



ARTIGO DE REVISÃO

Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção

Rui Adão^a, Gilles de Keulenaer^b, Adelino Leite-Moreira^a, Carmen Brás-Silva^{a,*}

^a Departamento de Fisiologia e Cirurgia Cardioráquia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b Laboratory of Physiology, University of Antwerp, Antuérpia, Bélgica

Recebido a 21 de setembro de 2012; aceite a 1 de novembro de 2012

Disponível na Internet a 24 de abril de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Efeitos cardiotoxícos;
Cardiomiopatia;
Quimioterapia;
Antraciclina;
Radioterapia;
Trastuzumab;
erbB

KEYWORDS

Cardiotoxicity;
Cardiomyopathy;
Chemotherapy;

Resumo A cardiotoxicidade é um dos efeitos adversos mais significativos do tratamento oncológico, responsável por uma considerável morbimortalidade. Entre os eventos lesivos dos agentes/fármacos quimioterápicos no sistema cardiovascular, destaca-se, pela sua maior frequência e gravidade, a ocorrência de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular sistólica. Outros efeitos tóxicos cardiovasculares incluem hipertensão arterial, doença tromboembólica, doenças pericárdicas, arritmias e isquemia miocárdica. Durante várias décadas, a cardiomiopatia induzida por terapêutica oncológica era quase exclusivamente associada ao uso de doses cumulativas de antraciclina, que promovem lesões permanentes a nível celular. No entanto, o uso de novos agentes terapêuticos, como o anticorpo monoclonal *trastuzumab*, induz uma disfunção transitória reversível dos miócitos sem que haja relação com a dose utilizada. Atualmente, é essencial para os doentes com cancro a identificação precoce da lesão cardiovascular, o diagnóstico preciso de eventos cardiotoxícos e a implementação de planos de monitorização adequados. Neste contexto, é fulcral na prática clínica uma cooperação estreita entre cardiologistas e oncologistas, de forma a equilibrar os riscos cardiotoxícos com os benefícios da terapia antineoplásica em doentes oncológicos. Neste artigo revimos as diversas respostas cardiotoxícas ao uso de tratamentos oncológicos e a sua relação com os principais fármacos antineoplásicos usados na prática clínica. Além disso, serão abordadas as principais linhas de orientação no que respeita às estratégias de deteção/monitorização da cardiotoxicidade em indivíduos com cancro.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention strategies

Abstract Cardiotoxicity is one of the most significant adverse effects of cancer treatment, and is responsible for considerable morbidity and mortality. Among the effects of chemotherapeutic agents on the cardiovascular system, the most frequent and serious is

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: carmensb@med.up.pt (C. Brás-Silva).

Anthracyclines;
Radiotherapy;
Trastuzumab;
erbB

heart failure with ventricular systolic dysfunction. Other toxic effects include hypertension, thromboembolic disease, pericardial disease, arrhythmias and myocardial ischemia. For several decades, cancer therapy-induced cardiomyopathy was almost exclusively associated with the use of cumulative doses of anthracyclines, which cause permanent damage at the cellular level. However, new therapeutic agents, such as the monoclonal antibody trastuzumab, induce transient reversible myocyte dysfunction which is unrelated to the dose used. Early identification of potential cardiovascular injury, accurate diagnosis of cardiotoxic events and implementation of appropriate monitoring plans are essential in patients with cancer. Close cooperation between cardiologists and oncologists is thus crucial, in order to balance the risks and benefits of cardiotoxic anticancer therapy. In this article we review the various responses to cardiotoxic cancer treatments and their relationship with the main antineoplastic drugs used in clinical practice. In addition, we discuss the main guidelines on detection and monitoring of cardiotoxicity in patients with cancer.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Ao longo dos últimos anos, a terapêutica oncológica tem evoluído drasticamente. O desenvolvimento e a implementação de intensivos tratamentos antineoplásicos melhoraram substancialmente o prognóstico dos doentes oncológicos¹. No entanto, apesar do benefício clínico inquestionável deste tipo de terapia, não se deve subestimar o perfil de segurança no seu uso. De facto, devido aos seus mecanismos de ação, muitos destes fármacos podem causar efeitos nefastos no sistema cardiovascular^{2,3}.

Atualmente, o cancro é a segunda maior causa de morte em Portugal, logo a seguir às doenças cardiovasculares⁴, e o cancro colorretal a principal causa de morte oncológica⁵. Durante várias décadas, estas reações cardiotoxicas a tratamentos antineoplásicos eram quase exclusivamente associadas ao uso de antraciclina. Mais recentemente, uma nova dimensão do problema surgiu quando foram reconhecidos clinicamente alguns efeitos indesejáveis, no sistema cardiovascular, de drogas que interferem na atividade de certos recetores associados a cínases da tirosina ou recetores tumor (recetores de estrogénios)^{3,6}.

Grande parte da literatura científica sobre a cardiotoxicidade da terapêutica oncológica incide unicamente sobre a ocorrência de cardiomiopatia; no entanto, esta é apenas uma das várias condições que podem comprometer a função cardiovascular⁷. Outros efeitos sobre a vasculatura resultam em isquemia ou alterações na pressão arterial⁸ e, no pericárdio, as terapias antineoplásicas podem causar o seu espessamento ou uma instabilidade no equilíbrio do fluido pericárdico, levando a derrame⁹. Além disso, este tipo de tratamento aumenta o risco de arritmias em pacientes predispostos a ectopia cardíaca¹⁰.

A proteção da função cardíaca representa atualmente um desafio constante para a indústria farmacêutica, as autoridades reguladoras e para os médicos que enfrentam, na prática clínica, reações adversas a diversos agentes terapêuticos³. A avaliação de doentes expostos a fármacos antineoplásicos, a análise do risco envolvido na

utilização destes para qualquer indivíduo ou grupo de doentes com cancro, a prevenção ou redução de lesão cardíaca, a monitorização da função cardíaca durante e após a terapêutica, e o tratamento da cardiotoxicidade relacionada com a quimioterapia tem gerado uma vasta área de conhecimento científico que tem sido denominada de «cárdio-oncologia»^{7,11}.

Ao longo da presente revisão, iremos abordar as diversas respostas cardiotoxicas ao uso de tratamentos oncológicos e a sua relação com os principais fármacos antineoplásicos usados na prática clínica. Além disso, serão analisadas as últimas linhas de orientação no que respeita às estratégias de deteção/monitorização da cardiotoxicidade em indivíduos com cancro.

Definição de cardiotoxicidade

A existência de uma descrição padronizada de cardiotoxicidade é essencial para fins assistenciais e de investigação na população doente³. Uma das definições clínicas mais precisas foi formulada pelo Comité de Avaliação e Revisão Cardíaca (CREC) durante a supervisão de ensaios terapêuticos com *trastuzumab* (Tabela 1)¹². Estes critérios não incluem as lesões cardiovasculares subclínicas que

Tabela 1 Critérios para confirmar ou classificar um diagnóstico preliminar de disfunção cardíaca

- i) Cardiomiopatia caracterizada por uma diminuição da FEVE, global ou mais grave no septo
- ii) Sintomas associados a IC
- iii) Sinais associados a IC, como o galope S3, taquicardia, ou ambos
- iv) Redução da FEVE de pelo menos 5 para menos de 55% com sinais ou sintomas de IC, ou uma queda na FEVE de pelo menos 10 para menos de 55%, sem sinais ou sintomas

Adaptado de: Seidman et al.¹²

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/1126312>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/1126312>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)