CARDIOTOXICIDADE EM ONCOLOGIA

A cardiotoxicidade é um evento adverso que pode ocorrer em até 1/3 de pacientes oncológicos sob o tratamento com diferentes moléculas quimioterapêuticas, tais como as antraciclinas (ex. doxorrubicina e daunorrubicina), taxanos (ex. docetaxel e paclitaxel) e certas terapias alvos moleculares (ex. trastuzumab e pertuzumab).

Basicamente, a cardiotoxicidade é classificada como uma toxicidade que afeta diretamente o coração por afetar estruturas musculares importantes ou indiretamente pelo aumento de eventos trombogênicos e alterações hemodinâmicas que afetam o fluxo sanguíneo.

De acordo com *Cardiac Review and Evaluation Committee* (Comitê de Revisão e Avaliação Cardíaca) a cardiotoxicidade induzida por medicamentos anti-cancer em pacientes oncológicos é classificada como uma ou mais das seguintes condições: (1) cardiomiopatia caracterizada por diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ou ventricular anormal mais grave movimento septal; (2) sintomas de insuficiência cardíaca; (3) taquicardia e (4) diminuição da FEVE mínima para menos de 50% acompanhada de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC) (Figura 1). Além disso, a disfunção cardíaca pode se apresentar como efeito colateral agudo, subagudo ou crônico. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda se desenvolve desde quanto o tratamento anticâncer foi iniciado até 2 semanas pós termino do protocolo terapêutico, levando a quadros de arritmias, prolongamento do intervalo QT, síndromes coronárias ou reação e alteração pericárdica. Já na cardiotoxicidade crônica (conhecida como tardia), os efeitos colaterais podem se iniciar até 1 ano após o término do tratamento, levando a disfunção cardíaca sistólica ou diastólica subclínica e assintomática que pode levar à insuficiência cardíaca irreversível e até óbito do paciente.

As antraciclinas são um grupo de antibióticos citotóxicos derivadas das bactérias *Streptomyces* e amplamente utilizadas em malignidades sólidas e hematológicas, no entanto a cardiotoxicidade continua sendo um principal fator limitante de seu uso. Dessa forma, a equipe médica, farmacêutica e da enfermagem são fundamentais para identificar fatores de risco para o desenvolvimento de alterações cardíacas, tais como: idade avançada, irradiação

precoce ou simultânea, drogas que podem danificar os cardiomiócitos, dose utilizada e histórico de doenças cardíacas. Os principais mecanismos das antraciclinas para danificar o coração é devido a liberação de radicais livres, alteração na homeostase do ferro, alterações no cálcio intracelular, disfunção mitocondrial, aumento de citocinas pró-inflamatórias e de formação de espécies reativas de oxigênio.

Quanto a terapias alvo moleculares, a fisiopatologia da disfunção cardíaca do trastuzumab tem sido continuamente explorada. O trastuzumab foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) como terapia adjuvante e neoadjuvante em câncer gástrico e de mama. Basicamente, este anticorpo monoclonal ligasse ao domínio extracelular de HER2 (epidermal growth factor receptor 2) e desencadeia suas ações supressoras de tumor por meio de múltiplos mecanismos, incluindo ativação de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo, inibição da clivagem do domínio extracelular de HER2, interrupção da homodimerização do receptor HER2, anulação de oncogênico sinalização celular e regulação negativa da angiogênese e das vias de reparo do DNA. No entanto, este receptor tirosina quinase também é expresso em células cardíacas e desempenha um papel essencial na proliferação, crescimento e sobrevivência de cardiomiócitos, assim, a via de sinalização HER2 controla o desenvolvimento e a função cardíaca e é essencial para prevenir o desenvolvimento de cardiomiopatias. A supressão da atividade de HER2 leva a múltiplas características da cardiomiopatia dilatada, incluindo dilatação das cavidades, afinamento da parede cardíaca e diminuição da contratilidade. Na ausência da função deste receptor de crescimento, os cardiomiócitos não são capazes de ativar as vias de sobrevivência e, assim, acumulando espécies reativas de oxigênio e aumentando o dano ao DNA e indução a apoptose pela sinalização MEK/ERK, culminando na disfunção cardíaca.

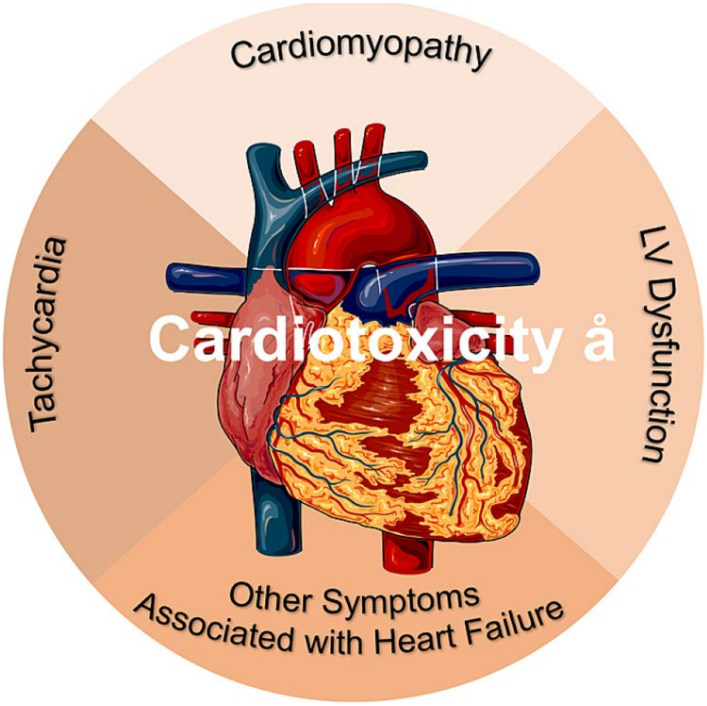

Figura 1. De acordo com o Comitê de Revisão e Avaliação Cardíaca, a cardiotoxicidade leva à cardiomiopatia, taquicardia, insuficiência cardíaca e disfunção VE (Gabani et al. 2021).

Referências Utilizadas

Gabani M, et al. Association of Cardiotoxicity With Doxorubicin and Trastuzumab: A Double-Edged Sword in Chemotherapy. Cureus. 2021.

Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. Maedica (Bucur). 2013.

Adhikari A, et al. Anticancer Drug-Induced Cardiotoxicity: Insights and Pharmacogenetics. Pharmaceuticals (Basel). 2021.

Morelli MB, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. Front Cardiovasc Med. 2022.