

Cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos

Chemotherapy induced cardiotoxicity

Álvaro Teixeira da Costa¹, Bruno Santos Soares¹, Dalton Caires Pereira Pessoa¹, Daniel Antônio de Albuquerque Terra¹, Flávia Alves Dantas¹, Henrique Carvalho Rocha¹, Letícia Drumond Alberto¹, Livia Paulinelli Guimarães¹, Luciana Cristina dos Santos Silva²

RESUMO

A sobrevida dos pacientes com câncer aumentou consideravelmente nos últimos 20 anos e, com ela, o número de eventos adversos associados aos quimioterápicos. A cardiotoxicidade crônica induzida pelos agentes antineoplásicos pode comprometer a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes, independentemente de seu prognóstico oncológico. Inúmeros fármacos foram associados a eventos adversos cardiovasculares, e até o momento não há protocolos bem estabelecidos para se detectar precocemente a toxicidade cardíaca. Alguns métodos auxiliam o diagnóstico, como o ecocardiograma, a dosagem de marcadores bioquímicos como a troponina I e o peptídeo natriurético, e a biópsia endomiocárdica. A cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos tem se mostrado irreversível e, uma vez estabelecida a disfunção miocárdica, seu tratamento independe do agente associado à indução da lesão. Estudos recentes sugerem o papel de agentes específicos como o dexrazoxane, a eritropoietina, a trombopoietina e os inibidores da enzima conversora de angiotensina na prevenção do desenvolvimento de cardiotoxicidade relacionada à quimioterapia.

Palavras-chave: Cardiomiopatias; Insuficiência Cardíaca; Choque Cardiogênico; Toxicidade; Antineoplásicos; Quimioterapia.

ABSTRACT

Life expectancy of cancer patients has considerably increased in the last 20 years, but adverse events associated to chemotherapy have also been more frequent. Chronic cardiac toxicity of antineoplastic agents can compromise survival and quality of life, independent of the oncological prognosis. A wide range of chemotherapy drugs have been associated to cardiovascular adverse events, and until nowadays there are no well established protocols for early detection of cardiac toxicity. Some methods help in identifying initial cardiomyopathy, such as the echocardiogram, the biochemical markers troponin I and natriuretic peptide, and endomyocardial biopsy. Chemotherapy induced cardiotoxicity seems to be irreversible, and once myocardial dysfunction is established, the treatment is not dependent of the causative drug. Recent studies suggest a role for specific agents such as dexrazoxan, eritropoietin, thrombopoietin and angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing chemotherapy induced cardiotoxicity.

Key words: *Cardiomyopathies; Heart Failure; Shock, Cardiogenic; Toxicity; Antineoplastic Agents, Drug Therapy.*

¹ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG);

² Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da UFMG, Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Instituição:
Universidade Federal de Minas Gerais –
Faculdade de Medicina

Endereço para correspondência:
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de
Medicina da UFMG.
Av. Prof. Alfredo Balena, 190, sala 246, Cep:30130-100,
Belo Horizonte, MG - Brasil
E-mail: lucristina@medicina.ufmg.br

INTRODUÇÃO

A sobrevida dos pacientes com câncer aumentou consideravelmente nos últimos 20 anos. Com ela, elevou-se a frequência dos eventos adversos associados à quimioterapia. A cardiotoxicidade crônica induzida pelos agentes antineoplásicos pode, particularmente, comprometer a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes, independentemente de seu prognóstico oncológico.¹

A toxicidade cardíaca induzida por fármacos pode ser definida como a presença de pelo menos um dos seguintes fatores: 1) miocardiopatia global ou segmentar, com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); 2) alterações clínicas associadas com insuficiência cardíaca (IC); 3) sinais associados com a IC, como galope de B3, taquicardia ou ambos; 4) redução de 0% a 5% na FEVE, resultando em FE inferior a 55%, acompanhada de sinais ou sintomas de IC; ou redução de 10% ou mais na FEVE resultando em FE inferior a 55%, na ausência de sinais ou sintomas. Não existe definição ideal porque essa definição não inclui o dano cardiovascular subclínico que pode ocorrer precocemente em resposta a alguns agentes quimioterápicos.²

A cardiotoxicidade pode se manifestar de maneira aguda; subaguda ou crônica; desenvolvendo-se, respectivamente, do início do tratamento até duas semanas após o seu término; e, nos anos seguintes, ao fim do tratamento.²

O objetivo desta revisão é alertar para a importância do diagnóstico precoce, a prevenção e o controle das complicações cardiovasculares associadas à ação de agentes antineoplásicos.

QUIMIOTERÁPICOS CARDIOTÓXICOS

Inúmeros quimioterápicos já foram associados a eventos adversos cardiovasculares. A toxicidade cardíaca se manifesta de forma específica na dependência da classe do agente antineoplásico (Tabela 1).

A gravidade da cardiotoxicidade varia de acordo com a dose do quimioterápico administrada em cada sessão, a dose acumulada, a frequência e a via de administração, o uso concomitante de outras drogas, a exposição à radioterapia, além de fatores relacionados ao paciente. Pacientes com FEVE inferior a 50%, IC, angina instável, *bypass* aorto-coronário, ou que já desenvolveram acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, eventos tromboembólicos, hipertensão arterial

sistêmica de difícil controle medicamentoso ou arritmias graves possuem risco aumentado de desenvolver cardiotoxicidade associada aos antineoplásicos.³

DETECÇÃO PRECOCE

Não existem protocolos bem estabelecidos, até o momento, que definam a conduta ideal para se detectarem precocemente alterações cardiovasculares associadas com a quimioterapia³. A biópsia endomiocárdica é o método diagnóstico mais sensível e específico para diagnosticar e monitorar a toxicidade cardíaca induzida por antraciclinas mas sua natureza invasiva limita seu uso em várias instâncias clínicas.³

O ecocardiograma representa método de escolha para a avaliação cardiológica inicial e seguimento de pacientes oncológicos durante e após a quimioterapia, devido a seu baixo custo, sua confiabilidade e facilidade de execução. Sua realização deve ser rotineira em função da quimioterapia, seja antes, entre um a três meses e três a quatro anos após seu término.⁴

São indicados alguns marcadores bioquímicos como bons preditores precoces da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos. A troponina I (TnI) foi descrita como marcador sensível e específico de lesões miocárdicas após altas doses de quimioterápicos, sendo capaz de prever precocemente, o desenvolvimento de disfunção ventricular, assim como sua gravidade. Cardinale *et al*¹ mostraram que pacientes sem ou com elevação ($\geq 0,08$ ng/mL) dos níveis de TnI logo após administração de altas doses de quimioterápicos têm bom prognóstico, sem redução significativa da FEVE, ou maior incidência de complicações cardíacas, respectivamente. Devem ser realizados, nesses casos, o monitoramento cardiológico e o estabelecimento de estratégias profiláticas para prevenção de cardiotoxicidade clínica e sub-clínica.^{5,6}

O peptídeo natriurético cerebral (BNP) está elevado na presença de disfunções ventriculares e IC, sendo útil sua dosagem seriada para o monitoramento do tratamento com antraciclinas como importante marcador de cardiotoxicidade subclínica, além de estar significativamente elevado na IC tardia.^{7,8}

TRATAMENTO

A cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos tem se mostrado irreversível e, uma vez estabelecida

a disfunção miocárdica, seu tratamento independe do agente associado à indução da lesão. A terapêutica da disfunção ventricular envolve a abordagem dos fatores de risco cardíaco, o tratamento farmacológico da IC e mudanças na quimioterapia para minimizar a toxicidade miocárdica.⁹

A base da terapêutica para a IC é constituída pela administração de diuréticos, bloqueadores da enzima conversora da angiotensina e beta-bloqueadores. Os pacientes com IC induzida por agentes quimioterápicos devem ser tratados de acordo com as diretrizes atuais para o tratamento de IC. Não há contra-indicação para a terapia agressiva em IC em pacientes com câncer, mesmo nos que estão sob quimioterapia.⁹

PREVENÇÃO

Os efeitos cardiotoxícos dos quimioterápicos são irreversíveis. Por isso, o desenvolvimento de estratégias de prevenção para esses efeitos são de suma importância para melhorar o prognóstico dos pacientes que sobrevivem ao câncer.

A prevenção da cardiotoxicidade deve começar antes do início da quimioterapia. Devem ser avaliados os parâmetros hematológicos e bioquímicos junto com a pressão arterial sistêmica, o eletrocardiograma e o ecocardiograma, para avaliar a função contrátil do miocárdio, mensurar volume e espessura das câmaras cardíacas, FEVE, intervalo ST, alterações do ritmo cardíaco e presença de disfunções valvares.⁹

Os pacientes tratados com drogas cardiotoxícas devem ser acompanhados sob vigilância cardiológica rigorosa, já que a função cardíaca muda em resposta às condições de estresse e outras influências externas. O monitoramento ideal deve incluir avaliações completas da função cardíaca antes, durante e periodicamente após o fim da quimioterapia. Albini *et al.*¹⁰ propõem que os exames sejam feitos duas semanas antes do início da quimioterapia, repetidos quatro semanas depois e então a cada período de seis semanas durante e após o término do tratamento. Deve ser considerada a possibilidade da interrupção do uso da droga no caso de o paciente apresentar alguma alteração cardiovascular durante a quimioterapia.

Algumas intervenções farmacológicas podem ser benéficas quanto à prevenção do desenvolvimento de cardiotoxicidade relacionada à quimioterapia. O dexrazoxane é um agente citoprotetor desenvolvido

para proteger as células cardíacas da ação tóxica da quimioterapia. Reduz a incidência e a gravidade da miocardiopatia associada com doses cumulativas de doxorrubicina acima de 300 mg/m², com benefício clínico dependente de sua continuidade durante o tratamento. Seu uso permite a administração de doses usuais cardiotoxícas de doxorrubicina sem desenvolvimento de miocardiotoxicidade. Permite, inclusive que, diante de risco cardíaco elevado, possam ser administradas doses plenas de doxorrubicina. Permite também que sejam feitos tratamentos de segunda linha, com outros antraciclínicos, com razoável segurança.¹¹

Em pacientes com evidência de lesão das células cardíacas (aumento de troponina I) após quimioterapia com altas doses, o tratamento precoce com enalapril parece prevenir a cardiotoxicidade e melhorar o prognóstico cardiológico.¹

A eritropoietina apresenta também efeito benéfico na prevenção da disfunção cardíaca em camundongos, resultante da miocardiopatia induzida pela doxorrubicina, além de prevenir *in vitro* a fibrose cardíaca. Os resultados indicam, entretanto, sua ineficácia no tratamento da disfunção cardíaca já estabelecida.¹²

Estudos usando modelos *in vitro* de cardiomiócitos sugerem o efeito protetor da trombopoietina contra a lesão miocárdica induzida pela doxorrubicina. Sua eficácia foi confirmada em estudos *in vivo* realizados em ratos com cardiotoxicidade induzida pelo medicamento.¹³

O avanço da terapêutica antineoplásica e sua maior disponibilidade requer, não só a interpretação de seu benefício imediato, como o julgamento de fatores de risco que traz consigo para vários órgãos e sistemas. Isso certamente contribuirá para que a vida seja prolongada com qualidade e autonomia e os efeitos tóxicos da quimioterapia sejam minimizados e prevenidos.

REFERÊNCIAS

1. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006; 114: 2474-81.
2. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (5):1215-21.

3. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy - Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Circulation*. 2004; 109: 3122-31.
4. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himmerlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiography*. 2006; 7: 141-6.
5. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004; 109: 2749-54.
6. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 517-22.
7. Pinarli FG, Oguz A, Tunaoglu FS, Karadeniz C, Gökçora N, Elberg S. Late cardiac evaluation of children with solid tumors after anthracycline chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 44: 370-7.
8. Aggarwal S, Pettersen MD, Bhambhani K, Gurczynski J, Thomas R, L'Ecuyer T. B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49: 812-6.
9. Yeh ET. Cardiotoxicity Induced by Chemotherapy and Antibody therapy. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 485-98.
10. 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: 14-25.
11. Souza CA, Vigorito AC, Aranha FJP, Oliveira GB, Eid KAB, Ruiz MA. Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia anti neoplásica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000; 22(2): 123-8.
12. Li L, Takemura G, Li Y, Miyata S, Esaki M, Okada H, et al. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2006; 113: 535-43.
13. Li K, Sung RYT, Huang WZ, Yang M, Pong NH, Lee SM, et al. Thrombopoietin Protects Against In Vitro and In Vivo Cardiotoxicity Induced by Doxorubicin. *Circulation*. 2006; 113: 2211-20.