

---

# INSUFICIÊNCIA CARDÍACA INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA: MECANISMOS E TRATAMENTOS

FÁBIO FERNANDES<sup>1</sup>, CHARLES MADY<sup>1</sup>, AKNAR CALABRICH<sup>2</sup>, ARTUR KATZ<sup>2</sup>

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(4):544-54  
RSCESP (72594)-1819

Nas últimas décadas, o advento de estratégias de tratamento para diversos tipos de tumores permitiu aos pacientes oncológicos longa sobrevida, possibilitando o desenvolvimento de complicações cardiovasculares em grande número de pacientes. A incidência e a gravidade das lesões dependem do quimioterápico administrado, da dose cumulativa empregada, da presença prévia ou não de cardiopatias, da existência de comorbidades e da utilização de outros tratamentos utilizados, tais como a radioterapia. A quimioterapia pode levar a toxicidade cardiovascular, manifestada pela ocorrência de miocardiopatia com ou sem insuficiência cardíaca, disfunção endotelial e arritmias. Apesar de os efeitos dos quimioterápicos e de a incidência de cardiomiopatia estarem bem documentados, ainda não existem estudos específicos direcionados para o tratamento dessa população de pacientes. A base do tratamento proposto tem sido a mesma utilizada para outras formas de agressões miocárdicas, ou seja, fundamentada no uso de inibidor da enzima de conversão, betabloqueador e diuréticos.

**Descritores:** Insuficiência cardíaca. Quimioterapia. Miocardiopatia.

## CHEMOTHERAPY-INDUCED HEART FAILURE: MECHANISMS AND TREATMENTS

Over the last decades, the advent of new and effective treatments for different tumor types has enabled oncologic patients to live longer, however, a large number of these patients develop cardiovascular complications. The incidence and severity of the lesions depend on the type of chemotherapy drug used, cumulative dose, presence of coexisting cardiac disease, others co-morbidities and the association with other treatments such as radiotherapy. Chemotherapy may lead to cardiovascular toxicity, which is manifested by cardiomyopathy with or without heart failure, endothelial lesion and arrhythmias. Although the potential cardiac effects of chemotherapy and cardiomyopathy have been well documented, there is a lack of specific studies focusing on the treatment of this population of patients. The proposed therapy has been the same as that used in other types of myocardial lesions, i.e., the use of angiotensin converting enzyme, betablockers and diuretics.

**Key words:** Heart failure. Chemotherapy. Cardiomyopathy.

---

<sup>1</sup> Grupo de Miocardiopatias – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

<sup>2</sup> Centro de Oncologia – Hospital Sírio-Libanês – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Fábio Fernandes – Grupo de Miocardiopatias – InCor/HCFMUSP – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-900

---

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o advento de estratégias de tratamento para diversos tipos de tumores permitiu aos pacientes oncológicos longa sobrevivência, possibilitando o desenvolvimento de complicações cardiovasculares em grande número de pacientes. Para se ter uma noção da magnitude do problema, acredita-se que nos Estados Unidos mais de 10 milhões de americanos tenham sobrevivido a algum tipo de câncer e que na Europa cerca de três milhões de indivíduos desenvolvem algum tipo de neoplasia por ano<sup>1</sup>.

A quimioterapia pode levar à toxicidade cardiovascular manifestada pela ocorrência de miocardiopatia com ou sem insuficiência cardíaca, disfunção endotelial e pela ocorrência de arritmias. A doxorubicina é, dentre todos, o quimioterápico mais estudado como indutor de toxicidade cardiovascular. Anormalidades nas dimensões ventriculares e nas funções sistólica e diastólica ou ambas avaliadas por métodos complementares têm sido observadas após o emprego de todas as antraciclina e seus derivados. A importância do conhecimento dos mecanismos de lesão e do tratamento desse tipo de complicação reside nas elevadas taxas de morbidade e mortalidade decorrentes do emprego dessa classe de quimioterápicos, que atingem grande número de pacientes<sup>2</sup>. Felker et al.<sup>3</sup> demonstraram, em pacientes com miocardiopatia, que a etiologia da insuficiência cardíaca se relaciona independentemente com a sobrevivência. Dentre as etiologias, aqueles pacientes que apresentavam miocardiopatias secundárias a quimioterápicos eram os que tinham pior evolução. Em pacientes pediátricos que receberam antraciclina, anormalidades cardiovasculares podem ser observadas por um período de até 25 anos após terem encerrado o tratamento quimioterápico, e o risco de ocorrência de insuficiência cardíaca aumenta com o tempo<sup>4</sup>.

A incidência e a gravidade das lesões dependem do quimioterápico administrado, da dose cumulativa empregada, da presença prévia ou não de cardiopatias, da existência de comorbidades (hipertensão e obesidade, por exemplo) e da utilização de outros tratamentos, tais como a radioterapia. Os grupos de maior risco são constituídos por crianças, idosos, portadores de doenças cardíacas e indivíduos com história de radioterapia torácica prévia. Vários estudos clínicos e experimentais têm evidenciado que a epirubicina parece ser menos tóxica que a doxorubicina, que as formulações lipossomais apresentam menor potencial de cardiotoxicidade que a utilização da droga livre, que o uso de dexrazoxane protege contra a cardiotoxicidade, e que o uso de paclitaxel potencializa a cardiotoxicidade<sup>2</sup>.

## MECANISMOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA CARDIOPATIA RELACIONADA AO EMPREGO DE QUIMIOTERÁPICOS

### Antraciclina

As antraciclina constituem uma classe de quimioterápicos amplamente utilizados na oncologia. São ativos contra diversos tumores, como mama, linfomas, sarcomas e carcinomas gástricos. Porém, são potencialmente cardiotoxícos, o que limita seu uso na terapêutica oncológica.

As antraciclina agem na célula tumoral por meio de sua ligação e subsequente geração de quebras do DNA em células que estão em fase de replicação. Entretanto, nos miócitos, o mecanismo de lesão celular envolve formação de radicais livres e promoção de estresse oxidativo, que levam a peroxidação de membranas e a produção de dano celular irreversível com consequente formação de tecido fibroso<sup>5</sup>. As células cardíacas são mais suscetíveis aos radicais livres, em decorrência de sua alta taxa de metabolismo oxidativo e baixa ação de agentes antioxidantes<sup>6</sup>. Além disso, a doxorubicina tem alta afinidade pela cardioplipina, um fosfolípido mitocondrial cardíaco. Outros mecanismos envolvidos são a alteração da produção intracelular de adenosina trifosfato (ATP), a redução da atividade da glutatona redutase cardíaca e o dano mitocondrial<sup>7</sup>. A morte dos miócitos leva ao afinamento da parede ventricular cardíaca e à redução da contratilidade, com consequente queda da fração de ejeção.

A incidência de toxicidade cardíaca é diretamente proporcional à dose acumulada. Doxorubicina na dose cumulativa de 500 mg/m<sup>2</sup> a 550 mg/m<sup>2</sup> está associada a incidência de insuficiência cardíaca de 4% a 7,5%, subindo para 18% com doses entre 551 mg/m<sup>2</sup> e 600 mg/m<sup>2</sup> e até 26% com doses acima de 600 mg/m<sup>2</sup>.<sup>8</sup> Por isso, a dose máxima cumulativa de doxorubicina recomendada é de 400 mg/m<sup>2</sup> a 550 mg/m<sup>2</sup>. Entretanto, o seguimento clínico deve ser rigoroso e a utilização de exames de imagem a fim de detectar alterações cardíacas precoces tem mais aceitação na literatura que o uso da dose máxima<sup>9</sup>.

Outros fatores de risco associados ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca induzida por antraciclina são idade mais avançada, história prévia de irradiação de parede torácica esquerda, administração concomitante de outras drogas cardiotoxícas, sexo feminino e existência de doenças cardíacas preexistentes<sup>10</sup>.

As complicações cardiovasculares induzidas por antraciclina podem ser:

– Agudas, que ocorrem durante ou imediatamente após a infusão da medicação e geralmente se resolvem espontaneamente, após uma semana. A queda transitória da contra-

tilidade cardíaca ocorre em menos de 1% dos casos. É comum a ocorrência de alterações eletrocardiográficas durante a infusão, porém são transitórias e não têm significado clínico.

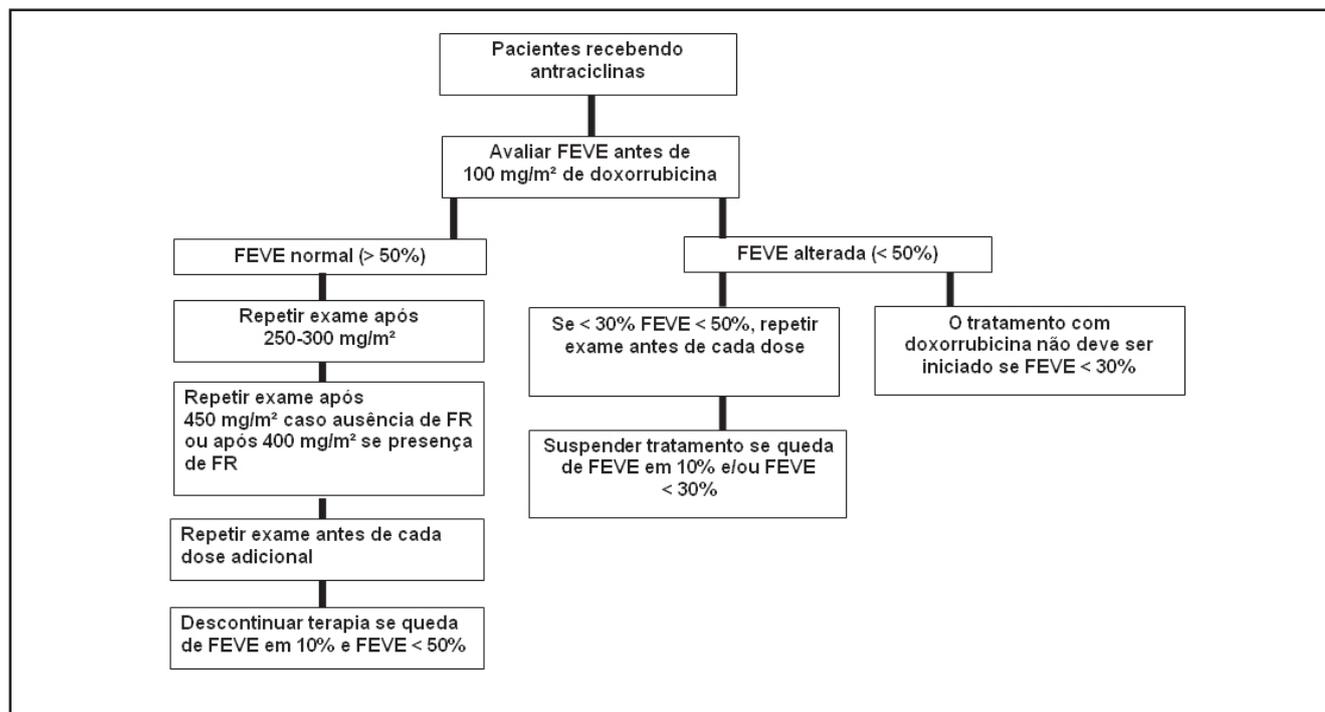
- Precoces, que ocorrem alguns dias a meses após a administração, geralmente depois de três meses, e apresentam elevado índice de mortalidade, de até 40% a 60%.
- Tardias, que ocorrem anos a décadas após a exposição, geralmente em crianças e mulheres que receberam tratamentos adjuvantes com antraciclinas.

Algumas estratégias foram estudadas com o intuito de reduzir a incidência de insuficiência cardíaca induzida por antraciclinas. A infusão prolongada em seis horas ou contínua em 48-96 horas foi associada a menor incidência de insuficiência cardíaca; porém, além da necessidade de instalação de cateter e maiores custos, alguns estudos sugeriram menor eficácia, o que limita seu uso na prática<sup>11,12</sup>.

O desenvolvimento de análogos da doxorubicina com menor potencial cardiotoxíco foi outra estratégia desenvolvida. A epirrubina está associada a menor risco de insuficiência cardíaca quando comparada, em miligramas, à doxorubicina, porém também apresenta menor eficácia, o que requer o emprego de doses mais altas dessa medicação<sup>13</sup>. A

dose máxima recomendada de epirrubina é de 900 mg/m<sup>2</sup>, que acarreta risco de insuficiência cardíaca de 5%. A mitoxantrona, outro análogo da doxorubicina, apresenta igualmente efeito cardiotoxíco e sua dose máxima recomendada é de 140 mg/m<sup>2</sup>. Mais recentemente, houve o desenvolvimento de complexos lipossomais contendo doxorubicina, que mantiveram a eficácia do tratamento, porém acompanhados de menor incidência de insuficiência cardíaca<sup>14</sup>.

A avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda é considerada o melhor método de avaliação da ocorrência de toxicidade cardíaca induzida por antraciclinas. O American College of Cardiology (ACC), a American Heart Association (AHA) e a American Society of Echocardiography (ASE) atribuem ao uso do ecocardiograma a classe I de evidência científica na avaliação de incrementos de doses em pacientes expostos a antraciclinas<sup>15</sup>. A ventriculografia radioisotópica pode confirmar e quantificar a queda da fração de ejeção em casos suspeitos<sup>16</sup>. A Figura 1 contém as recomendações para monitorização cardíaca em pacientes que estejam sendo submetidos a tratamentos contendo antraciclinas. O uso de ressonância nuclear magnética cardíaca tem mostrado ser um método promissor na detecção precoce de alterações estruturais e funcionais cardíacas em pacientes tratados



**Figura 1.** Recomendação de monitorização de pacientes recebendo antraciclinas. FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; FR = fatores de risco (doença cardíaca prévia, exposição a radioterapia, alterações eletrocardiográficas, uso de ciclofosfamida).

com quimioterapia<sup>17</sup>. Marcadores cardíacos como troponina e peptídeo natriurético cerebral estão em avaliação na prática oncológica e ainda não são utilizados de rotina.

### Taxanos

Os taxanos, quimioterápicos que bloqueiam a formação de microtúbulos intracelulares, são altamente eficazes no tratamento do câncer de mama. O paclitaxel está associado ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, principalmente quando combinado com doxorubicina, chegando até 20% de incidência<sup>18</sup>. O desenvolvimento de insuficiência cardíaca parece estar mais relacionado à dose acumulada de doxorubicina. Para reduzir a incidência de toxicidade cardíaca, recomenda-se, como dose máxima acumulada de doxorubicina, 360 mg/m<sup>2</sup>, devendo essa dose ser administrada antes do paclitaxel e o intervalo entre a administração dos dois agentes deve ser de no mínimo 30 minutos. A formulação conjugada a nanopartículas de albumina (nab-paclitaxel) tem o mesmo efeito cardiotoxíco. O docetaxel parece ter menor efeito na farmacocinética dos antracíclicos e não demonstrou aumentar a incidência de insuficiência cardíaca em estudos clínicos<sup>19</sup>. Além de insuficiência cardíaca, podem ocorrer alteração na condução atrioventricular, com consequente bradicardia, além de bloqueio cardíaco, que geralmente são assintomáticos. Como a incidência de toxicidade cardíaca é baixa com o uso de taxanos isoladamente, não há recomendações de monitoração em pacientes sem doenças cardíacas prévias<sup>20</sup>.

### Outros quimioterápicos

Agentes alquilantes como ciclofosfamida também estão associados ao desenvolvimento de cardiomiopatia aguda quando utilizados em esquemas de altas doses<sup>21</sup>. Outra complicação cardíaca associada é a miopericardite hemorrágica. A ciclofosfamida causa injúria endotelial direta, resultando em extravasamento de metabólitos tóxicos, hemorragia intersticial e edema<sup>22</sup>. Ifosfamida também pode causar dano endotelial direto e insuficiência cardíaca em até 17%, e é dose relacionada (> 12,5 g/m<sup>2</sup>)<sup>22</sup>. Outras drogas que podem causar cardiopatia são cisplatina, mitomicina e clofarabina.

### Anticorpos monoclonais

Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, direcionado contra o receptor do fator de crescimento epidérmico-2 (HER-2), que apresenta expressão patologicamente aumentada em 20% dos cânceres de mama. Estudos de fase III revelaram aumento das taxas de resposta e sobrevida global tanto em pacientes portadoras de câncer de mama metastático como na terapia (neo)adjuvante do câncer de mama

inicial<sup>23</sup>. A patogênese da cardiotoxicidade induzida por trastuzumabe é incerta. Pode estar relacionada à toxicidade imunomediada, à interação com drogas e à ação tóxica direta pelo bloqueio do HER-2, envolvido no crescimento e reparo do músculo cardíaco<sup>24</sup>. A redução da contratilidade cardíaca induzida pelo trastuzumabe é reversível com a interrupção do tratamento, não está relacionada à dose cumulativa e permite retratamento com a droga após a recuperação da contratilidade.

Na doença metastática, grande análise de vários estudos totalizando 1.219 pacientes com câncer de mama metastático demonstrou incidência de insuficiência cardíaca de 3% a 7% com trastuzumabe isolado, de 13% com a combinação de trastuzumabe e paclitaxel (comparado com 1% do paclitaxel isolado) e até 27% quando o trastuzumabe foi combinado a doxorubicina com ciclofosfamida (comparado a 8% da doxorubicina e ciclofosfamida somente)<sup>25,26</sup>. A função cardíaca deve ser avaliada em todos os pacientes antes e durante o tratamento com trastuzumabe. Recomenda-se a realização de reavaliações a cada três meses de tratamento ou a qualquer momento se a paciente desenvolver sintomas de insuficiência cardíaca, taquicardia inexplicada ou ganho de peso  $\geq 2$  kg em uma semana. Somente os pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda normal e sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca devem ser tratados com trastuzumabe. A Tabela 1 contém as recomendações de monitoração cardíaca durante o tratamento com trastuzumabe na doença metastática. No tratamento adjuvante, o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca tem que ser visto com mais rigor, pois essas pacientes recebem tratamento com intuito curativo. Um meta-análise com 10.955 pacientes demonstrou que o tratamento com um ano de trastuzumabe está associado a risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca grau 3 e 4 de cerca de 1,9%, comparativamente a 0,3% com os regimes sem trastuzumabe<sup>27</sup>. Aproximadamente 14% das pacientes que receberam trastuzumabe concomitantemente ao paclitaxel após doxorubicina com ciclofosfamida suspenderam o tratamento antes de completar um ano de trastuzumabe, por desenvolvimento de disfunção cardíaca assintomática. A taxa de insuficiência cardíaca grau 3 e 4 foi de apenas 4% no estudo N9831/B-31<sup>28</sup> e de 0,54% no HERA<sup>29</sup>. A maioria recuperou a função cardíaca após a suspensão da droga, semelhante à doença metastática, sugerindo a possibilidade de retratamento após adequada terapia cardíaca.

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia o fator de crescimento endotelial vascular. Diversas manifestações cardíacas estão relacionadas ao uso do bevacizumabe, como angina, infarto, hipertensão, e trombose arterial. O desenvolvimento de insuficiência cardíaca associado

**Tabela 1** - Manejo das pacientes com câncer de mama metastático que são tratadas com trastuzumabe, baseado na história clínica e na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE).<sup>30</sup>

Condição clínica	FEVE	Trastuzumabe	FEVE monitorização	Manejo
Assintomático	↓ mas normal	Continuar	Repetir em 4 semanas	Considerar beta-bloqueadores
	↓ > 10 pontos mas normal	Continuar	Repetir em 4 semanas	
Assintomático	↓ 10-20 pontos e FEVE > 40%	Continuar	Repetir em 2-4 semanas Se melhorar: manter monitoração Se não melhorar: suspender trastuzumabe	Tratamento para ICC
	↓ > 20 pontos e < 40 % ou FEVE < 30 %	Suspender	Repetir em 2 semanas Melhora para > 45%: reiniciar trastuzumabe Se não melhorar: suspender trastuzumabe	Tratamento para ICC
Sintomático	↓ < 10 pontos	Continuar		Investigar causas não-cardíacas (p.ex.: anemia)
	↓ > 10 pontos e FEVE > 50%	Continuar	Repetir em 2-4 semanas Estável ou melhora: continuar trastuzumabe Piora: suspender trastuzumabe	Tratamento para ICC
	↓ > 30 pontos	Suspender		Tratamento para ICC

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; ICC = insuficiência cardíaca.

ao bevacizumabe parece estar relacionado ao surgimento de hipertensão arterial descontrolada e a inibição da sinalização intracelular do receptor do fator de crescimento endotelial vascular. Ao ser utilizado como monoterapia, a incidência de insuficiência cardíaca está ao redor de 1,7% a 3%, podendo, no entanto, chegar a 14% quando associado a antraciclina<sup>31</sup>.

### Inibidores tirosinoquinases

Lapatinibe é um inibidor tirosinoquinase oral que bloqueia o HER-2 e o fator de crescimento epidérmico. É utilizado no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático com hiperexpressão do HER-2. Parece estar relacionado a menor incidência de insuficiência cardíaca que o trastuzumabe. Uma análise com 3.686 pacientes demonstrou

apenas 1,6% de incidência de eventos cardíacos<sup>32</sup>. Porém, seguimento a longo prazo e dados adicionais são necessários para determinar a real toxicidade cardíaca dessas drogas. Outros agentes inibidores tirosinoquinases, como dasatinibe, imatinibe e sunitinibe, também estão relacionados ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca em graus variados.

### TRATAMENTO

Apesar de os efeitos dos quimioterápicos e da incidência de cardiomiopatia estarem bem documentados, ainda não existem estudos específicos direcionados para o tratamento dessa população de pacientes. Com base nos mecanismos de agressão miocárdica, acredita-se que a cardiomiopatia por antracíclicos apresenta características

fisiopatológicas distintas de outras cardiomiopatias. No entanto, não existe uma diretriz específica de insuficiência cardíaca dirigida para pacientes com doenças oncológicas. Esses pacientes têm sido tratados de acordo com as diretrizes vigentes de insuficiência cardíaca<sup>33</sup>. A base do tratamento proposto tem sido a mesma utilizada para outras formas de agressões miocárdicas, ou seja, inibidor da enzima de conversão, betabloqueador, antagonista de espirolactona e diuréticos.

A evidência do tratamento nessa forma de agressão miocárdica baseia-se em estudos experimentais e em séries de casos com número pequeno de pacientes. Algumas estratégias de tratamento preventivo têm sido utilizadas com o objetivo de proteção miocárdica, evitando, assim, a cardiotoxicidade das antraciclínicas. Dentre essas formas de intervenção, destacam-se:  $\alpha$ -tocopherol, N-acetilcisteína, flavanoides e dexrazoxane. O dexrazoxane é atualmente o único cardioprotetor que previne lesões mediadas por antracíclicos, com consequente diminuição da função ventricular<sup>2</sup>.

### Dexrazoxane

A utilização de intervenções cardioprotetoras visa a reduzir a lesão cardíaca por antracíclicos, sem, no entanto, reduzir o efeito antitumoral ou causar efeitos tóxicos. O dexrazoxane difere de outros antioxidantes por prevenir a formação de radicais livres de oxigênio por meio da quelação de ferro livre e do ferro ligado ao complexo das antraciclínicas<sup>34</sup>.

A prescrição de dexrazoxane em conjunto com a doxorrubicina é limitada a pacientes que tenham recebido uma dose mínima de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina ou equivalente. A dexrazoxane não é preconizada no início da terapia, pela possibilidade de reduzir os efeitos antitumorais das antraciclínicas<sup>22,35</sup>. Trabalhos iniciais descrevem que a dose de dexrazoxane deve ser prescrita em função da dose de doxorrubicina. Existem diferenças quanto à dose geralmente utilizada nos Estados Unidos (10:1) e na Europa (20:1), uma vez que há o temor de potencialização de mielossupressão e de que a combinação dexrazoxane-doxorrubicina diminuiria a resposta do quimioterápico<sup>2</sup>. Van Dalen et al.<sup>36</sup>, em uma meta-análise de seis estudos randomizados que incluíram cerca de 1.013 pacientes, concluiu que o uso de dexrazoxane reduziu significativamente a incidência de insuficiência cardíaca [risco relativo = 0,28, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) = 0,18-0,42]<sup>36</sup>. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre a dexrazoxane e o controle com relação à sobrevida. Na Tabela 2 encontram-se as diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia para o uso de dexrazoxane<sup>35</sup>.

### Hipolipemiantes e estatinas

#### Probucol

A doxorrubicina ocasiona elevação de triglicérides, colesterol total e lipoproteínas de alta e baixa densidades (HDL e LDL, respectivamente). Os triglicérides miocárdicos e o colesterol total também se encontram elevados. A doxorrubicina diminui a atividade da ação glutathiona peroxidase, que, como consequência, leva a peroxidação lipídica.

O probucol é uma droga utilizada como hipolipemiante, cuja ação diminui a síntese hepática e a secreção de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), além de reduzir a captação de LDL por via independente do receptor. Também reduz a síntese e aumenta o catabolismo de apo AI e AII e estimula a atividade da proteína de transferência do colesterol. *In vitro*, demonstra grande capacidade antioxidativa. Estudos experimentais demonstram que o probucol apresenta atividade antioxidante por ocasionar aumento da atividade da superóxido dismutase e glutathiona peroxidase, resultando na diminuição da peroxidação lipídica e, consequentemente, da lesão miocárdica<sup>37</sup>.

#### Estatina

As estatinas têm sido utilizadas, dentro do arsenal terapêutico cardiológico, por seus efeitos de redução de colesterol por ação na enzima HMG-CoA redutase. Entretanto, muitos de seus efeitos têm sido atribuídos a outros mecanismos, que vão além da redução dos lípides, denominados efeitos pleiotróficos. Dentre estes destacam-se os mecanismos anti-inflamatório e antioxidativo das estatinas. Riad et al.<sup>38</sup>, em estudo experimental, utilizaram a fluvastatina pré-injeção de doxorrubicina (20 mg/kg) e observaram atenuação da agressão miocárdica e de efeitos antioxidativo e anti-inflamatório<sup>38</sup>.

### Carvedilol

O bloqueio beta-adrenérgico na insuficiência cardíaca congestiva baseia-se no fato de existir ativação simpática e níveis elevados de noradrenalina, promovendo, assim, progressão da disfunção miocárdica e pior prognóstico. O carvedilol é a terceira geração de betabloqueadores não-seletivos e apresenta ação em receptores adrenérgicos  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\alpha_1$ , provocando melhora da função e do remodelamento miocárdico, além de diminuir a resistência vascular periférica.

Características bioquímicas e celulares confirmam que esse betabloqueador e seus metabólitos previnem a peroxidação lipídica, por inibir a formação de radicais livres de oxigênio reativos e a depleção de antioxidantes endógenos, tais como a vitamina E<sup>39</sup>. Estudo experimental conduzido por Matsui et al.<sup>39</sup> demonstraram que a prevenção de cardiomiopatia por antracíclicos não é um efeito de classe dos be-

**Tabela 2** - Diretriz da Sociedade Americana de Oncologia para utilização de dexrazoxane como proteção no uso de antracíclicos<sup>35</sup>**Câncer de mama***Utilização inicial em pacientes com câncer de mama metastático*

- Recomenda-se que dexrazoxane não seja utilizado rotineiramente em pacientes com câncer de mama metastático nas doses iniciais de doxorubicina.

*Aguardar utilização em doentes com câncer de mama metastático que tenham recebido  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina*

- Sugere-se que a utilização de dexrazoxane seja considerada para pacientes com câncer de mama metastático que tenham recebido  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina e que podem se beneficiar com a continuação da terapia. A dose deve ser individualizada em pacientes que receberam tratamento adjuvante com doxorubicina, com dose cumulativa  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup>, e que agora estão iniciando quimioterapia para câncer metastático. Tal fato resulta do possível potencial de o dexrazoxane diminuir a taxa de resposta, bem como a diminuição do risco de toxicidade cardíaca, e ao fato que estes pacientes não foram incluídos nos ensaios clínicos de dexrazoxane.

*Utilização em doentes que receberam quimioterapia adjuvante para o câncer de mama*

- A utilização de dexrazoxane adjuvante não é sugerida fora de um ensaio clínico.

*Outras neoplasias*

- A utilização de dexrazoxane pode ser considerada em doentes adultos que tenham recebido  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina. Deve-se ter precaução no uso de dexrazoxane em contextos nos quais a doxorubicina tem demonstrado melhora da sobrevida.

*Uso em população pediátrica*

- Não há provas suficientes para se recomendar a utilização do dexrazoxane no tratamento de pacientes pediátricos com doenças malignas.

*Utilização em doentes que receberam outras antraciclina ou outros esquemas de dose de antraciclina*

- Com base nos dados disponíveis e extrapolados a partir da experiência com a doxorubicina-dexrazoxane, o uso de dexrazoxane pode ser considerado para pacientes com câncer de mama avançado que respondam a quimioterapia por antraciclina, nas quais terapêutica com epirubicina é clinicamente indicada. Dados para o uso de epirubicina-dexrazoxane para o tratamento de outras neoplasias são limitadas. Os dados são insuficientes para elaborar uma recomendação sobre o uso de dexrazoxane com outros agentes potencialmente cardiotoxícos.

*Uso em pacientes com fatores de risco cardíaco*

- Não há dados suficientes para recomendar o uso de dexrazoxane em doentes com fatores de risco cardíaco ou com doença cardíaca prévia.

*Dose de dexrazoxane*

- Sugere-se uma dose de dexrazoxane na proporção de 10:1 com a dose de doxorubicina, administrada por via IV lenta ou infusão em 15 a 30 minutos antes da administração da doxorubicina ou epirubicin. A proporção de 10:1 com epirubicin pode ser utilizada. No entanto, convém salientar que a dose ideal não foi determinada.

*Acompanhamento durante o tratamento*

- Pacientes que recebem dexrazoxane devem ter monitorização cardíaca. Após doses cumulativas de doxorubicina de 400 mg/m<sup>2</sup>, a monitorização cardíaca deve ser frequente. A diretriz sugere repetir o acompanhamento após a dose cumulativa de 500 mg/m<sup>2</sup> e, posteriormente, após cada 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina. A diretriz recomenda o término da terapia dexrazoxane/doxorubicina nos pacientes com diminuição da fração de ejeção abaixo dos limites normais ou que desenvolvem insuficiência cardíaca clínica.

tabloqueadores, mas sim decorrente da propriedade antioxidante do carvedilol. Nesse estudo, foi administrada, intraperitonealmente, doxorubicina em ratos Sprague-Dawley, tra-

tados com carvedilol e atenolol. Esses autores observaram que apenas o carvedilol protegeu a cardiomiopatia induzida por doxorubicina, além de prevenir o aumento das concen-

trações miocárdicas e plasmáticas de colesterol ocasionadas pela doxorubicina.

Outros estudos confirmam que o efeito protetor está além do betabloqueio, encontrando-se em sua atividade antioxidante. A doxorubicina induz estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e lesões histopatológicas miocárdicas. Todas essas alterações são inibidas pelo carvedilol. Ao contrário, o atenolol, que é um betabloqueador sem atividade antioxidante, não acarretou proteção dos produtos ocasionados pela disfunção mitocondrial<sup>40</sup>. Outros estudos demonstram que, além da diminuição da cardiotoxicidade por diminuir a produção de radicais livres, existe também um efeito na apoptose. A ativação e o aumento da caspase-3 intensificam-se significativamente após a introdução de doxorubicina, e o carvedilol inibe parcialmente essa ativação.

Outro mecanismo envolvido na prevenção de disfunção pelo carvedilol é o de sua ação no retículo sarcoplasmático por sua ação protetora da SERCA2. A doxorubicina leva a um *down-regulation* do RNA mensageiro da SERCA2 em animais com disfunção miocárdica. O carvedilol restaura a atividade da SERCA2 nos miócitos, bloqueando a expressão do gene da SERCA2, independentemente de sua ação betabloqueadora.

Poucos estudos clínicos avaliaram o uso de carvedilol em pacientes sob uso de antracíclicos. Kalay et al.<sup>41</sup> avaliaram pacientes em uso de carvedilol iniciado antes e depois de seis meses do tratamento quimioterápico. Nesse estudo, o uso profilático da medicação protegeu da disfunção tanto diastólica como sistólica do ventrículo esquerdo<sup>41</sup>. No entanto, os autores apenas utilizaram a dose de 12,5 mg uma vez por dia em 25 pacientes tratados. Algumas séries de casos, também com número pequeno de pacientes, demonstram o benefício do carvedilol em pacientes com miocardiopatia induzida por quimioterápico. A diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica considera recomendação classe IIa o uso de carvedilol para prevenção de cardiotoxicidade por quimioterápicos com nível de evidência C<sup>33</sup>.

#### **Inibidor da enzima de conversão de angiotensina/ bloqueadores dos receptores de angiotensina**

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são compostos que inibem a enzima conversora da angiotensina, que converte a angiotensina I em angiotensina II, sendo também responsáveis pela inibição da degradação das cininas, tais como a bradicinina. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina atenuam a progressão da disfunção ventricular esquerda em diversos tipos de agressão miocárdica.

Modelos experimentais sugerem ação do sistema renina-

angiotensina no desenvolvimento de miocardiopatia por antracíclicos. Nesses modelos, a atividade da enzima conversora de angiotensina cardíaca encontra-se aumentada após quimioterapia, quando comparada a um controle. Em modelo animal, o tratamento com lisinopril iniciado após quimioterapia diminuiu significativamente a atividade cardíaca da enzima de conversão da angiotensina, com melhora da mortalidade, do remodelamento e da disfunção miocárdica. Outro estudo observou que ratos tratados com temocapril apresentaram diminuição do acúmulo de colágeno e, consequentemente, de fibrose no interstício miocárdico. Outros possíveis efeitos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina residem em sua ação antioxidante. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina com ou sem grupo sulfidril possuem efeito antioxidante em modelos de toxicidade por antracíclicos<sup>42</sup>.

Alguns estudos clínicos avaliaram o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina em pacientes com miocardiopatia por quimioterápicos. Cardinale et al.<sup>43</sup> avaliaram 473 pacientes com câncer em uso de altas doses de quimioterápico. Destes, 114 foram considerados de alto risco de cardiotoxicidade por apresentarem elevação de troponina I. Os pacientes foram randomizados para tratamento com placebo e com uso de enalapril 20 mg/dia, iniciado um mês após a quimioterapia e continuado por um ano. Apenas no grupo placebo houve diminuição da fração de ejeção e aumento dos volumes ventriculares sistólico e diastólico<sup>43</sup>. Esses autores sugerem que o tratamento precoce com inibidores da enzima de conversão da angiotensina preveniu a evolução da cardiotoxicidade tardia nos pacientes de alto risco.

Um bloqueador dos receptores de angiotensina (valsartana 80 mg/dia) foi utilizado em um pequeno número de pacientes com linfoma não-Hodgkin, e preveniu aumento do diâmetro diastólico ventricular esquerdo e elevação do peptídeo natriurético cerebral<sup>44</sup>.

Lipshultz et al.<sup>4</sup>, em uma análise retrospectiva de pacientes com câncer infantil e disfunção miocárdica por doxorubicina, observaram que aqueles em uso de enalapril apresentavam melhora em todos os parâmetros de função. No entanto, essa melhora era transitória, e no período de seis a dez anos da melhora existia retorno aos padrões basais. Esse estudo observou que crianças tratadas com doxorubicina apresentam progressiva disfunção ventricular assintomática, e que quanto maior os diâmetros e pior a contratilidade no início do tratamento maior probabilidade de evolução para morte ou transplante. Nesse estudo também foram observados outros fatores de risco, tais como idade jovem, sexo feminino, dose cumulativa e período prolongado de seguimento. Em outro estudo de sobreviventes de câncer infantil com disfun-

ção subclínica, o uso de enalapril reduziu o estresse sistólico ventricular, porém sem melhora da capacidade de exercício e fração de ejeção<sup>45</sup>.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são utilizados em todos os pacientes com miocardiopatias, mesmo naqueles sem insuficiência cardíaca manifesta, salvo contra-indicações, com doses progressivas até as doses máximas preconizadas. A diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica considera como recomendação classe IIa o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina para prevenção de cardiotoxicidade por quimioterápicos nível de evidência C<sup>33</sup>. Os bloqueadores dos receptores de angiotensina podem ser utilizados em pacientes com insuficiência cardíaca intolerantes ao uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (classe I)<sup>33</sup>.

### Terapêutica cirúrgica/células tronco

Vários procedimentos cirúrgicos experimentais foram conduzidos em modelos de lesão por antracíclicos<sup>46</sup>. O transplante cardíaco é uma opção de tratamento em estágios fi-

nais de miocardiopatia. Em uma série pequena de pacientes pediátricos, Ward et al.<sup>47</sup> observaram que a sobrevivência em 1, 2 e 5 anos foi de 100%, 92% e 60%, respectivamente. O tempo médio do diagnóstico do câncer com relação à listagem na fila de transplante foi de 9,2 anos. Houve apenas um caso de recorrência do tumor. Usualmente a literatura recomenda um intervalo de pelo menos cinco anos de cura do câncer antes de indicar o transplante cardíaco; no entanto, a indicação deve ser sempre individualizada. São descritos casos de implante de assistência ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca pós-quimioterapia, porém como complicações desses dispositivos estão as infecções e os sangramentos.

O transplante de célula-tronco também foi testado em modelos de lesão por antracíclicos. São descritos modelos de transplante de medula óssea mononuclear por injeção direta na parede ventricular e também injeção intracoronária de mioblastos esqueléticos com melhora da função ventricular<sup>46</sup>. No entanto, novos estudos são necessários a fim de avaliar a eficácia dessas novas abordagens terapêuticas em pacientes com lesão miocárdica por antracíclicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:581-92.
2. Robert J. Long-term and short-term models for studying anthracycline cardiotoxicity and protectors. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7:135-9.
3. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1077-84.
4. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre VC, Shaikh SL, Mone SM, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:4517-22.
5. Singal PK, Deally CM, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review. *J Mol Cell Cardiol.* 1987;19:817-28.
6. Doroshov JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest.* 1980;65:128-35.
7. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005;131:561-78.
8. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer.* 1973;32:302-14.
9. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97:2869-79.
10. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;339:900-5.
11. Speyer JL, Green MD, Dubin N, Blum RH, Wernz JC, Roses D, et al. Prospective evaluation of cardiotoxicity during a six-hour doxorubicin infusion regimen in women with adenocarcinoma of the breast. *Am J Med.* 1985;78:555-63.
12. Casper ES, Gaynor JJ, Hajdu SI, Magill GB, Tan C, Friedrich C, et al. A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus versus continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1991;68:1221-9.
13. Hortobagyi GN, Yap HY, Kau SW, Ewer MS, Chawla SP, Benjamin RS. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 1989;12:57-62.
14. Young AM, Dhillon T, Bower M. Cardiotoxicity after liposomal anthracyclines. *Lancet Oncol.* 2004;5:654.

15. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003;108:1146-62.
16. Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med*. 2004;351:120-1.
17. Oberholzer K, Kunz RP, Dittrich M, Thelen M. [Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac MRI after treatment for childhood cancer]. *Rofo*. 2004;176:1245-50.
18. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Jensen BV, Dombrowsky P. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol*. 1996;7:687-93.
19. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Mantin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:968-75.
20. Arbusk SG, Strauss H, Rowinsky E, Cristian M, Suffness M, Adam J, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;15:117-30.
21. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*. 1981;141:758-63.
22. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2231-47.
23. Azim H, Azim HA Jr. Targeting Her-2/neu in breast cancer: as easy as this! *Oncology*. 2008;74:150-7.
24. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol*. 2006;33:2-14.
25. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-92.
26. 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;20:1215-21.
27. Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nisticò C, Carlini P, Millella M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:231-9.
28. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:1231-8.
29. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3859-65.
30. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002;95:1592-600.
31. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:7685-96.
32. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Bashir Q, Doll DC, Perry MC, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3,689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:679-86.
33. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Supl 1):1-71.
34. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs*. 2005;65:1005-24.
35. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Gree DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27:127-45.
36. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. CD003917, 2005.
37. Siveski-Iliskovic N, Hill M, Chow DA, Singal PK. Probucol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation*. 1995;91:10-5.
38. Riad A, Bien S, Westermann D, Loya K, Landmesser U, Kroemer HK, et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of Doxorubicin in mice. *Cancer Res*. 2009;69:695-9.
39. Matsui H, Morishima I, Numaguchi Y, Toki Y, Okumura K, Hayakawa T. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Life Sci*.

- 1999;65:1265-74.
40. Oliveira PJ, Bjork JA, Santos MS, Leino RL, Froberg MK, Moreno AJ, et al. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;200:159-68.
41. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Dogan A, Inanc T, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2258-62.
42. Abd El-Aziz MA, Othman AI, Amer M, El-Missiry MA. Potential protective role of angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril against adriamycin-induced acute cardiac and hepatic toxicity in rats. *J Appl Toxicol.* 2001;21:469-73.
43. 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.
44. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer.* 2005;104:2492-8.
45. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, et al. et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol.* 2004;22:820-8.
46. Christiansen S, Autschbach R. Doxorubicin in experimental and clinical heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:611-6.
47. Ward KM, Binns H, Chin C, Webber SA, Enter CE, Pahl E. Pediatric heart transplantation for anthracycline cardiomyopathy: cancer recurrence is rare. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1040-5.
-