas, pode-se dobrar a dose do esquema²⁸.

Cerca de 33% a 35% dos pacientes que fazem uso de rhuEPO apresentam aumento da resistência vascular periférica e uma leve diminuição do débito cardíaco, com consequente elevação dos níveis pressóricos^{29,30}. A HA ocorre de duas a dezesseis semanas após o uso da rhuEPO. Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar o aparecimento da HA. Dentre eles, podem-se destacar: (1) aumento da massa eritrocitária, com aumento na viscosidade sanguínea; (2) alteração na produção e sensibilidade dos agentes vasopressores endógenos; (3) alteração no meio iônico da musculatura lisa dos vasos dificultando a resposta aos fatores vasodilatadores; (4) ação vasopressora

direta da rhuEPO; e (5) remodelamento arterial mediante a estimulação de células vasculares de crescimento³¹. No tratamento da HA associada ao uso da rhuEPO são utilizados anti-hipertensivos habituais. Nos pacientes com doença renal crônica, os antagonistas do cálcio e os inibidores alfa-adrenérgicos apresentam bons resultados; entretanto, IECA e BRA mostraram pouca efetividade em razão da supressão da atividade da angiotensina II. Os diuréticos possuem pouca ação nesses pacientes com doença renal avançada. Caso as medidas farmacológicas não surtam efeitos no controle hipertensivo, a dose da rhuEPO pode ser reduzida à metade ou até suspensa temporariamente³².

Anti-inflamatórios não esteroidais e hipertensão no tratamento do câncer

Duas grandes metanálises englobaram mais de noventa ensaios clínicos e demonstraram que os AINE podem elevar a pressão arterial³³. Acredita-se que o principal efeito fisiopatológico seja a inibição das prostaglandinas (PG) e a redução da renina. Propõem-se que a inibição das PG natriuréticas e a consequente retenção de sódio poderiam explicar o efeito pressórico. Outra explicação seria a inibição do efeito vasodilatador direto das PG nos leitos vasculares renais e extrarrenais. Contudo, o aumento da retenção de sódio e água concomitante com o aumento da resistência vascular causada pela exacerbação da síntese de endotelina-1 pelo rim é potencialmente importante. Tanto em animais de experimentação quanto em humanos, tumores colorretais, gástricos e esofágicos, expressam altos níveis de ciclooxigenase-2 (COX-2), ao contrário da mucosa intestinal normal. Tais achados levantam a hipótese do envolvimento da COX-2 na progressão e disseminação do CA, uma vez que a estimulação da PGE-2 pela COX-2 inibe a ação supressora tumoral e fomenta a proliferação de células epiteliais. A COX-2 apresenta estreita relação com a regulação da angiogênese tumoral, tal fato já está bem estabelecido na progressão da disseminação do CA de próstata. Vários estudos têm mostrado que AINE podem atuar na redução da progressão e/ou profilaxia de alguns tumores intestinais, mediante mecanismos dependentes ou não da habilidade de inibir a COX-2³⁴.

A elevação da PA durante o tratamento com AINE ocorreu em maior magnitude nos pacientes idosos, afrodescendentes e com níveis baixos de renina³⁵. A indometacina e o naproxeno elevaram a PA média em 3,59 mmHg e 3,74 mmHg, respectivamente. O piroxicam exerceu aumento não significativo de 0,49mmHg da PA média. Dados mostram que os AINE aumentaram a PA supina média em 5,0 mmHg. O piroxicam induziu o aumento mais elevado (6,2 mmHg)³³. Ácido acetilsalicílico, o sulindaco e o flurbiprofeno apresentaram menor elevação da PA. Indometacina e ibuprofeno exerceram efeitos intermediários. A ação anti-hipertensiva mediada pela síntese de PG vasodilatadoras exercida pelos diuréticos, IECA e betabloqueadores adrenérgicos sofreu redução quando estes medicamentos foram associados aos AINE. Bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas dos receptores de angiotensina II sofreram menor interferência dos AINE em seus efeitos anti-hipertensivos^{36,37}.

Corticoides e hipertensão no tratamento do câncer

Os Glicocorticoides (GC) são substâncias derivadas do colesterol, sintetizadas e secretadas pelas glândulas adrenais. Os GC são hormônios que atuam no controle transcricional de genes envolvidos na regulação de funções metabólicas, cardiovasculares e imunológicas³⁸. Corticoides parecem agir como reguladores fisiológicos da expressão do RNAm da COX-2, o que talvez explique em parte a característica imunossupressiva dessa enzima³⁴. Na década de 1950, a descoberta do potente efeito anti-inflamatório dos GC levou à sua prescrição no tratamento de doenças reumáticas crônicas. Atualmente, os GC sintéticos são bastante utilizados no tratamento de doenças autoimunes, na prevenção da rejeição alográfica e adjuvante em alguns tratamentos quimioterápicos, uma vez que seu efeito prolonga o estado de imunossupressão. Como exemplo, no tratamento do Linfoma não Hodgkin os esquemas mais frequentemente utilizados são CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) e o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona). Entretanto, o uso crônico de GC está associado a vários efeitos cardiometabólicos adversos^{39,40}. Na síndrome de Cushing, promove-se a retenção de sódio e água, em razão dos níveis elevados de cortisol no sangue. Esse fator é o principal responsável pelo aparecimento de HA secundária em 80% dos casos. O uso crônico de GC também induz resistência à insulina, diabetes melito e dislipidemia⁴¹. Se não tratada, a síndrome de Cushing pode resultar em óbito por doença cardiovascular^{39,41}. O tratamento dos efeitos adversos do uso GC implica na redução da corticoterapia associada ao controle hidrossalino, à dieta e ao uso de diuréticos. Outras classes de anti-hipertensivos podem ser associadas como inibidores da angiotensina II, os antagonistas dos canais de cálcio e os simpatolíticos centrais⁴⁰. O uso crônico de GC em doses baixas por períodos longos não parece desencadear HA.

Lesão do barorreceptor carotídeo pela radioterapia cervical

O tratamento quimioterápico associado a radioterapia utilizado nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço tem aumentado a sobrevida, e com isso associa-se a novas complicações tardias. Os barorreceptores arteriais têm um efeito inibitório tônico sobre o tônus simpático, controlando dessa forma a resistência periférica total e o débito cardíaco⁴². Outras evidências, no entanto, demonstram que a modulação da frequência cardíaca pelos barorreceptores é devida, primariamente, à ativação cardiocavagal desencadeada pela estimulação de neurônios vagais localizados no núcleo ambíguo e no núcleo motor dorsal do vago⁴³. Em consequência, a disfunção dos barorreceptores associa-se com aumento da atividade simpática e, principalmente, redução da atividade parassimpática, resultando no aumento da frequência cardíaca e elevando a variabilidade da pressão arterial⁴. Em resumo, estudos em humanos demonstram que a labilidade da pressão arterial HA não sustentada, intolerância ortostática e taquicardia por falência do mecanismo barorreceptor podem ocorrer na denervação bilateral ou unilateral dos barorreceptores carotídeos após endarterectomia, trauma cervical, ressecção de tumores e radioterapia⁴⁴. Diagnóstico diferencial com feocromocitoma deve ser considerado⁴⁴. Acredita-se que outro mecanismo de disfunção

barorreflexa em consequência aos efeitos tardios da radiação seja a aceleração do processo de aterosclerose e a HA crônica^{44,45,46}. Portanto, sabe-se que a disfunção barorreflexa provocada pelo diabetes mellitus correlaciona-se claramente com a ocorrência de morte súbita nesses pacientes⁴⁶. Em raciocínio análogo, porém sem estudos comprobatórios, infere-se que outras causas de disfunção do controle cardiovascular, como a lesão pela radioterapia também poderiam aumentar os riscos de morte súbita.

Diagnóstico de hipertensão no paciente com câncer

Crítérios diagnósticos de HA nos pacientes com CA são definidos de acordo com o Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos da América – National Cancer Institute – que conta com um sistema de classificação de eventos adversos o *Common Toxicity Criteria* (NCI CTC)³, que se baseia na gravidade do evento e na intervenção necessária para seu controle. O nível de PA considerado adequado no paciente com CA é semelhante ao utilizado na população adulta³.

Na vigência do tratamento quimioterápico é recomendado aferir a PA antes, na metade, no término e uma hora após finalizada a infusão do fármaco³. Em relação ao uso dos IA, o National Cancer Institute dos Estados Unidos preconiza o monitoramento semanal da PA durante o primeiro ciclo de quimioterapia e, em seguida, pelo menos, a cada duas a três semanas durante o tratamento^{3,7}. Após essa fase, caso a PA se mantenha estável e sem complicações adversas cardiovasculares, a monitorização pode ser alinhada com as avaliações clínicas de rotina ou monitoramento residencial da PA³. Pelos efeitos nefrotóxicos, principalmente associado ao sunitinib, é importante solicitar um exame dos elementos anormais e sedimento urinário para detecção precoce de proteinúria^{3,4}.

Tratamento da hipertensão no paciente com câncer

Os objetivos do tratamento do paciente hipertenso com CA não diferem dos demais hipertensos, ou seja, deve-se focar em três alvos: 1) identificar as causas da HA; 2) avaliar o estilo de vida e reconhecer fatores de risco cardiovascular ou comorbidades que possam afetar o prognóstico ou guiar a escolha do tratamento; e 3) avaliar a presença ou ausência de lesão em órgão-alvo associada a HA⁷. Medidas higienodietéticas devem ser sempre encorajadas, orientando a prática de atividade física, dieta hipossódica e controle do peso corporal. No entanto existem pacientes oncológicos, em estágio avançado da doença, em que essas estratégias não são suficientes ou plenamente exequíveis. O tratamento farmacológico da HA é reservado aos pacientes com CA e hipertensão prévia ou desenvolvimento de hipertensão durante o tratamento quimioterápico, norteados pelas recomendações do Eight Report of the National Committee (JNC 8)⁴⁷ e da I Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia³. Nesses grupos deve-se preconizar a intervenção farmacológica precoce^{3,8}. O controle e a monitorização da HA durante quimioterapia e a prevenção dos eventos adversos cardiovasculares permitem que os pacientes tolerem o tratamento quimioterápico

até a dose máxima preconizada, beneficiando-se do controle tumoral mais efetivo, o qual permite uma melhora da qualidade de vida e longevidade³.

O objetivo primário do tratamento da HA é a redução da morbimortalidade e a diminuição do risco cardiovascular associado à lesão de órgãos-alvo⁷. Descontinuidade no uso dos IA em razão do aparecimento de HA, particularmente em pacientes grau 3, é controverso, uma vez que a HA está associada a melhor resposta ao tratamento antineoplásico⁷. Portanto, recomenda-se a manutenção da quimioterapia e o efetivo controle da pressão arterial com fármacos anti-hipertensivos.

Na escolha do agente anti-hipertensivo, há evidências de que alguns são mais efetivos que outros, dado que os efeitos biológicos desses medicamentos diferem da angiogênese⁷. Portanto, o uso de IECA como primeira linha do tratamento pode ser um benefício, uma vez que reduz a proteinúria e a expressão do inibidor do ativador de plasminogênio-1⁷. Estudos *in vivo* demonstraram o potencial do IECA na redução das mudanças da microcirculação, diminuição do catabolismo das bradicininas e aumento da liberação de óxido nítrico endotelial⁶. Os bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos - verapamil e diltiazem - inibem o sistema do citocromo p450 e não devem ser administrados em concomitância com os IA, já que estes são metabolizados pelo citocromo P450 3A4^{3,6,7}. Os inibidores da fosfodiesterase ou nitratos podem aumentar os níveis de óxido nítrico e, teoricamente, teria ação anti-hipertensiva na HA associada ao uso sorafenib. No entanto, tais fármacos não foram validados para o tratamento clínico da HA^{6,7}.

Considerando-se que HA é um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca e frequentemente é sua etiologia ou comorbidade, medicamentos que reduzem a morbimortalidade em paciente com insuficiência cardíaca – carvedilol, metoprolol, bisoprolol, IECA e BRA – devem ser considerados como agentes de primeira linha no tratamento da HA associado ao uso de inibidores de angiogênese^{3,7}.

Conclusão

O aumento da prevalência do CA nos obriga a pensar que estratégias diagnósticas e de tratamento cardiovascular sejam desenvolvidas e implementadas na prática clínica. Os pacientes com CA sob tratamento quimioterápico necessitam de monitoramento cardiovascular, incluindo-se nele, obrigatoriamente, a medida sistemática da pressão arterial. Com o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da HA, o paciente com CA pode tolerar doses máximas dos quimioterápicos preconizados em seu plano terapêutico, sem lesão em órgãos-alvo, e por conseguinte, maior controle tumoral.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Martins WA. Obtenção de dados: Souza VB, Martins WA. Redação do manuscrito: Souza VB, Martins WA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins WA.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de linha de pesquisa em Cardio-oncologia pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Rosa LV, Issa JS, Salemi VM, Yones RN, Kalil Filho R. Epidemiologia das doenças cardiovasculares e neoplásicas: quando vai ocorrer o cruzamento das curvas? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009;19(4):525-34.
2. Martins WA, Moço ET. Cardio-oncologia: o preço do envelhecimento. *Rev Bras Cardiol*. 2012;25(3):164-6.
3. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MD, Galas RB, et al. I Diretriz Brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2):1-52.
4. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009;20(5):807-15.
5. Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S, Giampieri R, Berardi R, Pierantoni C, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol*. 2009;20(2):227-30.
6. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complication of cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
7. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance management. *Eur Heart J*. 2013;34(15):1102-11.
8. Ewer MS, Yeh ET. *Cancer and the heart*. 2nd ed. Shelton, Connecticut: Peoples Medical Publishing House-USA; 2013. p. 57-67.
9. Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, Manegold C, Harrington K. Bevacizumab-induce hypertension. *BioDrugs*. 2011;25(3):159-69.
10. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JF. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(1):24-40.
11. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Whu S. Increase risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):460-8.
12. Shah SR, Ussery GS, Dowell JE, Marley EL, Arriaga Y, Verma U. Shorter bevacizumab infusions do not increase the incidence of proteinuria and hypertension. *Ann Oncol*. 2013;24(4):960-5.
13. Rasier R, Artunay O, Yuzbasioglu E, Sengul A, Bahcecioglu H. The effects of intravitreal bevacizumab (avastin) administration on systemic hypertension. *Eye (Lond)*. 2009;23(8):1714-8.
14. Bellmunt J, Eisen T, Fishman M, Quinn D. Experience with sorafenib and adverse event management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78(1):24-32.
15. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs*. 2009;69(2):223-40.
16. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczyk C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125-34.
17. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, Dutcher JP, Knox JJ, Miller WH Jr, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer*. 2010;116(5):1272-80.
18. 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):117-23.
19. Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom H. Sunitinib induce hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann Oncol*. 2007;18(10):1745-7.
20. Rini BI, Cohen DP, Motzer RJ. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):763-73.
21. George S, Reichardt P, Lechner T, Li S, Cohen DP, Demetri GD. Hypertension as potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3180-7.
22. Eechoute K, van der Veldt AA, Oosting S, Kappers MH, Wessel JA, Gelderblom H, et al. Polymorphism in endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) predict sunitinib-induced hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):503-10.
23. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleingh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, et al. Phase II study of sunitinid malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patient with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2008;26(11):1810-6.
24. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295(21):2516-24.
25. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dalabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370(9604):2011-9.
26. Bamias A, Manios E, Karandimou A, Michas F, Lainakis G, Constatinidis C, et al. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(11):1660-8.
27. Calabrich AF, Katz A. Deficiência de ferro no paciente com câncer. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(2):95-8.
28. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennet CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol*. 2002;20(19):4083-107.
29. Bernardi D, Agati L. Cardiovascular adverse reactions after the administration of recombinant human erythropoietin: light ad shade. *Minerva Cardioangiol*. 2012;60(2):227-36.
30. Ioka T, Kusano E. Erythropoietin-induced hypertension. *Nihon Rinsho*. 2006;3:513-6.
31. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(5):821-8.
32. Plavinc FL. Hipertensão arterial induzida por drogas: como detectar e tratar. *Rev Bras Hipertens*. 2002;9(2):185-91.

33. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteróides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):556-63.
34. Kumer CL, Coelho TC. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002;52(4):498-592.
35. Fortes ZB, Nigro D. Aspectos farmacológicos da interação anti-hipertensivos e antiinflamatórios não-esteróides. *Rev Bras Hipertens.* 2005;12(2):108-11.
36. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999;106(5B):13-24.
37. Ruoff GE. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk. *Clin Ther.* 1998;20(3):376-87.
38. Beato M, Truss M, Chávez S. Control of transcription by steroid hormones. *Ann NY Acad Sci.* 1996;784:93-123.
39. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):545-59.
40. Severino C, Brizzi P, Solinas A, Secchi G, Maioli M, Tonolo G. Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(2):367-73.
41. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367(9522):1605-17.
42. Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, Lenders JW. Denervation of carotid baro and chemoreceptors in humans. *J Physiol.* 2003;553(Pt 1):3-11.
43. Spyer KM. Vagal preganglionic neurons innervating the heart. In: *Cardiovascular physiology – heart – structure and function in health and disease.* Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2002. p. 213-39.
44. Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, Lenders JM. Baroreflex failure: a neglected type of secondary hypertension. *Neth J Med.* 2004;62(5):151-5.
45. Sharabi Y, Dendi R, Homes C, Goldstein DS. Baroreflex failure as a late sequel of neck irradiation. *Hypertension.* 2003;42(1):110-6.
46. Dalliágo P, Maeda CY, De Angelis K, Schaan BD, Irigoyen MC. Controle reflexo da pressão arterial no diabetes experimental. *Rev Bras Hipertens.* 1999;6(3):255-66.
47. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.