

A Inibição do Sistema Renina-Angiotensina e o Bloqueio Beta Adrenérgico podem ser Úteis para Atenuar a Cardiotoxicidade por Antraciclina

Renin-Angiotensin System Inhibition and Beta Blockade Adrenergic May Be Useful to Attenuate Cardiotoxicity by Anthracyclines

Mario Fritsch Neves¹ 

Departamento de Clínica Médica – Universidade do Estado do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina e Betabloqueadores na Prevenção da Cardiotoxicidade por Antraciclina: Revisão Sistemática e Metanálise

A cardiotoxicidade relacionada ao uso de antraciclina representa uma grande preocupação na área de Oncologia, pois pode elevar a morbidade de muitos pacientes que recebem tratamento quimioterápico para diversos tipos de câncer. Essa toxicidade pode levar a uma disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e, com isso, a uma maior incidência de insuficiência cardíaca, que pode resultar em mortalidade nos casos mais graves.

Uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos e uma melhor definição dos métodos de diagnóstico vêm propiciando significativos avanços para detecção desta complicação. Todavia, ainda não há consenso sobre os biomarcadores mais precisos para identificação precoce da cardiotoxicidade. Apesar disso, a dosagem de troponina a cada ciclo quimioterápico pode ser uma ferramenta válida para indicar uma intervenção imediata.^{1,2}

As manifestações da cardiotoxicidade podem permanecer restritas a um dano celular miocárdico, detectável apenas pela dosagem de biomarcadores circulantes, ou variar entre uma disfunção ventricular silenciosa e insuficiência cardíaca clinicamente manifesta. Estratégias para evitar ou, pelo menos, atenuar a cardiotoxicidade induzida por antraciclina são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes em uso desta classe. Tratar os fatores de risco cardiovascular preexistentes,³⁻⁵ escolher análogos menos cardiotoxícos e administrar baixas doses cumulativas de antraciclina estão entre as recomendações atuais.^{6,7}

Os antagonistas do sistema renina-angiotensina, como o inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), têm sido amplamente utilizados para prevenir esta complicação, mas a indicação ainda parece controversa. Por isso, a

importância da revisão sistemática realizada por Avila et al.,⁸ que concluiu que a terapia com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e com betabloqueadores não foi capaz de reduzir a mortalidade dos pacientes que fizeram uso de antraciclina, mas foi associada com uma menor variação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e menor ocorrência de insuficiência cardíaca.⁸ Esses resultados indicam que a terapia neuro-hormonal pode ser importante para reduzir a morbidade destes pacientes e, com isso, melhorar a qualidade de vida, o que ainda precisa ser mensurado. A alta heterogeneidade entre os estudos considerados para a revisão sistemática aponta para a grande dificuldade de obter uma população mais homogênea devido a variedade de doenças neoplásicas de base e variação das doses das antraciclina.

De fato, os achados desta revisão estão em acordo com uma recente metanálise que agregou 1.362 mulheres com câncer de mama em tratamento com antraciclina ou trastuzumabe e concluiu que as terapias com betabloqueadores e inibidores do sistema renina-angiotensina foram associadas com efeitos benéficos para a preservação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo na comparação com placebo.⁹

Estudos clínicos confirmam que o uso de IECA e BRA pode reduzir a incidência de disfunção ventricular esquerda em pacientes que recebem antraciclina. Esses medicamentos exercem efeitos protetores contra danos causados por radicais livres, além de reduzir a resistência vascular periférica e a pressão arterial, o que pode melhorar o fluxo coronariano e o desempenho cardíaco. De forma interessante, um estudo clínico prévio demonstrou que a simples inibição da ação da aldosterona com a espironolactona foi capaz de proteger as funções sistólica e diastólica ventricular esquerda contra os efeitos adversos das antraciclina. Não apenas a fração de ejeção, mas também os diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo foram protegidos pela espironolactona. Em adição, a espironolactona mostrou um efeito antioxidante, o que foi essencial devido ao estresse oxidativo induzido pela antraciclina.¹⁰

Os betabloqueadores também podem ser úteis na prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclina. Esses medicamentos têm efeitos positivos sobre o sistema cardiovascular, incluindo a redução da frequência cardíaca, a diminuição do consumo de oxigênio pelo coração e a melhora da função ventricular, mais especificamente aqueles com maior seletividade pelo receptor β_1 cardíaco e com ação

Palavras-chave

Antraciclina/toxicidade; Oncologia; Tratamento Farmacológico; Disfunção Ventricular Esquerda; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Mario Fritsch Neves •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Clínica Médica - Av. 28 de Setembro, 77. CEP 20551-030, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: mariofneves@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230280>

vasodilatadora. Além disso, os betabloqueadores podem ajudar a reduzir a atividade simpática, que pode contribuir para a cardiotoxicidade por antraciclínas.

É importante ressaltar que o uso de antagonistas do sistema renina-angiotensina e betabloqueadores na prevenção da cardiotoxicidade por antraciclínas deve ser cuidadosamente monitorado. Esses medicamentos podem ter efeitos colaterais significativos, incluindo hipotensão e bradicardia. A função renal deve ser acompanhada mais regularmente, pois se houver redução significativa da taxa de filtração glomerular, a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode precipitar o aparecimento de hipercalemia. Além disso, como a presença de outras comorbidades não é infrequente, é necessário avaliar a possibilidade de interações

medicamentosas entre esses fármacos e outros medicamentos em uso pelo paciente.

Em conclusão, o uso de antagonistas do sistema renina-angiotensina e betabloqueadores pode ser uma opção valiosa na prevenção da cardiotoxicidade por antraciclínas em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico. No entanto, é importante que a terapia seja monitorada de forma mais intensa e que o paciente seja avaliado regularmente para detectar quaisquer efeitos colaterais ou interações medicamentosas. A prevenção da cardiotoxicidade por antraciclínas pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes em tratamento oncológico e deve ser considerada como parte integrante da terapia global de cada indivíduo.

Referências

1. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(2):517-22. Doi: 10.1016/s0735-1097(00)00748-8
2. Semeraro GC, Lamantia G, Cipolla CM, Cardinale D. How to identify anthracycline-induced cardiotoxicity early and reduce its clinical impact in everyday practice. *Kardiol Pol.* 2021;79(2):114-22. Doi:10.1016/s0735-1097(00)00748-8
3. Vaitiekus D, Muckiene G, Vaitiekienė A, Lopez T, Alonso JJ, Farto M, et al. Impact of arterial hypertension on doxorubicin-based chemotherapy-induced subclinical cardiac damage in breast cancer patients. *Cardiovasc Toxicol.* 2020; 20: 321-327.
4. Gavila J, Seguí MÁ, Calvo L, Lopez T, Alonso JJ, Farto M, et al. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(1):91-104. Doi:10.1007/s12094-016-1508-y
5. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Sharon L, Mulvagh MK. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(9):1287-306. Doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013
6. Mao Z, Shen K, Zhu L, Xu M, Yu F, Yue D, et al. Comparisons of cardiotoxicity and efficacy of anthracycline-based therapies in breast cancer: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncol Res Treat.* 2019; 42(7-8): 405-13. Doi: 10.1159/000500204
7. Liutkauskienė S, Grizas S, Jureniene K, Suiptyte J, Stanickaite A, Juozaityte E, et al. Retrospective analysis of the impact of anthracycline dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of early breast cancer molecular subtypes. *BMC Cancer.* 2018;18(1):453. Doi: 10.1186/s12885-018-4365-y
8. Avila MS, Siqueira SRR, Waldeck L, Ayub-Ferreira SM, Takx R, Bittencourt MS, et al. Renin-angiotensin System Antagonists and Beta-blockers in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity: a Systematic Review and Meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2023; 120(5):e20220298. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220298>
9. Lewinter C, Nielsen TH, Edfors LR, Linde C, Bland JM, LeWinter et al. A systematic review and meta-analysis of beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors for preventing left ventricular dysfunction due to anthracyclines or trastuzumab in patients with breast cancer. *Eur Heart J* 2022;43(27):2562-9. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab843
10. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(1):81-9. Doi: 10.1002/ejhf-196

