

Os Mecanismos de Cardiotoxicidade Oriundos da Terapia Quimioterápica e Imunoterápica

Bruno Justiniano Vieira da Paixão - Discente do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - GO - Brasil

Pedro Freire Guerra Boldrin - Discente do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - GO – Brasil

Brainner Campos Barbosa - Docente do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - GO – Brasil

Autor correspondente: Bruno Justiniano Vieira da Paixão (telefone: +55 62 98247-8500; endereço eletrônico: brunojustinianovp@gmail.com)

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar

Fonte financiadora do projeto: nada a declarar

Número total de palavras no texto: 2067 palavras

Número total de palavras no resumo: 213 palavras

Número total de palavras no texto no resumo em inglês: 225 palavras

Número total de tabelas: 2 tabelas

Linha de pesquisa: Educação em Saúde

Os Mecanismos de Cardiotoxicidade Oriundos da Terapia Quimioterápica e Imunoterápica

The Mechanisms of Cardiotoxicity from Chemotherapy and Immunotherapy

RESUMO

A cardiotoxicidade oriunda da terapia antineoplásica tem sido tema de amplo debate e teve sua conceituação definida a partir de 2016 pela European Society of Cardiology e relaciona-se diretamente com as alterações na Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE). O objetivo do estudo é compreender a fisiopatologia dos mecanismos de cardiotoxicidade advindos do uso de fármacos quimioterápicos e imunoterápicos a partir de uma revisão narrativa de artigos publicados em língua inglesa e portuguesa nos últimos dez anos. Os resultados apontaram uma série de efeitos tóxicos relacionados ao aparelho cardiovascular tais quais a insuficiência cardíaca, disfunção miocárdica, extrassístoles, bradicardia, disfunção ventricular, miocardite hemorrágica dentre outros com predomínio dos dois primeiros efeitos supracitados. Destaca-se ainda a inclusão no trabalho dos principais fatores de risco relativos ao uso de cada uma das drogas analisadas bem como das medidas cardioprotetoras relacionadas ao uso específico de determinado fármaco. Conclui-se que a sobrevivência de pacientes oncológicos demanda atenção na administração dessas drogas, haja vista os riscos de efeitos indesejáveis ao sistema cardiovascular, o que pode implicar em aumento na morbimortalidade e redução na expectativa de vida desses pacientes durante e/ou após o tratamento. Aponta-se ainda para os efeitos benéficos das medidas cardioprotetoras quando incluídas no tratamento desses pacientes impactando em sobremaneira a qualidade de vida dos mesmos.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Antineoplásicos; Imunoterapia; Revisão.

ABSTRACT

Cardiotoxicity from antineoplastic therapy has been the subject of wide debate, has been defined since 2016 by the European Society of Cardiology and is directly related to changes in the Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF). The aim of the study is to understand the pathophysiology of cardiotoxicity mechanisms arising from the use of chemotherapy and immunotherapeutic drugs from a narrative review of articles published in English and Portuguese in the last ten years. The results pointed to a series of toxic effects related to the cardiovascular system such as heart failure, myocardial dysfunction, extrasystoles, bradycardia ventricular dysfunction, hemorrhagic myocarditis, among others with predominance of the first two effects mentioned above. It is also noteworthy the inclusion in the work of the main risk factors related to the use of each of the drugs analyzed as well as the cardioprotective measures related to the specific use of a particular drug. It is concluded that the survival of cancer patients demands attention in the administration of these drugs, given the risks of undesirable effects on the cardiovascular system, which may imply an increase in morbidity and mortality and a reduction in the life expectancy of these patients during and/or after treatment. It is also pointed out that the beneficial effects of cardioprotective measures when included in the treatment of these patients greatly impact their quality of life.

Keywords: Cardiotoxicity; Antineoplastic Agents; Immunotherapy; Review.

INTRODUÇÃO

Segundo os dados do estudo da Global Burden of Disease Study com estimativas para os anos de 1990 a 2017, as principais causas de óbito no Brasil relacionam-se com doenças do aparelho cardiovascular e o câncer.¹ No ano de 2019, foram registrados no país 364.132 óbitos referentes a doenças do sistema circulatório.² A prevalência das doenças crônicas advém do aumento da expectativa de vida do brasileiro.³ Isto posto, observa-se que a terapêutica oncológica sob o efeito das novas e mais modernas técnicas têm demonstrado enorme capacidade na sobrevida de qualidade dos pacientes. O já citado estudo

da Global of Disease Study estima que na terceira década do século XXI, tenhamos uma população norte americana em torno de 20 milhões de pacientes já tratados de algum tipo de câncer, sendo mais da metade destes septuagenários.¹ Ocorre que a terapia neoplásica, já na década de 60, a partir de estudo publicado sobre a antraciclina, demonstrou efeitos cardiotoxícos sobre os pacientes em tratamento.⁴ É importante salientar a alteração e mudança do status dos pacientes oncológicos que, com aumento na sobrevida em razão dos novos tratamentos instituídos, passam a ser vistos e tratados como portadores de doenças crônicas e que, portanto, demandam cuidados específicos em virtude do dano cardiovascular oriundo da toxicidade dos quimioterápicos atualmente utilizados.⁵

A cardiotoxicidade nas últimas décadas foi tema de debate e discussão quanto a sua conceituação. Assim, atualmente, a definição mais aceita relaciona o efeito tóxico ao aparelho cardiovascular com a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE). Especificamente a cardiomiopatia teve sua definição proposta ainda no ano de 2016 pela European Society of Cardiology que prevê duas situações coexistentes como necessárias a sua ocorrência tal qual a redução da FEVE em pelo menos 10 pontos em relação ao basal bem como o valor absoluto da FEVE reduzido para valores menores que 50%.^{3,4} A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia publicada no ano de 2020, apresenta a definição de cardiotoxicidade a partir de alterações cardiovasculares novas detectadas durante e/ou após o tratamento antineoplásico com apresentação clínica e/ou alterações em biomarcadores e/ou ainda as alterações verificadas nos exames subsidiários de imagem cardiovasculares após exclusão de causa etiológica. Em se tratando do conceito de disfunção ventricular na terapia oncológica, esta encontra definição quando apresenta redução $\geq 10\%$ na FEVE para valores abaixo do limite inferior da normalidade (FEVE $< 50\%$). Nesses casos, a recomendação é que após 02 a 03 semanas, seja repetido o exame de imagem cardiovascular (ecocardiografia tridimensional).³ Não obstante, cumpre destacar a temporalidade como um dos critérios adotados para a classificação da cardiotoxicidade, sendo esta definida como aguda, subaguda ou crônica. Desse modo, a contar do início do tratamento

oncológico até 14 dias após seu término, os efeitos cardiotoxícos que se manifestam são definidos como agudo e subagudo. No tocante a cardiotoxicidade classificada como crônica, esta tem aspecto incidente bimodal com um pico dentro do primeiro ano de tratamento e outro pico transpassado 1 ano do término do tratamento.^{6,7} Outro critério classificatório que merece destaque, porém apresenta-se como controverso utiliza o mecanismo de lesão celular envolto na manifestação cardiotoxíca para determinação de sua classificação. Os efeitos cardiotoxícos seriam definidos como Tipo I, quando o fármaco se relaciona com danos cardíacos estruturais irreversíveis; e tipo II, que versa sobre os efeitos cardiotoxícos reversíveis a partir do uso de determinadas drogas no tratamento de pacientes oncológicos, um contraponto ao Tipo I.⁸ Dessa maneira, o objetivo deste trabalho é compreender a fisiopatologia dos mecanismos de cardiotoxicidade advindos do uso de fármacos quimioterápicos e imunoterápicos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa que visa entender os efeitos cardiotoxícos dos agentes farmacológicos do tratamento de doenças neoplásicas. As principais bases de dados utilizadas foram US National Library of Medicine (Pubmed/MEDLINE), LILACS, Google Acadêmico, Web of Science e a Scientific Electronic Library Online.

Nestas bases de dados foram grafados no extrator os descritores identificados por meio dos Descritores em Ciências da Saúde, isolados ou combinados: “cardiotoxicidade” e “cardio-oncologia”. A busca pelos artigos incluiu aqueles publicados na língua inglesa e portuguesa disponíveis nos últimos dez anos, e que apresentaram objetivos coesos em relação à metodologia e os resultados relatados. No que tange aos critérios de exclusão estes estenderam-se aos artigos duplicados e aqueles que não envolvam humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cardiotoxicidade oriunda da terapia antineoplásica tem na insuficiência cardíaca e na disfunção miocárdica seus efeitos mais importantes, haja vista a

gravidade e a frequência com que se manifestam nos pacientes bem como o impacto que traz na vida dos mesmos. Consta da Tabela 01 o perfil de pacientes que apresentam fatores de risco, sejam eles demográficos, cardiovasculares e/ou associados ao estilo de vida, para o desenvolvimento de toxicidade advinda do uso dos fármacos antineoplásicos.⁸

Dentre as complicações oriundas da terapia antineoplásica, destaca-se a disfunção ventricular. As manifestações possuem um amplo espectro variando desde disfunções de graus leves, em geral assintomáticas, até aqueles que manifestam formas irreversíveis da doença com insuficiência cardíaca grave relacionada às altas taxas de morbimortalidade.⁹

Em se tratando de pacientes com câncer, as doenças tromboembólicas ocupam lugar de destaque, seja pela sua frequência, seja pela mortalidade que acomete essa população. A doença neoplásica, por si só, produz um efeito pró-trombótico a partir da síntese de micropartículas trombogênicas, a ativação da produção de plaquetas e trombinas e é potencializada a partir de fatores como o tipo de câncer e o uso concomitante de algumas drogas, próprias da terapia antineoplásicas.¹⁰

O diagnóstico da toxicidade cardíaca se dá a partir de novas alterações cardiovasculares clínicas, alterações em biomarcadores ou mesmo em exames de imagem ocorridas no transcorrer ou após o tratamento com drogas antineoplásicas excluídas etiologias diversas. A alteração na função cardíaca é verificada a partir da ecocardiografia, preferencialmente a tridimensional. Em havendo limitações ao uso da ecocardiografia, recomenda-se a ressonância magnética cardíaca, padrão-ouro na avaliação estrutural e tecidual do coração. Existe ainda a possibilidade de realização do strain longitudinal global (SLG), ferramenta utilizada como marcador precoce da função ventricular alterada, com alta sensibilidade à queda da FEVE, no qual a redução de valor maior ou igual a 15% do valor basal do SLG é considerado como anormal. A utilização do strain pela técnica speckle tracking auxilia na rotina de avaliação da FEVE e da deformação miocárdica. Ademais, a utilização de biomarcadores de rotina não está completamente elucidada, assim como o momento ideal de sua coleta e

verificação. Sabe-se que níveis elevados de NT-proBNP e troponina são indicativos de risco para eventos cardiotoxícos.³

Os anticorpos monoclonais são frequentemente utilizados no tratamento de tumores sólidos. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da atividade da VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), proteína promotora da angiogênese impedindo a formação de novos vasos e a progressão tumoral por via hematológica. Seus efeitos se dão a partir de ações que afetam antígenos celulares como CD52, HER, CD20, VEGF dentre outros. Os principais efeitos cardiotoxícos verificados com o uso dessa terapia são: choque anafilático, fenômenos tromboembólicos, insuficiência cardíaca (IC) e síndrome de lise tumoral. Os principais fatores de risco encontram-se descritos na Tabela 2. Em geral, os efeitos cardíacos supracitados cessam com a suspensão do fármaco.⁸ Os taxanos atuam como agentes antimicrotúbulos promovendo a polimerização da tubulina, carreando na gênese de microtúbulos com perda de função, prejudicando a mitose e ocasionando divisão célula irregular. Seus principais efeitos tóxicos ao sistema cardiovascular são: arritmias, extrassístoles ventriculares e taquicardia ventricular. Grande parte dos efeitos tem resolução a partir da descontinuidade do tratamento.^{11,12} Alguns estudos apontam que a prescrição do fármaco deve ser evitada no caso de pacientes que apresentem disfunção ventricular prévia utilizando como critério àqueles mesmo adotados na terapia com antraciclina.³ As drogas mais comumente utilizadas são o paclitaxel e o docetaxel. Em relação à primeira, os efeitos cardiotoxícos comumente relatados são: bradicardia sinusal assintomática (30%), extrassístoles ventriculares, bloqueio de condução e taquicardia ventricular. Já no que compete a segunda droga, os principais efeitos relatados são os bloqueios de condução e as doenças isquêmicas cardíacas, esta mais comum e frequente nesta droga se comparada ao paclitaxel.⁸ Os fatores de risco são citados na Tabela 2.

No tocante às antraciclinas, estas são amplamente utilizadas no tratamento de neoplasias de mama malignas, leucemias linfoides agudas (LLA) e sarcomas. O mecanismo de ação se dá a partir da formação de um complexo com DNA a partir da conjugação de planos pares com bases de nucleotídeo ocasionando a inibição de RNA e DNA além da síntese de proteínas. O conjugado formado

determina a clivagem do DNA pela enzima Topoisomerase II, responsável pelo mecanismo cardiotoxíco. Inibe também a clivagem da cadeia de DNA através da censura a atividade da helicase.⁸ O uso da droga é limitado pelo seu efeito cardiotoxíco verificado a partir da disfunção ventricular e insuficiência cardíaca, principal causa de óbito naqueles pacientes sobreviventes ao câncer.³ A cardiotoxicidade oriunda da terapia com antraciclinas pode ser classificada como aguda, precoce ou tardia e ainda como reversível e irreversível. A toxicidade dita aguda se dá a partir do aparecimento de alterações no exame eletrocardiográfico, arritmias supraventriculares e disfunção ventricular esquerda imediatamente após uso da droga. Já a toxicidade precoce surge ainda no primeiro ano após início do tratamento e a tardia, em média, 07 anos após o término do tratamento.¹³ Com relação a reversibilidade ou não dos efeitos tóxicos da droga, não existe um preditor confiável, o que se sabe é que a elevação de biomarcadores e a persistência desses valores podem ser indicativos de irreversibilidade.¹⁴

Os agentes alquilantes são amplamente utilizados no tratamento de neoplasias de mama, pulmão, bexiga, hematológica dentre outros. Seu mecanismo de ação baseia-se na interação cruzada entre a molécula de DNA e o fármaco e seus principais efeitos cardiotoxícos englobam a IC, miocardite hemorrágica e hipertensão arterial sistêmica (HAS).⁸ Estudos apontam que a HAS é induzida por tais drogas a partir de efeitos nefrotóxicos, porém seu mecanismo ainda é incerto. Admite-se ainda que a ciclofosfamida, uma mostarda nitrogenada, tem efeitos associados ao desenvolvimento de eventos trombotogênicos, doença veno-oclusiva pulmonar e hepática, isquemia miocárdica e prejuízos ao sistema renina-angiotensina.^{15,16}

No que concerne à terapia anti-HER2, estas são utilizadas no tratamento de câncer de mama e esôfago. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal, cujo mecanismo de cardiotoxicidade é o bloqueio dos receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) através da blindagem da porção extracelular impedindo a ligação desta com fatores de crescimento inibindo, conseqüentemente, as vias de sinalização intracelular, responsável pela determinação da proliferação celular^{17,18}. Em um comparativo entre a terapia

anti-HER2 e antraciclina verifica-se que no caso da primeira, esta demonstra característica reversível quanto aos efeitos cardiotoxicos. Durante o uso desta droga recomenda-se o monitoramento ecocardiográfico, em casos de resultado normal deve-se repetir o exame na 12ª semana, 24ª semana e término do tratamento, e em casos com FEVE < 50% opta-se pelo tratamento da IC e repetir o exame na 12ª semana, 18ª semana e 24ª semana, e análise de biomarcadores em até 72 horas.³

As medidas de cardioproteção englobam mudanças do hábito de vida, tais como: cessar o tabagismo e etilismo, e instalação de uma terapia nutricional balanceada. Ademais, deve-se realizar o controle das doenças crônicas não transmissíveis. Em relação à hipertensão arterial sistêmica, a principal medida terapêutica é a utilização de IECA ou antagonistas do receptor da angiotensina (AT1). No tocante a dislipidemia preconiza-se pela administração de estatinas, visando atingir níveis séricos de LDL inferiores a 100 mg/dL. No que concerne ao tratamento da diabetes recomenda-se a utilização de metformina e, em casos de insuficiência cardíaca associada, aconselha-se a escolha do uso de inibidores do SGLT2. Em pacientes com FEVE $\leq 50\%$ e $\geq 40\%$ é preconizado pela administração de IECA/AT1 e betabloqueador antes do tratamento quimioterápico e imunoterápico.^{3,8}

CONCLUSÃO

O trabalho apresentou os efeitos cardiotoxicos oriundos do tratamento com drogas antineoplásicas. Demonstrou-se que a sobrevivência de pacientes oncológicos demanda atenção na administração dessas drogas, haja vista os riscos de efeitos indesejáveis ao sistema cardiovascular, o que pode implicar em aumento na morbimortalidade e redução na expectativa de vida desses pacientes durante e/ou após o tratamento. Não se pode olvidar a importância da sobrevivência com qualidade, o que implica diretamente no aprofundamento de estudos sobre os efeitos da terapia antineoplásica. Por fim, ressalta-se a notoriedade das medidas cardioprotetoras a serem implementadas no tratamento desses pacientes. Sabidamente, reduzem os riscos cardiotoxicos inerentes à terapia com drogas antineoplásicas e impactam diretamente na

sobrevida e, primordialmente, na qualidade de vida desses pacientes, objetivo primário no tratamento dos cânceres.

Classe Farmacológica	Fármacos	Indicação
Antraciclina	Doxorrubicina	Câncer de mama Sarcomas Linfomas Leucemias Linfoides Agudas
Terapia Anti-Her2	Trastuzumabe	Câncer de mama Câncer esofágico
Taxano	Paclitaxel Docetaxel	Câncer de mama Câncer de ovário Câncer gástrico Sarcomas
Agenetes alquilantes	Ciclofosfamida	Lifomas Mieloma Múltiplo Leucemias Neuroblastoma
Anticorpo monoclonal	Bevacizumabe	Câncer colorretal metastático Câncer de mama

Tabela 1. Classe farmacológica, seus representantes e sua indicação na terapia antineoplásica.

Classe Farmacológica	Fatores de risco
Antraciclina	Obesidade Extremos de idade Dose acumulada Pico sérico de antraciclina
Terapia Anti-Her2	Idade superior a 50 anos Hipertensão Arterial Cardiopatologia prévia
Taxano	Cardiopatía prévia Cirrose Diabetes Distúrbios hidroeletrólíticos Doenças endócrinas
Agentes alquilantes	Altas doses do fármaco Terapia prévia de antraciclina e mitoxantrone
Anticorpo monoclonal	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo limítrofe Idade Avançada

Tabela 2. Classe farmacológica e os fatores de risco.

REFERÊNCIAS

1. Metrics GH. Global , regional , and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories , 1980 – 2017 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–88.
2. Ministério da Saúde [Internet]. Secretaria Executiva. Datasus [acesso em abr. 2021]. Informações de saúde. Informações epidemiológicas e morbidades. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
3. Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006–43.
4. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, na antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967;20(3):333-53.
5. Micheli A, Mugno E, Krogh V, et al. Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol*. 2002; 13:840-865.
6. Albin 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.
7. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT. Biochemical Markers for Prediction of Chemotherapy- Induced Cardiotoxicity Systematic Review of the Literature and Recommendations for Use. *American Society for Clinical Pathology*. 2008;688–95.
8. Hajjar, LA. *et al*. Manual de condutas em cárdio-oncologia. 1 ed. Editora Atheneu; 2017.
9. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children’s Oncology Group. *Pediatrics*. 2008;121(2): 387-96.
10. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. 2017;117(2):219-30.

11. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603–15.
12. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34.
13. Narezkina A, Nasim K. Anthracycline Cardiotoxicity. *Circ Heart Fail.* 2019;12(3):e005910.
14. Narezkina A, Nasim K. Anthracycline Cardiotoxicity: One Step Closer to Reversing the Irreversible. *Circ Hear Fail.* 2019;12(3):1–3.
15. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90.
16. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18(11):1639–42.
17. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801.
18. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171–90.
19. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(2):237-50.
20. Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, Singal PK. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *Exp Clin Cardiol.* 2011;16(3):70-4.

