



A cardiotoxicidade em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico da neoplasia de mama: uma revisão de literatura

Cardiotoxicity in patients undergoing antineoplastic treatment for breast cancer:
a literature review

Cardiotoxicidad en pacientes en tratamiento antineoplásico por cáncer de mama: revisión
de la literatura

Leandra de Almeida Werneck Almeida¹, Giullia de Araújo Zamboni¹, Giovani de Paula Migotto¹, Thalissa de Almeida Werneck Almeida¹, Maria Paula Martins Moreno Mena¹, Rafaella de Almeida Vieira¹, Gabriella Almeida Vieira¹, Gabriela Gomes Miranda Athouguia¹, Carla Resende Vaz Oliveira¹, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar o mecanismo de prevenção da cardiotoxicidade no contexto do tratamento do câncer de mama com agentes antineoplásico. **Métodos:** Foi realizado uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Directory of Open Access Journals com os descritores “Prevention” “Cardiotoxicity” “Antineoplastic Agents” “Breast Neoplasms”. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos, randomizados, não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol e no intervalo de 2017 a 2022. **Resultados:** Os 15 artigos escolhidos demonstraram os principais agentes antineoplásicos utilizados no tratamento de tumores mamários. Eles são o anticorpo monoclonal Transtuzumab e a droga relacionada à antraciclina Doxorubicina, também conhecida como Epirubicina. Os resultados dos estudos escolhidos foram avaliados e um quadrograma comparativo foi criado apresentando os antineoplásicos utilizados, os agentes de perfil e as alterações cardíacas avaliadas em pacientes tratados com profilaxia. **Considerações finais:** Nesse sentido, observou-se que as antraciclinas têm seus efeitos tóxicos, a profilaxia é efetivada pelos betabloqueadores e o evento adverso que ocorre é a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade, Antineoplásicos, Neoplasias da mama.

ABSTRACT

Objective: To analyze the mechanism of cardiotoxicity prevention in the context of breast cancer treatment with antineoplastic agents. **Methods:** A qualitative and descriptive literature search was carried out through an integrative literature review in the National Library of Medicine, Virtual Health Library and Directory of Open

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ.

Access Journals databases with the descriptors "Prevention" "Cardiotoxicity" "Antineoplastic Agents" "Breast Neoplasms". Inclusion criteria were randomized, non-randomized clinical trials, case-control studies, cohort study, free access, published in English, Portuguese, Spanish and between 2017 and 2022. **Results:** The 15 articles chosen demonstrated the main antineoplastic agents used in the treatment of breast tumors. They are the monoclonal antibody Trastuzumab and the anthracycline-related drug Doxorubicin, also known as Epirubicin. The results of the chosen studies were evaluated and a comparative chart was created showing the antineoplastic agents used, the profiling agents and the cardiac alterations evaluated in patients treated with prophylaxis. **Final considerations:** In this sense, it was observed that anthracyclines have their toxic effects, prophylaxis is effected by beta-blockers and the adverse event that occurs is the reduction of the left ventricular ejection fraction.

Keywords: Cardiotoxicity, Antineoplastic, Breast neoplasms.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el mecanismo de prevención de la cardiotoxicidad en el contexto del tratamiento del cáncer de mama con agentes antineoplásicos. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica cualitativa y descriptiva a través de una revisión bibliográfica integradora en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual en Salud y Directorio de Revistas de Acceso Abierto con los descriptores "Prevención" "Cardiotoxicidad" "Agentes Antineoplásicos" "Neoplasias de Mama". Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos aleatorizados, no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, de libre acceso, publicados en inglés, portugués, español y entre 2017 y 2022. **Resultados:** Los 15 artículos elegidos demostraron los principales agentes antineoplásicos utilizados en el tratamiento de tumores de mama. Son el anticuerpo monoclonal Trastuzumab y el fármaco relacionado con la antraciclina Doxorubicina, también conocido como Epirubicina. Se evaluaron los resultados de los estudios seleccionados y se elaboró un cuadro comparativo mostrando los agentes antineoplásicos utilizados, los agentes perfiladores y las alteraciones cardíacas evaluadas en pacientes tratados con profilaxis. **Consideraciones finales:** En este sentido, se observó que las antraciclinas tienen sus efectos tóxicos, la profilaxis se realiza con betabloqueantes y el evento adverso que se presenta es la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Palabras clave: Cardiotoxicidad, Antineoplásicos, Neoplasias de la mama.

INTRODUÇÃO

A neoplasia é um tipo de proliferação celular que o corpo não consegue controlar. Existem dois tipos de neoplasias: benignas e malignas. Estes, por outro lado, variam de acordo com seu potencial de prejudicar um indivíduo. Uma das características primárias das neoplasias é a proliferação celular. A expressão gênica está aumentada na maioria das neoplasias, o que é utilizado para caracterizar a doença (GULATI G, et al., 2017).

A neoplasia mamária é uma condição comum e o segundo tipo de neoplasia mais comum em todo o mundo. O ano de 2014 teve 57.120 casos novos de neoplasia mamária notificados no Brasil, com risco estimado de 75 milhões de casos por 100.000 mulheres. Acredita-se que a cada ano, cerca de 20% dos casos recém- diagnosticados de neoplasia em mulheres sejam causados pela maternidade. Além de ser uma das principais causas de morte em mulheres, sua incidência aumenta com a idade (ARAÚJO DFB, et al., 2020).

Qualquer alteração da homeostase do sistema cardiovascular causada pela terapia antineoplásico é a cardiotoxicidade associada ao tratamento oncológico. Embora a cardiomiopatia causada pela quimioterapia seja a condição mais conhecida e discutida nesse contexto, uma ampla gama de condições cardiológicas, como, por exemplo, alterações no metabolismo, pressão arterial sistólica e diastólica, doença coronariana grave, tromboembolismo venoso e arterial, arritmias e outros, também podem ocorrer como efeitos adversos dessas drogas. As definições e pontos de corte para a maior parte destas condições seguem as diretrizes vigentes. As definições e pontos de corte para a maioria dessas condições estão de acordo com os regulamentos atuais (PITUSKIN E, et al., 2017).

A cardiomiopatia causada por doenças quimioterápicas, no entanto, possui múltiplas definições e ainda não é amplamente aceita. A definição mais amplamente aceita atualmente em uso foi apresentada pela Sociedade Europeia de Cardiologia e inclui dois fatores: um declínio na Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) acima de 10% em relação à linha de base e um valor absoluto de FEVE inferior a 50 % (LEE M, et al., 2021).

Nos últimos anos, a terapêutica oncológica sofreu uma evolução significativa. O desenvolvimento e aplicação de terapias antineoplásico intensivas melhoraram significativamente o prognóstico dos pacientes oncológicos. No entanto, apesar do inquestionável benefício clínico desse tipo de terapia, o perfil de segurança não deve ser subestimado em sua aplicação. Na realidade, vários desses medicamentos têm o potencial de causar efeitos negativos no sistema cardiovascular devido aos seus mecanismos de ação (HAO W, et al., 2020).

Um dos efeitos adversos mais significativos do tratamento do câncer, a cardiotoxicidade é responsável por uma morbidade significativa. A ocorrência de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular destaca-se entre os efeitos deletérios de quimioterápicos e drogas no sistema cardiovascular devido à sua maior frequência e gravidade. Outros efeitos cardiovasculares prejudiciais incluem hipertensão arterial, doença tromboembólica, doenças pericárdicas, fibrilação atrial e insuficiência miocárdica (HECK SL, et al., 2018). Como resultado, o objetivo desta revisão foi examinar o mecanismo de prevenção da cardiotoxicidade no contexto do tratamento do câncer de mama com agentes antineoplásico.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho consiste em ilustrar uma coleção de pesquisa bibliográfica qualitativa e descritiva por meio de uma revisão integrativa da literatura. A National Library of Medicine (PubMed), a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e o Directory of Open Access Journals (DOAJ) serviram como fontes de dados.

A busca dos artigos foi feita com os descritores: "Prevention" "Cardiotoxicity" "Antineoplastic Agents" "Breast Neoplasms" todos com o operador booleano "and". Os autores citados foram utilizados apenas em inglês e podem ser encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

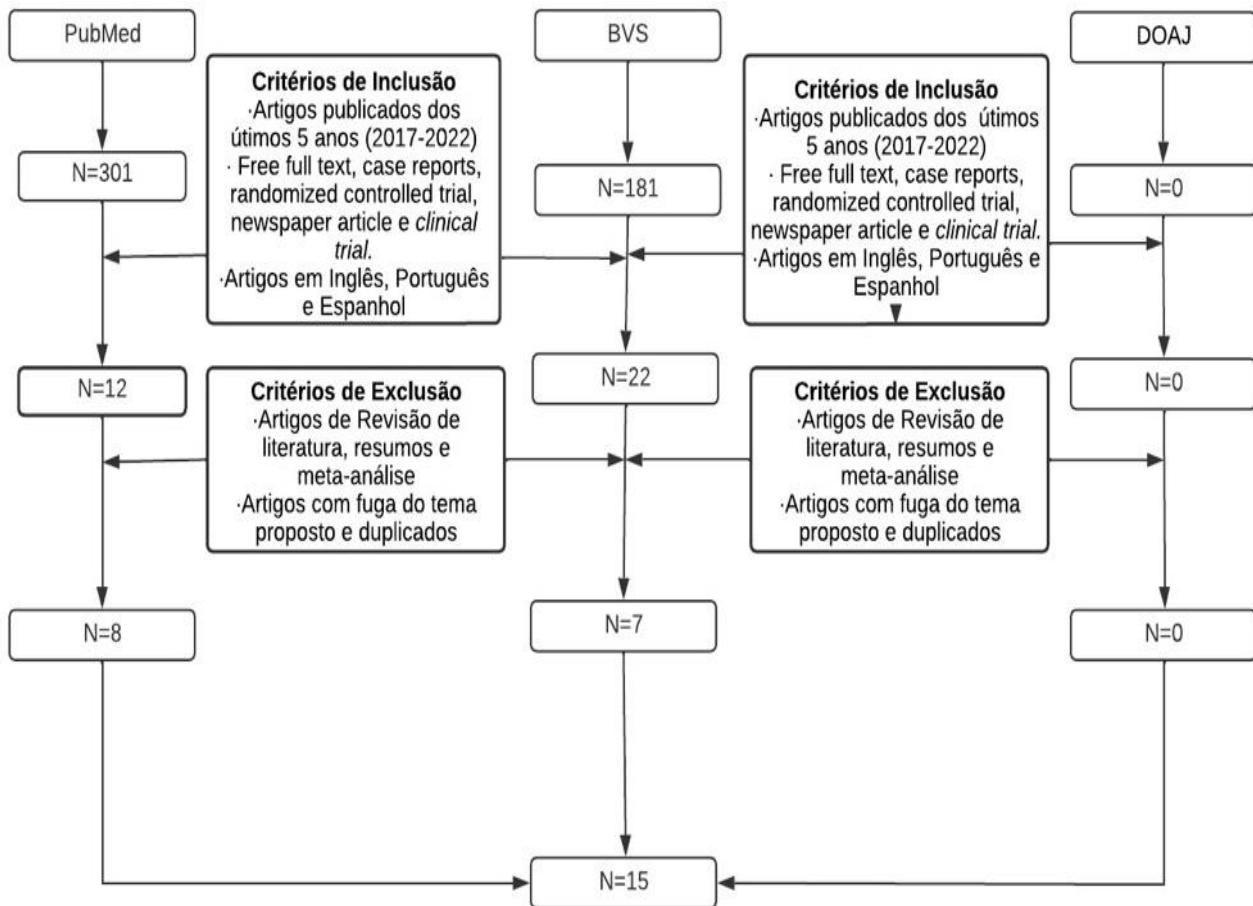
Relatos de casos, estudos clínicos, ensaios clínicos, artigos na imprensa e ensaios clínicos randomizado foram usados como filtros de pesquisa. Também foram utilizados os seguintes filtros como artigos de acesso livre, artigos publicados em inglês, português e espanhol. Foram incluídos todos os artigos, ensaios clínicos, randomizado ou não randomizado, estudos de caso-controle e de coorte. Além disso, foi feita a inclusão do recorte temporal de publicação de 2017 a 2022.

Todos os artigos originais, ensaios clínicos randomizado ou não, estudos caso-controle e estudos correlacionais foram incluídos. Além disso, o período de publicação de 2017 a 2022 foi um requisito para inclusão. Os critérios de exclusão são artigos de revisão literária, resumos e metanálises. Todos os artigos que incluíram duplicação após serem escolhidos com base nos critérios de inclusão foram excluídos. Os demais artigos excluídos estavam fora do escopo da discussão e não estavam relacionados ao tema da prevenção de cardiotoxicidade provocada por drogas antineoplásicas em tumores mamários.

RESULTADOS

482 artigos foram descobertos após a associação de todos os autores nas bases de busca. Foram encontrados 301 artigos no banco de dados PubMed, 181 artigos na Biblioteca Virtual de Saúde e 0 artigos no banco de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram escolhidos 12 artigos da base de dados PubMed, 0 artigos da base de dados DOAJ e 22 artigos da base de dados BVS. Cinco artigos foram removidos do banco de dados da BVS devido a duplicação nas plataformas PubMed e BVS, restando 17 artigos da seleção BVS. Após a análise do tema, sete artigos permaneceram na base de dados da BVS, perfazendo um total de 15 artigos para a análise completa, conforme mostra a **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Almeida LAW, et al., 2022.

Os 15 artigos escolhidos demonstraram os principais agentes antineoplásicos utilizados no tratamento de tumores mamários. Eles são o anticorpo monoclonal Transtuzumab e a droga relacionada à antraciclina Doxorubicina, também conhecida como Epirubicina. Os resultados dos estudos escolhidos foram avaliados e um quadro comparativo foi criado. Inclui o número de indivíduos estudados, o ano de publicação do estudo, os antineoplásicos utilizados, os agentes de perfil e as alterações cardíacas avaliadas em pacientes tratados com profilaxia, como mostra o **Quadro 1**.

Dos quinze artigos selecionados evidenciaram que no tratamento das neoplasias de mama, dez artigos citam a classe das Antraciclinas e não foram especificadas qual dos dois antineoplásicos em sete artigos. Dentre os dez artigos, a Epirubicina foi abordada em três artigos como antineoplásico mais utilizado assim como a Doxorubicina também foi citada em três artigos. Além disso, seis dos artigos avaliaram que o antineoplásico mais utilizados é o Transtuzumabe, um anticorpo monoclonal contra o receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano.

Foi realizada profilaxia para a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia em todos revelando que os melhores agentes são Betabloqueadores: carvedilol, metoprolol, bisoprolol. Sendo o carvedilol citado em cinco dos quinze artigos. Já o metoprolol foi relatado em dois artigos e o bisoprolol foi relatado em apenas um artigo. O bloqueador do receptor da angiotensina como a Candesartana foi relatado em três artigos e as estatinas foram citados em três artigos, sendo a rosuvastatinas citada em apenas um artigo. O inibidor da enzima de conversão da angiotensina como Lisinopril foi citada por quatro artigos como principal profilaxia. E a *Platycodon Grandiflorum* (PG) foi citado em apenas um artigo assim como os cuidados habituais e recomendação de atividade física.

A análise das mudanças na avaliação cardíaca dos pacientes que receberam profilaxia foi realizada de maneiras diferentes nos artigos e dois dos 15 artigos não evidenciam as alterações encontradas nos pacientes em tratamento com terapia antineoplásica. Já a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram avaliadas em nove artigos. Três artigos avaliaram a Insuficiência Cardíaca, sendo 1 artigo a Insuficiência Cardíaca Subclínica. Dois dos quinze artigos avaliados citaram o *strain* longitudinal global, assim como os níveis de troponina. Por fim, apenas um artigo citou a avaliação do volume extracelular do miocárdio, volume extracelular do miocárdio total e volume celular do miocárdio total.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados, antineoplásicos utilizados, agentes profiláticos e as alterações cardíacas avaliadas.

Autor e ano	n	Antineoplásicos	Profilaxia	Alterações avaliadas
Abdel-Qadir H, et al. (2021)	1.056	Transtuzumabe e Antraciclina	Estatinas	Insuficiência cardíaca.
Díaz-Balboa E, et al. (2021)	340	Antraciclina e Transtuzumabe	Cuidados habituais e recomendação de atividade física.	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo e strain longitudinal global.
Lee M, et al. (2021)	385	Doxorrubicina	Candesartana e Carvedilol	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
Carrasco R, et al. (2020)	32	Doxorrubicina	Carvedilol	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo e strain longitudinal global.
Hao W, et al. (2020)	125	Antraciclina	Platycodon grandiflorum	Insuficiência cardíaca subclínica.
Nabati M, et al. (2019)	89		Rosuvastatina	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
Calvillo-Argüelles O, et al. (2019)	129	Transtuzumabe e Antraciclina	Estatinas	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
Guglin M, et al. (2019)	468	Transtuzumabe e Antraciclina	Lisinopril e Carvedilol	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Ávila MS, et al. (2018)	200	Antraciclina	Carvedilol	Níveis de troponina I e aumento no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo.
Cardinale D, et al. (2018)	273	Epirrubicina e Doxorrubicina	Lisinopril	Troponina e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
Pituskin E, et al. (2017)	94	Transtuzumabe	Lisinopril e Bisoprolol	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
Heck SL, et al. (2017)	69	Epirrubicina	Candesartana e Metoprolol	Volume extracelular do miocárdio, Volume extracelular do miocárdio total e Volume celular do miocárdio total.
Guglin M, et al. (2017)	468	Transtuzumabe	Lisinopril e Carvedilol	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo e Insuficiência cardíaca.
Hao W, et al. (2017)	120	Antraciclina	Platycodon grandiflorum	
Gulati G, et al. (2017)	121	Epirrubicina	Candesartana e Metoprolol	

Fonte: Almeida LAW, et al., 2022.

DISCUSSÃO

A cardiomiopatia associada às antraciclina é um sintoma comum de cardiotoxicidade dos tratamentos oncológicos. As primeiras indicações apontavam para uma estreita relação entre o uso de doses cumulativas de antraciclina e a disfunção do Ventrículo Esquerdo (VE). Administrações repetidas têm o potencial de causar lesões intersticiais e irreversíveis em nível celular, que estão frequentemente associadas a um risco aumentado de desenvolver insuficiência cardíaca refratária. Mais recentemente, apesar da possibilidade de causar cardiomiopatia, o uso de novos agentes terapêuticos, como o anticorpo monoclonal trastuzumab, induz uma disfunção transitória e reversível dos miócitos independente da dose utilizada, levando a um prognóstico clínico mais favorável (PITUSKIN E, et al., 2017; NABATI M, et al., 2019; LEE M, et al., 2021).

As antraciclina, como Doxorubicina (DOX), Epirubicina (EPI) e Daunorrubicina (DNR), continuam entre as drogas antineoplásicas mais utilizadas no tratamento de uma ampla gama de tumores sólidos e neoplasias hematopoiéticas. Infelizmente, a preocupação da comunidade médica com sua potencial cardiotoxicidade ainda restringe seu uso. Apesar de mais de 40 anos de pesquisa, os mecanismos de ação que causam a toxicidade cardíaca associada ao uso de dosagens cumulativas de antraciclina permanecem pouco compreendidos (HECK SL, et al., 2018).

As cardiotoxicidades podem ocorrer de forma súbita ou gradual e podem aparecer anos após a conclusão do tratamento. A cardiotoxicidade aguda rara, transitória e independente da dose causada por antraciclina. Caracteriza-se por repolarização ventricular irregular, alterações eletrocardiográficas do intervalo QT, arritmias ventriculares e supraventriculares, síndromes coronais, pericardite e miocardite. Estas alterações são normalmente notadas desde o início do tratamento até 14 dias após o seu término (HAO W, et al., 2017; HAO W, et al., 2020).

Como resultado do mecanismo de ação exclusivo da antraciclina, ela compromete a estabilidade do DNA, RNA e proteínas, bem como fatores transcricionais significativos envolvidos no controle de genes específicos do coração. Essa diminuição na expressão de proteínas juntamente com um aumento na degradação de miofibrilas resulta em um balanço negativo de proteínas do sarcômero como a titina nas células do músculo cardíaco (sarcopenia cardíaca) (GULATI G, et al., 2017).

O uso de terapias combinadas pode aumentar a capacidade de reduzir a miofilamentação (antraciclina e o anticorpo monoclonal trastuzumab). No nível mitocondrial, o uso deste medicamento pode afetar a bioenergética e resultar em danos ao DNA. Além disso, as antraciclina interrompem a regulação dinâmica da função cardíaca, promovendo mudanças na atividade adrenérgica, na atividade da adenilatociclase e na homeostase do cálcio (GUGLIN M, et al., 2017).

Dados clínicos e experimentais apontam para a indução de morte em células cardíacas por apoptose ou necrose após cada exposição a antraciclina como mecanismo alternativo de cardiotoxicidade. Dada a limitada capacidade de regeneração do músculo cardíaco, a redução cumulativa do número de cardiomiócitos estimula a remodelação ventricular. Mais recentemente, a cardiomiopatia promovida por DOX também pode ser tratada reduzindo o número de células-tronco cardíacas e revertendo-o, restaurando a função das células progenitoras (GUGLIN M, et al., 2019).

As alterações estruturais das antraciclina têm produzido compostos com baixos níveis de cardiotoxicidade, possibilitando a administração de doses terapêuticas mais elevadas. Atualmente, na terapia oncológica, EPI e Idarrubicina (IDA) estão surgindo como substitutos eficazes para o uso de DOX e DNR, respectivamente. Mesmo que tenham sido registradas em alguns países, outras antraciclina como Pirarrubicina e Aclarrubicina ainda não desempenham um papel significativo globalmente. As antraciclina são uma classe de medicamentos quimioterápicos altamente eficazes e amplamente utilizados no tratamento de uma variedade de tumores sólidos e hematológicos (DÍAZ-BALBOA E, et al., 2021).

O mecanismo de ação dessas drogas envolve principalmente três vias como alteração da estabilidade proteica danificando o intra-DNA, produção de radicais livres de oxigênio que danificam o DNA e danos aos mecanismos de reparo via inibição da topoisomerase II, uma enzima envolvida na transcrição e replicação do DNA. Essa enzima possui duas isoenzimas, uma que é expressa em células quiescentes como os

cardiomiócitos, e a que está presente em células que se multiplicam rapidamente. Uma teoria sobre o mecanismo de cardiotoxicidade de drogas antracíclicas é que essas drogas se ligam permanentemente às duas principais células cardíacas, causando apoptose celular (CARRASCO R, et al., 2020). Como esses agentes são amplamente utilizados no tratamento de diversas neoplasias e apresentam alto potencial de dano cardíaco, a cardiotoxicidade causada por antracíclicos é a que ocorre com maior frequência na prática clínica. Os seguintes fatores estão ligados à sua ocorrência: presença de fatores de risco cardiovascular, doses cumulativas de antraciclina, esquemas de infusão, uso concomitante de outras drogas (particularmente ciclofosfamida, paclitaxel e trastuzumabe), exposição à radiação mediastinal e idades extremas (crianças e idosos) (CARDINALE D, et al., 2018; CALVILLO-ARGÜELLES O, et al., 2019).

Um IDA é um análogo estrutural de DNR que interage com o DNA, interage com a topoisomerase II e tem um efeito não intencional na estabilidade do ácido nucleico. Este composto possui uma alta lipofilicidade, o que possibilita um alto nível de absorção celular. A IDA pode ser administrada por via oral ou intravenosa. No entanto, atualmente, as vantagens desse anti-inflamatório têm sido destacadas em relação à redução dos efeitos colaterais cardiotoxícos. O desenvolvimento de estratégias farmacêuticas que protejam o sistema cardiovascular sem interferir nos mecanismos antieméticos ligados ao uso de antraciclina está se tornando cada vez mais importante na comunidade médica (ÁVILA MS, et al., 2018).

Atualmente, levando em consideração o papel patogênico das Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) e do estresse oxidativo na cardiotoxicidade causada por antraciclina, drogas naturais e compostos capazes de melhorar as defesas antioxidantes dos cardiomiócitos estão sendo pesquisados. Vários tipos de produtos farmacêuticos, incluindo antioxidantes, agentes quelantes de ferro e drogas hipolipemiantes, foram testados em seres humanos e animais. No entanto, a eficácia de vários compostos como cardioprotetores é muito discutível (ABDEL-QADIR H, et al., 2021). O único medicamento aprovado para uso clínico na prevenção dos efeitos indutores de cardiotoxina das antraciclina é o Dexrazoxano (Cardioxane®). A *Food and Drug Administration* (FDA) restringiu seu uso a pacientes adultos devido ao fato de que seu uso é atualmente controverso e tem sido associado a um potencial redução da eficácia oncológica e um potencial aumento de neoplasias secundárias. Não existem técnicas progressivas para especialização ainda reversível já em fase progressiva. No entanto, a extensão dos biomarcadores (troponina de alta sensibilidade T ou I e pró-BNP) e o ecocardiográfico seriado identificar pacientes com maior risco a longo prazo (RIBEIRO ML, et al., 2019; BARRETO MSO, et al., 2021).

O manejo desses pacientes, principalmente aqueles com cardiopatia básica, exige atendimento especializado. De acordo com estudos, pacientes de baixo risco devem ter monitoramento de biomarcadores ao final de cada ciclo e avaliação ecocardiográfica a cada três meses durante o tratamento. Aconselha-se aos de alto risco a utilização de biomarcadores e a realização de uma avaliação ecocardiográfica após cada ciclo. Identificada disfunção sistólica ventricular significativa ou surgimento de doença valvar, o caso deve ser discutido com a equipe de oncologia e o uso de medidas cardioprotetoras também deve ser considerada (PORTUGAL G, et al., 2017; MELO MDT e SALEMI VMC, 2018).

Os anticorpos monoclonais são um dos pilares da quimioterapia como alvo e são amplamente utilizados na terapia antineoplásica. Cerca de 15 a 25% das pacientes com câncer de mama apresentam amplificação do gene Receptor-2 do Fator do Crescimento Epidérmico Humano (HER2), o que faz com que o receptor superexpresse. O trastuzumab liga-se especificamente ao domínio extracelular HER2, inibindo a transmissão do sinal correspondente. Quando comparados aos regimes com trastuzumab e antraciclina, os regimes de quimioterápicos sem antraciclina apresentam menores taxas de disfunção cardíaca. Por outro lado, a combinação de trastuzumabe com vinorelbina, gemcitabina ou DOX lipossomal não parece aumentar significativamente o risco de cardiotoxicidade (BORGES JA, et al., 2018). O uso de doses cumulativas extremamente altas de antraciclina (mais de 300 mg/m²) é um dos principais fatores que contribuem para o risco de cardiotoxicidade associado ao uso de trastuzumabe como terapia antineoplásica. Outros fatores de risco significativos incluem disfunção VE associada ou não ao uso concomitante de antraciclina, hipertensão arterial sistêmica preexistente, índice de massa corporal maior que 25 e idade avançada dos indivíduos afetados. Por outro lado, torafenibe e radioterapia simultâneas clinicamente viáveis estão disponíveis (ROCHA ET, et al., 2017; MATOS MI, et al., 2020).

Altos níveis de Ang II impedem a ação do NRG, impedindo sua conexão com os receptores HER e a consequente ativação de vias de sinalização antiapoptóticas. Além disso, a rejeição desses receptores pode ajudar a aumentar a produção de ERO. Outro efeito da Ang II é a ativação e/ou regulação positiva da NADPH oxidase. A interação entre a Ang II e o receptor AT1, que está ligado às proteínas G, ativa a NADPH oxidase via Proteína Quinase C (PKC). A NADPH oxidase, por outro lado, gera oxidantes radicais ERO altamente fortes. Por fim, a sinalização do receptor AT1 está ligada à ativação de ASK1, um membro da família de proteínas MAPK que causa disfunção cardíaca e morte celular (MONTERA MW, et al., 2022).

Em conclusão, a ação do trastuzumab pode inibir diretamente as vias de sinalização antiapoptótica ou, por outro lado, pode estimular a superexpressão de Ang II, o que estimula a produção de ERO e impede a ação de NRG. Os agentes anti-HER são uma classe de drogas alvo que inibem especificamente os receptores HER2 ligados à progressão do câncer de mama. Os receptores HER são proteínas transmembranares que se conectam a fatores de crescimento, permitindo que transmitam sinais intracelulares que controlam o crescimento e a disseminação de células tumorais (BARBERATO SH, et al., 2019).

Dessa forma, eles têm um impacto significativo no avanço da política moderna. A introdução de agentes anti-HER mudou drasticamente o prognóstico da doença metastática e revolucionou o tratamento do câncer de mama HER2 positivo. Posteriormente, esses agentes receberam orientações ampliadas para os cenários anteriores da doença (ARAÚJO DFB, et al., 2020). A observação da ocorrência de disfunção de VE associada ao uso dessas drogas levou à descoberta e compreensão do papel da sinalização HER na manutenção da homeostase cardíaca. A dimerização do receptor HER causada pela neuregulina ativa vias de sinalização nas células do músculo cardíaco. O tipo mais comum de cardiotoxicidade causada por agentes anti-HER é a disfunção ventricular. Isso pode se manifestar como um declínio sintomático na fase de ejeção (mais comum) ou como uma apresentação clínica de insuficiência cardíaca congestiva (menos freqüentes) (VILLASMIL CJK e ESCUDERO E, 2017).

O primeiro e mais utilizado agente anti-HER é o trastuzumab, um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor HER2. Lapatinib, Pertuzumab, Adotrastuzumab Emtansina (T-DM1), Neratinib e Afatinib são algumas das mais recentes terapias anti-HER. Até o momento, dados de estudos envolvendo novas terapias mostram menores taxas de eventos cardiovasculares, tornando o trastuzumabe o medicamento anti-HER com maior potencial de toxicidade cardiovascular. Quando comparado ao trastuzumabe sozinho, a combinação de Trastuzumabe e Pertuzumabe não parece aumentar o risco de eventos (SOUZA CA, et al., 2018).

O dano cardíaco causado pela terapia anti-HER é considerado funcional quando não há deterioração estrutural ou mental associada. Em geral, mostra-se que a Fração de Ejeção (FE), detectada por exames de monitoramento periódico, declina automaticamente, e que o medicamento frequentemente se recupera após ser suspenso. Nesse cenário específico, é aceitável que o FE diminua para valores absolutos de até 40% para suspensão do tratamento porque o dano é funcional e talvez reversível (GARZÓN JXR, et al., 2020).

Essa situação é crucial para pacientes que têm efeitos oncológicos incertos da droga, não têm acesso a alternativas terapêuticas razoáveis, têm bom estado de desempenho e são assimiláveis cardiovascularmente. É discutível se a FE deve ser monitorada com frequência, embora em geral seja aconselhável avaliar a FE trimestralmente, principalmente durante os primeiros seis meses, com a possibilidade de considerar espaço após esse período caso não seja encontrado um dano inicial (ZAMORANO JL, et al., 2017; CHARBONNEL C, et al., 2017; GARZÓN JXR, et al., 2020; GULATI G, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando se trata de neoplasia mamária, a cardiotoxicidade antineoplásica é frequente e comum. Nesse sentido, observou-se que as antraciclinas têm seus efeitos tóxicos, a profilaxia é efetivada pelos betabloqueadores e o evento adverso que ocorre é a redução da FEVE. Por fim, é fundamental que os profissionais responsáveis pela assistência estejam atentos às mudanças no estilo de vida e nas práticas farmacêuticas. Além disso, deve-se deixar claro que o uso de medicamentos pode melhorar a qualidade de vida e até mesmo levar à remissão de uma doença, resultando em maior aceitação e efeitos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. ABDEL-QADIR H, et al. Exposição a estatinas e risco de insuficiência cardíaca após quimioterapia à base de antraciclina ou trastuzumabe para câncer de mama precoce: um escore de propensão - estudo de coorte combinado. *JAHA*, 2021; 10(2): e018393.
2. ARAÚJO DFB, et al. Análise de toxicidade hematológica da quimioterapia em mulheres diagnosticadas e com câncer do colo do útero. *J Bras Patol Med Lab*, 2020; 56.
3. ÁVILA MS, et al. Carvedilol para Prevenção de Cardiotoxicidade Relacionada à Quimioterapia. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018; 71(20): 2281–2290.
4. BARBERATO SH, et al. Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Adultos - 2019. *Arq Bras Cardiol*, 2019; 113: 135–181.
5. BARRETO MSO, et al. O extrato das folhas de *Arrabidaea chica* (*Fridericia chica*) apresenta ação preventiva para a mitigação da cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina. *Arq Bras Med Vet Zootec*, 2021; 73(2): 513–516.
6. BORGES JA, et al. Fadiga: um sintoma complexo e seu impacto no câncer e na insuficiência cardíaca. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 2018; 31(4).
7. CALVILLO-ARGÜELLES O, et al. Efeito Cardioprotetor das Estatinas em Pacientes com Câncer de Mama HER2 Positivo Recebendo Terapia com Trastuzumabe. *Can Jour of Card*, 2019; 35(2): 153–159.
8. CARDINALE D, et al. Cardiotoxicidade induzida por antraciclina: Um estudo multicêntrico randomizado comparando duas estratégias para orientar a prevenção com enalapril: The International Cardio Oncology Society-one trial. *European Journal of Cancer*, 2018; 94: 126–137.
9. CARRASCO R, et al. Prevenção da cardiotoxicidade induzida por doxorubicina por pré-condicionamento farmacológico não hipóxico do miocárdio baseado em ácido docosahexaenóico (DHA) e efeitos antioxidantes diretos do carvedilol: protocolo de estudo para um estudo piloto, randomizado, duplo-cego, controlado (estudo CarDHA). *Trials*, 2020; 21(1): 137.
10. CHARBONNEL C, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Card Imag*, 2017; 18: 392-401.
11. DÍAZ-BALBOA E, et al. Um estudo randomizado para avaliar o impacto da reabilitação cardíaca baseada em exercício para a prevenção da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia em pacientes com câncer de mama: protocolo do estudo ONCORE. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021; 21(1): 165.
12. GARZÓN JXR, et al. Cardiotoxicidade por antraciclina em sobreviventes de câncer durante a infância. *Avances en Enfermería*, 2022; 40(2).
13. GUGLIN M, et al. Ensaio Randomizado de Lisinopril Versus Carvedilol para Prevenir a Cardiotoxicidade do Trastuzumabe em Pacientes com Câncer de Mama. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019; 73(22): 2859–2868.
14. GUGLIN M, et al. Lisinopril ou Coreg CR na redução da cardiotoxicidade em mulheres com câncer de mama recebendo trastuzumab: Uma lógica e desenho de um ensaio clínico randomizado. *American Heart Journal*, 2017; 188: 87–92.
15. GULATI G, et al. Bloqueio neuro-hormonal e biomarcadores cardiovasculares circulantes durante a terapia com antraciclina em pacientes com câncer de mama: resultados do estudo PRADA (prevenção da disfunção cardíaca durante a terapia adjuvante do câncer de mama). *JAHA*, 2017; 6(11): e006513.
16. HAO W, et al. Efeito cardioprotetor de *Platycodon grandiflorum* em pacientes com câncer de mama inicial recebendo quimioterapia à base de antraciclina: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado. *Trials*, 2017; 18(1): 386.
17. HAO W, et al. *Platycodon grandiflorum* protege contra cardiotoxicidade induzida por antraciclina em pacientes com câncer de mama inicial. *Integr Cancer Ther*, 2020; 19: 153473542094501.
18. HECK SL, et al. Efeito de candesartan e metoprolol na composição do tecido miocárdico durante o tratamento com antraciclina: o estudo PRADA. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2018; 19(5): 544–552.
19. LEE M, et al. Candesartana e carvedilol para prevenção primária de cardiotoxicidade subclínica em pacientes com câncer de mama sem risco cardiovascular tratadas com doxorubicina. *Cancer Med*, 2021; 10(12): 3964–3973.

20. MATOS MI, et al. Exercício Aeróbio e Função Cardíaca de Murinos Expostos à Doxorubicina: uma Metanálise. *Arq Bras Cardiol*, 2020; 115: 885–893.
21. MELO MDT e SALEMI VMC. Utilidade dos índices de deformação miocárdica na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2019; 112(1).
22. MONTERA MW, et al. Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2022. *Arq Bras Cardiol*, 2022; 119: 143–211.
23. NABATI M, et al. Efeito da Rosuvastatina na Prevenção da Cardiotoxicidade Induzida por Quimioterapia em Mulheres com Câncer de Mama: Um Ensaio Randomizado, Simples-Cego, Controlado por Placebo. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2019; 24(3): 233–241.
24. PITUSKIN E, et al. Abordagem Multidisciplinar para Novas Terapias na Pesquisa Cardio-Oncológica (MANTICORE 101–Breast): Um Ensaio Randomizado para a Prevenção da Cardiotoxicidade Associada ao Trastuzumab. *JCO*, 2017; 35(8): 870–877.
25. PORTUGAL G, et al. Importância da formação longitudinal na detecção da cardiotoxicidade em quimioterapia e na identificação de modelos de ajuste segmentar. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2017; 36(1) :9–15.
26. RIBEIRO ML, et al. Detecção Precoce e Monitoramento da Disfunção Ventricular Esquerda Relacionada à Quimioterapia do Câncer por Métodos de Imagem. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2019; 112(3).
27. ROCHA ET, et al. O uso da Cintilografia Cardíaca 123I-mIBG na Prática Clínica: A Necessidade de Padronizar! *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 2017; 30(6).
28. SOUZA CA, et al. Uso da Rigidez Arterial para Monitoramento Precoce de Eventos Adversos Cardiovasculares por Antracíclicos em Pacientes com Câncer de Mama. Um Estudo Piloto. *Arq Bras Cardiol*, 2018; 111: 721–728.
29. VILLASMIL CJK e ESCUDERO E. Avaliação ecocardiográfica da função ventricular derecha para a detecção de temperatura da cardiotoxicidade induzida por antraciclina. *Insuficiência cardíaca*, 2017; 12(2): 62–88.
30. ZAMORANO JL, 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 J Heart Fail*, 2017; 19: 9-42.