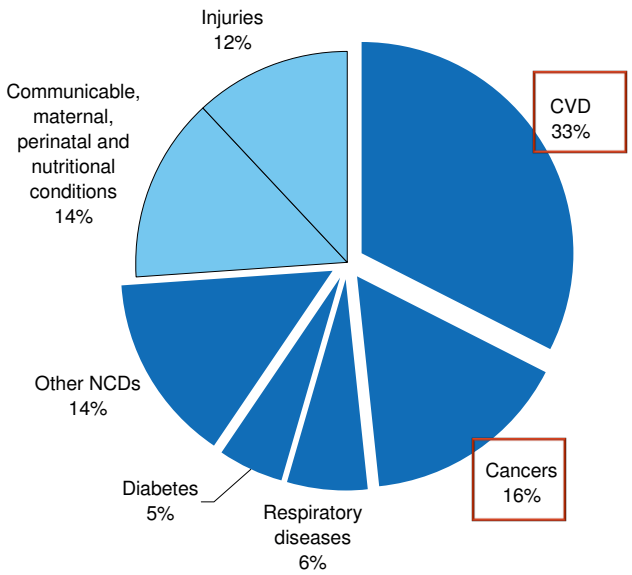
MEGAEVENTO NUTRIÇÃO2018

NUTRIÇÃO E CARDIO-ONCOLOGIA: QUAL O FUTURO?

Profa Dra Nágila R T Damasceno
Departamento de Nutrição – SOCESP
Departamento de Nutrição – FSP/USP
Divisão de Nutrição e Dietética – HU/USP

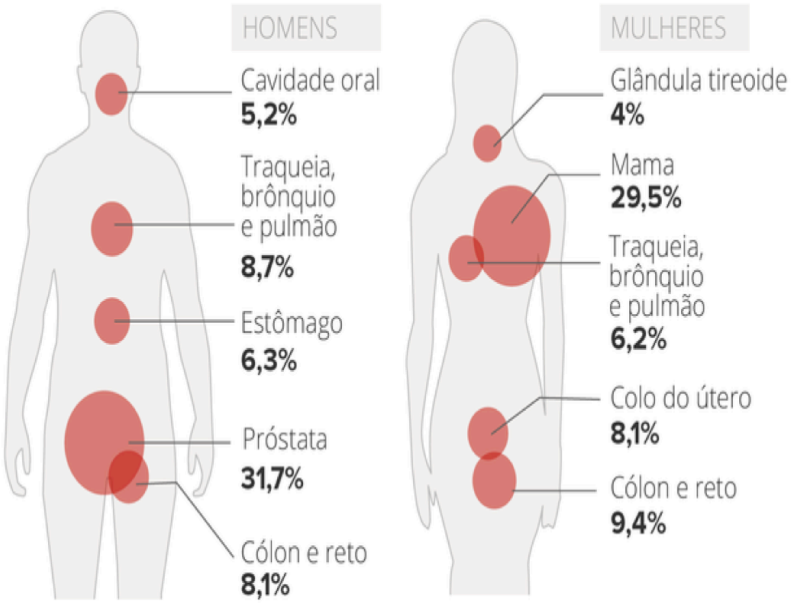
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS DCV E CÂNCER - BRASIL

Proportional mortality (% of total deaths, all ages)



NCDs are estimated to account for 74% of all deaths.

Noncommunicable Disease Country Profiles. WHO, 2011.



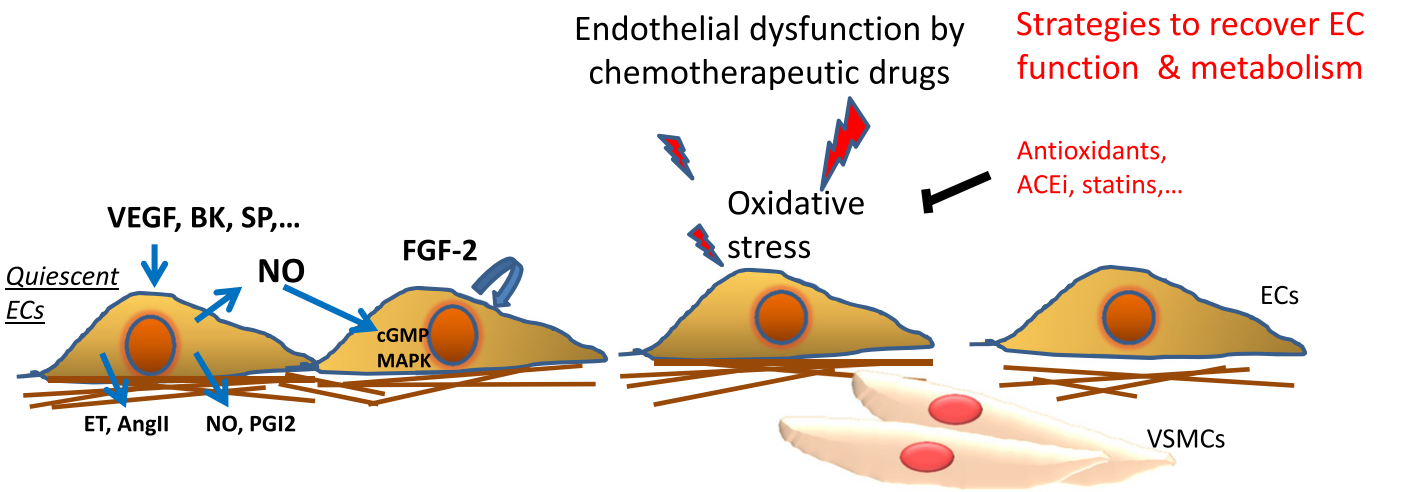
INCA, 2017

CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA PELO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Em geral, o tratamento quimioterápico e radioterápico é acompanhado por uma disfunção endotelial sistêmica, aumento do risco de Doenças Cardiovasculares e acompanhado por complicações vasculares.

Morbidelli et al., Cardio-Oncol, 2016
Litlle e Lipshultz, Cardio-Oncol, 2015

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS



- Control of vessel tone, and intima thickness
- Control of vessel permeability
- Control of coagulation and fibrinolysis
- Control of vessel remodelling and angiogenesis

- Increased vessel tone (NO/ET unbalance)
- Vasocostriction
- Inflammation
- Atherosclerosis and thrombosis
- Reduced EC trofism and survival

NO donors, ACEi, ARBs, renin antagonist, β1 antagonist, ..

Strategies to upregulate FGF-2 (NO donors, ACEi, PKCε agonist, ALDH-2 activator, ..)

Morbidelli et al., Cardio-Oncol, 2016

QUIMIOTERÁPICOS X CARDIOTOXICIDADE

	Class/drug	Selected indications	Important CV side effects
Cytostatic chemotherapeutics	Anthracyclines/analogues		
	Doxorubicin	Lymphoma	Cardiac dysfunction/heart failure
	Daunorubicin	Leukaemia	
	Epirubicin	Breast cancer	
		Ovarian cancer	
		Sarcoma	
	Mitoxantrone	Leukaemia	
		Multiple sclerosis	
	Pyrimidine analogues		
	Fluorouracil (5-FU)	Colorectal cancer	Coronary spasms/ischaemia
	Capecitabine	Breast cancer	
	Alkylating agents		
	Cyclophosphamide	Breast cancer	Myocardiatis (rare)
	Cisplatin	Genitourinary cancer	Thrombosis
	Antimicrotubule agents		
	Paclitaxel	Breast cancer	Bradycardia
		Colorectal cancer	
Signalling inhibitors	Anti-HER2		
	Trastuzumab	Breast cancer	Cardiac dysfunction
	Lapatinib	Gastric cancer	
	Angiogenesis inhibitors/anti-VEGF		
	Bevacizumab	Gastrointestinal cancer	Hypertension
	Sunitinib	Renal cell carcinoma	Endovascular damage
	Sorafenib	Hepatocellular carcinoma	
	BCR-ABL inhibitors		
	Imatinib	Leukaemia	Oedema, cardiac dysfunction (rare)
	Dasatinib	Gastric cancer	QTc prolongation
	Nilotinib		

Suter e Ewer, EHJ 2013

INTERAÇÃO ENTRE DROGAS E RISCO DE CARDIOTOXICIDADE

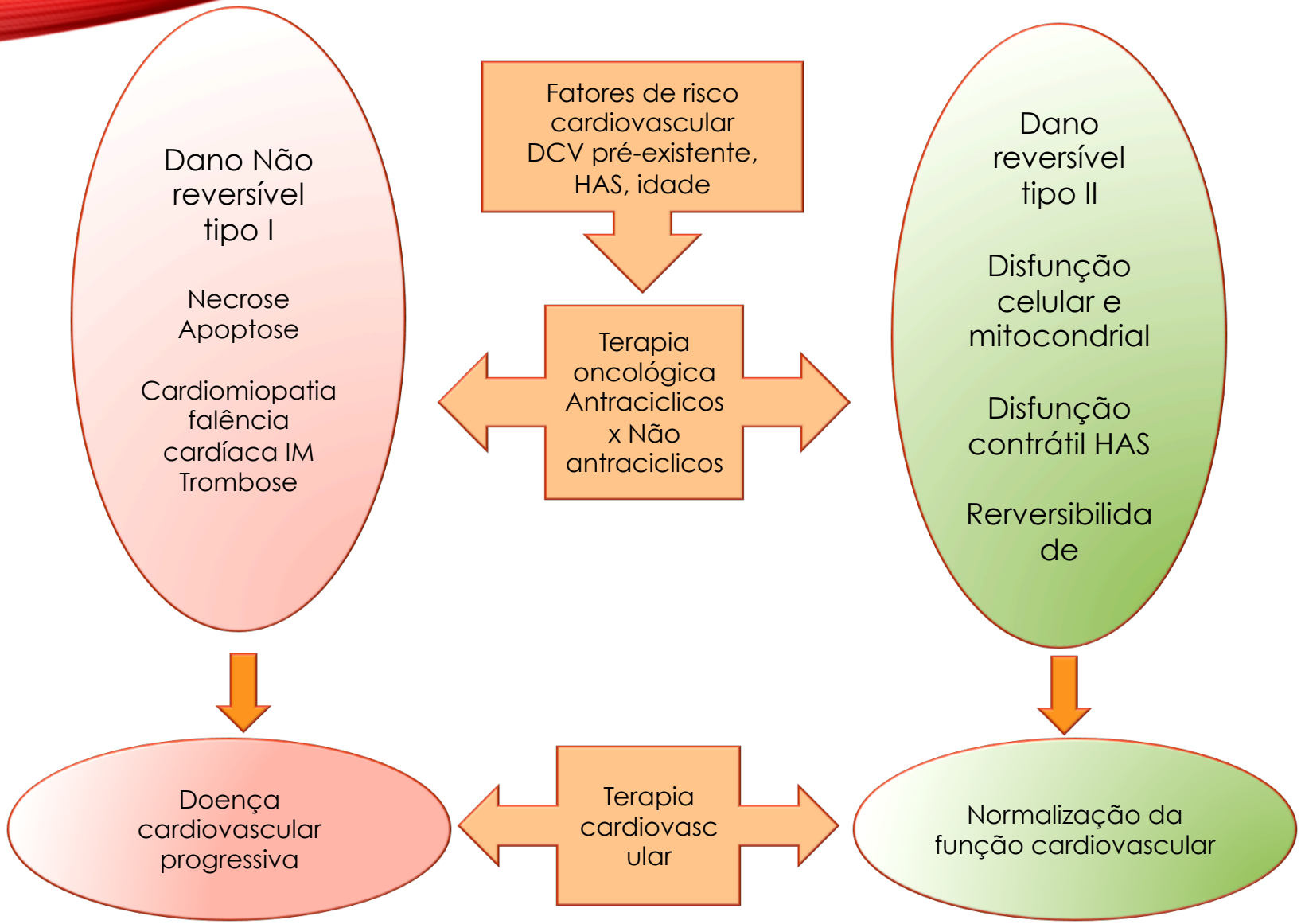
Cardiac response	Drug	Frequency	Mechanism	Reversibility
Contractile dysfunction/heart failure	Anthracyclines	Cumulative dose-related	Myocyte death	Minimal
	Cyclophosphamide	Rare	Myocarditis	Partial
	Cisplatin	Rare	Unknown	Unknown
	Trastuzumab	Variable[a]	Contractile protein dysfunction	High
	Lapatinib			Reported
	Bevacizumab	Low	Hypertension?	Reported
	Sunitinib	Low	Mitochondrial dysfunction	Partial
	Sorafenib	Rare		Unknown
	Imatinib	Rare	Mitochondrial dysfunction	High
Arterial hypertension	*All angiogenesis inhibitors*	Moderate, dose-dependent	Endothelial dysfunction	Unknown
Myocardial ischaemia	Pyrimidine analogues	Moderate	Direct vasospasm	High, unless infarction
Thomboembolism	Cisplatin	Moderate	Endothelial dysfunction	Variable
	All angiogenesis inhibitors	Moderate	Endothelial dysfunction	Variable
Arrhythmia/QT prolongation	Arsenic trioxide	Moderate	HERG K+ blockage	High
	Lapatinib	Rare	HERG K+ blockage	Unknown
	Sunitinb	Rare	HERG K+ blockage	Unknown
	Nolitinib	Rare	HERG K+ blockage	Unknown
	Dasatinib	Rare	HERG K+ blockage	Unknown

Suter e Ewer, EHJ 2013

ESTIMATIVA DO RISCO DE CARDIOTIXICIDADE

Fatores de risco gerais	
>65 anos Fumante IMC >= 25 kg/m2 Doença cardíaca prévia Infarto do miocárdio Insuficiência cardíaca crônica Doença arterial coronariana Dislipidemias	>=2: HIGH RISK <=1: REGULAR RISK
Atual ou prévio cardiotoxicidade quimioterápica Antraciclicos Trastuzumabe Antraciclicos + trastuzumabe	1 > = 1: HIGH RISK 0: REGULAR RISK

Evelar et al, Curr Treat Op in Cardiov Med, 2017



Suter e Ewer, EHJ 2013

HIPERTENSÃO ARTERIAL INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS

- CAUSA
  - Inibidores de angiogênese
  - Disfunção endotelial
- FATORES DE RISCO
  - HAS pré-existente
- OUTCOMES
  - Falência cardíaca aguda – reversível
  - Falência renal – proteinúria
  - AVE - hemorrágico
- PREVENÇÃO
  - Otimização da HAS
- TRATAMENTO
  - Medicamento
  - Estilo de vida - dieta

Controle do peso
IMC <25 Kg/M2 (<65 anos) e <27 kg/m2 (>65 anos)
CA (80 cm, M) e (94 cm, H)

Padrão alimentar – DASH

5,0 g NaCl/dia

Álcool (1 dose, M e 2 doses, H)

Asnani *et al. Cardio-Oncology* (2017) 3:2
DOI 10.1186/s40959-017-0021-y

Cardio-Oncology

REVIEW Open Access

Management of atrial fibrillation in patients taking targeted cancer therapies

Aarti Asnani[1], Anastasia Manning[2], Moussa Mansour[3], Jeremy Ruskin[3], Ephraim P. Hochberg[4] and Leon M. Ptaszek[3*]

- 2,4% dos pacientes têm FA no momento do diagnóstico de câncer e mais 1,8% desenvolvem durante o tratamento;
- A prevalência de FA na população em geral é de 1%;
- Paciente com câncer + FA tem 2x maior chance de ter tromboembolismo
- Paciente com câncer + FA tem 6x maior chance de ter falência cardíaca;
- Cerca de 48% dos pacientes usam antiplaquetários

FATORES DE RISCO PARA FIBRILAÇÃO ATRIAL NO PACIENTE COM CÂNCER

- Quimioterápicos citostáticas
- Inibidores de sinalização
- Desidratação
- Desordens eletrolíticas
- Anorexia
- Perda de peso
- Vômitos
- Diarreias

Hidratação com eletrólitos (25-35 ml/Kg/dia)

Adaptação na consistência dos alimentos

Fracionamento

Uso de suplementos

Uso de enzimas digestivas

RISCO DE TROMBOEMBOLIA EM PACIENTES COM CÂNCER

- O câncer é acompanhado por um risco aumentado para trombose e sangramento, sobretudo na presença de trombocitopenia e doença craniana;
- Inibodores de angiogênese aumentam o risco de tromboembolismo;
- Escores para estimar o risco de trombolembolismo ($CHADS_2$, CHA_2DS_2-VASc, HAS-BLED) não se aplicam ao paciente com câncer ativo;

Asnani et al., Cardio-Oncol, 2018

Table 4 Drug-drug interactions and predicted plasma levels of oral anticoagulants and targeted cancer therapies

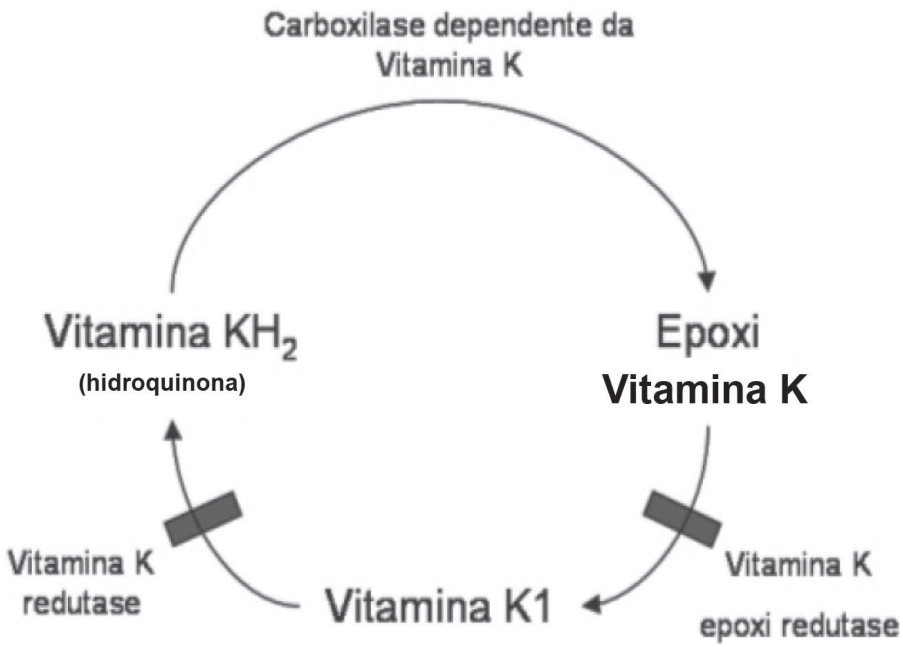
		Oral Anticoagulants				
		Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Tyrosine Kinase Inhibitors	Afatinib					
	Axitinib					
	Bosutinib					
	Cabozantinib					
	Ceritinib	*↑OAC levels*		*↑OAC levels*	*↑OAC levels*	
	Crizotinib	↑OAC levels	*↑OAC levels**	*↑OAC levels**	↑OAC levels*	*↑OAC levels**
	Dasatinib	↑OAC levels & effect	↑OAC effect	↑OAC levels & effect	↑OAC levels & effect	↑OAC effect
	Erlotinib	↑OAC levels				
	Gefitinib	↑OAC effect				
	Ibrutinib	↑OAC effect	*↑OAC levels & effect**	↑OAC levels & effect*	↑OAC levels & effect*	*↑OAC levels & effect**
	Imatinib	*↑OAC levels & effect*		↑OAC levels	↑OAC levels	
	Lapatinib		*↑OAC levels**	↑OAC levels*	↑OAC levels*	*↑OAC levels**
	Lenvatinib					
	Nilotinib	↑OAC levels	*↑OAC levels**	*↑OAC levels**	*↑OAC levels**	*↑OAC levels**
	Osimertinib	↑OAC levels		↑OAC levels	↑OAC levels	
	Pazopanib					
	Ponatinib					
	Regorafenib	↑OAC effect				
	Ruxolitinib					
	Sorafenib	*↑OAC levels & effect*			↑OAC levels	
	Sunitinib		*↑OAC levels**	↑OAC levels*	*↑OAC levels**	↑OAC levels*
	Vandetanib		*↑OAC levels**	↑OAC levels*	*↑OAC levels**	↑OAC levels*

Drug-drug interactions are predicted based on pharmacokinetics, given the limited data available from patient studies
Underlined = "Alter combination"

Asnani et al., Cardio-Oncol, 2018

FÁRMACOS X DIETA

- Antagonistas de vitamina K – warfarina é o tratamento padrão para reduzir o risco de sangramentos e tromboembolismo.



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM ANTICOAGULANTES ORAIS

REDUÇÃO DO EFEITO ANTICOAGULANTE			
Azatioprina	Corticosteróides	Hidróxido de alumínio	Rifampicina *
Barbitúricos	Dicloxacilina *	Fenitoína *	Sucrafalto
Carbamazepina *	Diuréticos	Fenobarbital *	Vitamina C
Ciclofosfamida	Drogas antitireóideas	Mercaptopurina	Vitamina K
Colestiramina	Etanol (uso crônico)	Quinidina	
AUMENTO DO EFEITO ANTICOAGULANTE			
AAS	Antifúngicos	Hormônios tireoidianos	Salicilatos
AINH em geral	Cimetidina *	Isoniazida	SMX/TMP *
Alopurinol	Clofibrato	Metronidazol *	Ticlopidina
Amiodarona *	Clorpropamida	Omeprazol *	Tamoxifeno
Andrógenos	Etanol (agudo)	Paracetamol	Vitamina E
Antidepressivos tricíclicos	Eritromicina *	Metilprednisolona (pulso)	Zafirlucaste *
Antidepressivos (ISRS) *	Fluconazol *	Quinolonas *	Zileuton *

AINH: antiinflamatório não-hormonal.
ISRS: inibidores seletivos de recaptação de serotonina.
* Via interação com citocromo P450 2c9[38,39]

Asnani et al., Cardio-Oncol, 2018

Klack e Carvalho 2006

National Academy Press

Idade	Mulheres (µg vit. Kg/dia)	Homens (µg vit. Kg/dia)
0 - 6 meses	2,0	
7 -12 meses	2,5	
1 - 3 anos	30	
4 - 8 anos	55	
9 - 13 anos	60	60
14 - 18 anos	75	75
19 - 30 anos	90	120
31 - 50 anos	90	120
50 - 70 anos	90	120
> 70 anos	90	120
Gestação: ≤ 18 anos	75	---
19 - 30 anos	90	---
31 - 50 anos	90	---
Lactação: ≤ 18 anos	75	---
19 - 30 anos	90	---

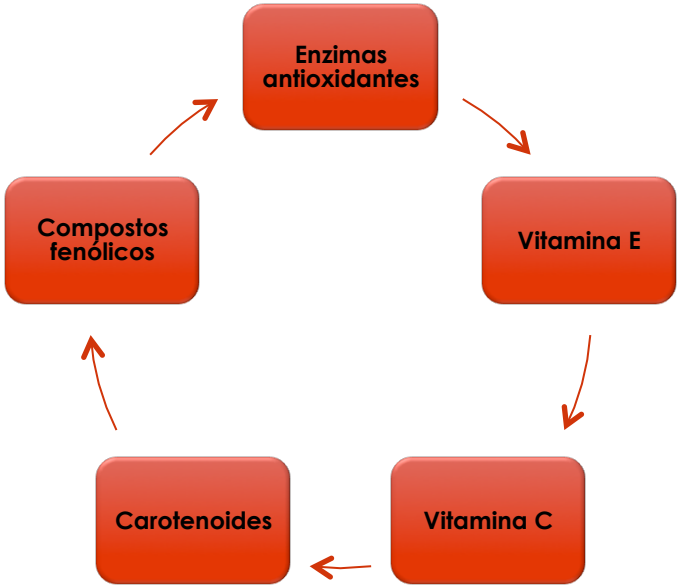
Fonte: *Dietary reference intakes for vitamin K. Food and nutrition board. Institute of medicine* - Nat Acad Press, 162-96, 2001.

Teor de vitamina K em alguns alimentos ou preparações[7-11, 14, 16, 18, 24, 25]

ALIMENTOS	VIT. K_1 (µg/100 g)	ALIMENTOS	VIT. K_1 (µg/100 g)	ALIMENTOS	VIT. K_1 (µg/100 g)
FRUTAS					
Banana	0,7	Melancia	2,2	Abacate	21
Pêra	3,8	Kiwi	41	Maçã c/casca	5,6
Morango	2,3	Figo	15,6	Maçã s/casca	0,3
Uva	16,1	Amora	19,3	Pêssego	2,1
Suco de abacaxi	0,3	Suco de laranja	0,1		
CHÁS E CAFÉ					
Chá preto fervido	262	Chá preto pronto	0,02	Folha chá preto	945
Chá verde fervido	433	Chá verde pronto	0,03	Folha chá verde	1654
Café instantâneo	9,3	Café infusão	0,02		
LATICÍNIOS					
Leite integral	0,3	Leite c/ chocolate	0,2	Queijo cheddar	3,1
Leite semi-desnatado	0,2	Queijo mussarela	1,3	Queijo suíço	2,8
Iogurte light	0,1	Cottage	0,4		

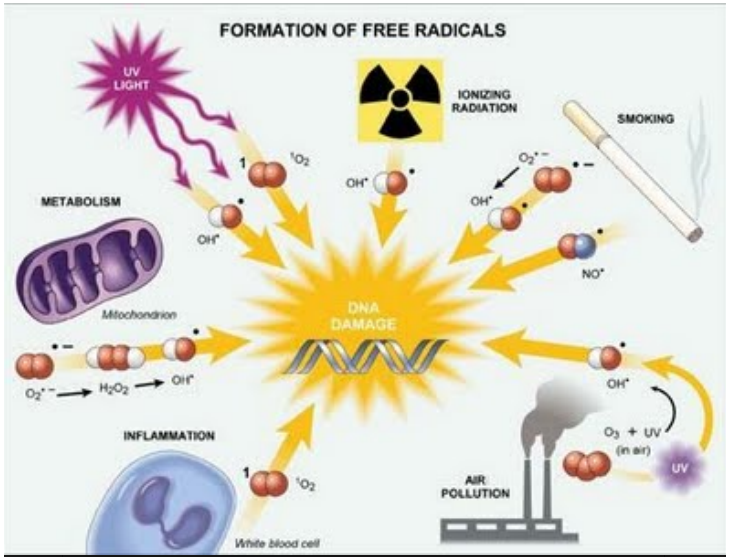
Klack e Carvalho, 2006

TERAPIA ANTIOXIDANTE CONTROVÉRSIAS



Quimioterapia

Radioterapia



Não há consenso se o uso de agentes antioxidantes teriam papel positivo ou reduziriam a ação dos quimioterápicos e radioterapia.

- Em modelos animais a cardiotoxicidade dos antraciclicos foi reduzida
  - Vitamina E, C e A
  - Flavonoides
  - Coenzima Q10

- Probucol, N-acetilcisteína, e inibidores da HMG-CoA redutase

- Dexrazoxane – reduz a cardiotoxicidade dos antraciclicos
  - quelante de ferro
  - Inibe TopoII

Morbidelli et al., Cardio-Oncol 2016

RECOMMENDATION

Limit consumption of 'fast foods' and other processed foods high in fat, starches or sugars

RECOMMENDATION

Limit consumption of sugar sweetened drinks

RECOMMENDATION

Limit consumption of red and processed meat

RECOMMENDATION

Be a healthy weight

Keep your weight within the healthy range[1] and avoid weight gain in adult life

RECOMMENDATION

Eat a diet rich in wholegrains, vegetables, fruit and beans

RECOMMENDATION

For mothers: breastfeed your baby, if you can

RECOMMENDATION

Limit alcohol consumption

For cancer prevention, it's best not to drink alcohol

RECOMMENDATION

Be physically active

Be physically active as part of everyday life – walk more and sit less

WCRF, 2018