

Agressão Cardiovascular por Doxorubicina: A Busca de Mecanismos

Cardiovascular Aggression by Doxorubicin: The Search for Mechanisms

Wolney de Andrade Martins

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Uso da Rigidez Arterial para Monitoramento Precoce de Eventos Adversos Cardiovasculares por Antracíclicos em Pacientes com Câncer de Mama. Um Estudo Piloto

A cardio-oncologia é um tema emergente em eventos e periódicos de cardiologia. O aumento da incidência de câncer (CA) e das taxas de sobrevivência, o acesso facilitado a cuidados médicos e a multiplicidade de regimes de quimioterapia contribuem para o crescimento do diagnóstico de complicações cardiovasculares em pacientes com CA. O aumento da prevalência e mortalidade por CA, bem como suas complicações cardiovasculares, são o preço que as nações pagam pelo envelhecimento de suas populações em um ambiente oncogênico.¹ Portanto, estamos diante de um problema epidemiológico e de grandes desafios clínicos.

A descoberta, na década de 1960 na costa do Mar Adriático, de um pigmento vermelho produzido por um fungo com grande poder citotóxico alterou paradigmas e introduziu o conceito de cura na cancerologia clínica.² Os relatos de toxicidade apresentados anteriormente acerca de outros agentes quimioterápicos também se confirmaram com relação à nova classe de antraciclina. A novidade era a real possibilidade de cura. Na avaliação risco-benefício, os efeitos adversos foram negligenciados em nome da decisão de utilizá-las.³ O alerta sobre a cardiotoxicidade da doxorubicina (DOXO) veio com a descrição da clássica curva de von Hoff, onde o risco de incidência de insuficiência cardíaca em doses cumulativas acima de 500 mg/m² foi demonstrado.⁴

Inicialmente, afirmou-se que o mecanismo seria um efeito oxidativo do agente quimioterápico. Posteriormente, foi demonstrado que a DOXO exercia um efeito bloqueador

sobre as topoisomerasas II alfa (células neoplásicas) e beta (cardiomiócitos), bem como suas consequências para a estrutura do DNA, causando a morte celular.⁵ Outros mecanismos de agressão celular tornar-se-iam claros apenas recentemente, quando a ação sobre as propriedades mecânicas das células cancerosas e saudáveis foi demonstrada, particularmente seus efeitos sobre a membrana celular.⁶

Atualmente, há críticas pertinentes acerca da falta de estudos com metodologia criteriosa e casuística satisfatória em cardio-oncologia. De fato, há uma falta de pesquisas em ciência básica abordando os mecanismos de agressão das doenças cardiovasculares em pacientes com CA. O estudo publicado nos ABC Cardiol⁷ investiga as relações entre a rigidez arterial e a disfunção ventricular em pacientes submetidos a DOXO e ciclofosfamida.

Teoricamente, o comprometimento citotóxico da DOXO poderia afetar o endotélio, com consequências sobre as variáveis da pressão arterial, tornando-se secundariamente uma das várias agressões miocárdicas ventriculares. Na verdade, não há relatos clínicos significativos de hipertensão arterial em usuários de DOXO, diferentemente de pacientes submetidos a inibidores da angiogênese que atuam bloqueando uma das várias vias de crescimento endotelial.^{8,9} A decisão de estudar a DOXO se justifica pela alta prevalência de seu uso em tumores sólidos, como câncer de mama e tumores hematológicos.

Na coorte estudada, composta por 24 mulheres de meia-idade, observou-se claramente um alto risco cardiovascular global. Em média, as mulheres eram hipertensas e obesas. Não houve alteração das variáveis de pressão arterial na função ventricular esquerda, conforme as mensurações por velocidade de onda de pulso e por ecocardiografia bidimensional. O resultado negativo não deve ser visto com desânimo. Precisamos de toda informação sobre esses mecanismos. Faz-se urgente entender a fisiopatologia dessas agressões cardiovasculares. Só assim poderemos elaborar ensaios clínicos éticos com maior possibilidade de resultados que possam interferir na redução de lesões cardiovasculares e, sobretudo, na melhora da sobrevida dos pacientes com câncer.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/complicações; Neoplasias; Cardiotoxicidade; Doxorubicina; Ciclofosfamida; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; Rigidez Vascular; Disfunção Ventricular.

Correspondência: Wolney de Andrade Martins •

Rua Marques do Paraná, 303, 6º Andar. CEP 24030-215, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: wolney_martins@hotmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180214

Referências

1. Martins WA, Moço ETSM. Cardio-Oncology: the price of aging. *Rev Bras Cardiol.* 2012;25(3):164-6.
2. Ewer MS, Von Hoff DD, Benjamin RS. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Clin.* 2011;7(3):363-72.
3. De Vita Jr VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53.
4. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-7.
5. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1154-6.
6. Fraczkowska K, Bacia M, Przybyło M, Drabika D, Kaczorowska A, Rybka J, et al. Alterations of biomechanics in cancer and normal cells induced by Doxorubicin. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jan;97:1195-203.
7. Souza CA, Simões R, Borges KBC, Oliveira AN, Zogeib JB, Alves B, 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(5):721-728.
8. Rees ML, Khakoo AY. Molecular mechanisms of hypertension and heart failure due to antiangiogenic cancer therapies. *Heart Fail Clin.* 2011;7(3):299-311.
9. Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins WA. Hypertension in patients with cancer. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(3):246-52.

