

HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM HECI

Residência Multiprofissional em Farmácia Eixo Atenção ao Câncer

BRENDA LANA PAGUNG

**CARDIOTOXICIDADE CAUSADA POR ANTRACICLINAS:
PREVENÇÃO E MANEJO**

CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM

JANEIRO/2024

CARDIOTOXICIDADE CAUSADA POR ANTRACICLINAS: PREVENÇÃO E MANEJO

CARDIOTOXICITY CAUSED BY ANTHRACYCLINES: PREVENTION AND MANAGEMENT

PAGUNG, Brenda Lana¹
RIBEIRO, Gustavo Zigoni de Oliveira²
SIMÕES, Ana Carolina Ambrosio³

RESUMO

Utilizadas na terapêutica oncológica, as antraciclina são comumente associadas a efeitos cardiotoxícos graves, tornando o seu uso clínico restrito. O presente estudo tem como objetivo aprimorar o conhecimento sobre cardiotoxicidade causada por antraciclina, a partir dos estudos científicos já existentes. Trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva, realizada nas bases de dados National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), em livros que abordam a temática deste estudo, em manuais do Ministério da Saúde do Brasil e na Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia. O diagnóstico precoce e a utilização de agentes cardioprotetores são fundamentais para reduzir as taxas de mortalidade. É de suma importância uma parceria entre a cardiologia e a oncologia, com o objetivo de reduzir a taxa de mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Câncer; Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Antraciclina.

ABSTRACT

Used in oncology therapy, anthracyclines are commonly associated with serious cardiotoxic effects, making their clinical use restricted. The present study aims to improve knowledge about cardiotoxicity caused by anthracyclines, based on existing scientific studies. This is a descriptive bibliographic review, carried out in the National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) databases and in books that address the theme of this study, in manuals from the Brazilian Ministry of Health and in the Brazilian Cardio-Oncology Guideline. Early diagnosis and the use of cardioprotective agents are essential to reduce mortality rates. A partnership between cardiology and oncology is extremely important, with the aim of reducing the mortality rate and improving the quality of life of cancer patients.

Keywords: Cancer; Cardiotoxicity; Chemotherapy; Anthracyclines.

¹ Residente do Programa de Residência em Atenção ao Câncer do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – ES, b.lanapagung@gmail.com

² Orientador. Enf. Ms. em Administração de Empresas, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, Gustavo.zigoni@gmail.com

³ Co-orientadora: Farm. Esp. Oncologia, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, acasimoes@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Denomina-se câncer um conjunto composto por mais de 100 doenças que têm como característica em comum o crescimento rápido e desordenado de células. Representando aproximadamente 10 milhões de mortes no ano de 2020, as neoplasias malignas são vistas como um dos principais fatores de mortalidade em todo o mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021; ALMEIDA, 2018).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que no Brasil, entre os anos de 2023 a 2025, ocorra aproximadamente 704 novos mil casos de câncer, com exceção dos casos de câncer de pele não melanoma, que correspondem a aproximadamente 221 mil novos casos (INCA, 2023).

Há atualmente diversas modalidades de tratamento do câncer e avanços científicos têm colaborado positivamente para a pesquisa de novos recursos terapêuticos. Dentre as principais modalidades, a cirurgia permanece sendo uma das principais alternativas de tratamento. Além da cirurgia, há também a radioterapia, a terapia hormonal, a imunoterapia e a quimioterapia antineoplásica, sendo que a última consiste na aplicação de substâncias químicas de forma isolada ou combinada, com o intuito de tratar tumores malignos (ALMEIDA, 2018).

De acordo com suas finalidades, a quimioterapia pode ser classificada em: curativa, quando o tratamento é proposto com o intuito de controle total do tumor. Adjuvante, quando utilizada após determinado procedimento cirúrgico com o objetivo de aumentar a chance de cura. Por outro lado, a neoadjuvante é indicada antes do procedimento cirúrgico com a finalidade de se obter a redução do tumor, e por fim, a paliativa, onde o objetivo não é a cura, mas a atenuação das consequências da doença (BONASSA *et al.*, 2022).

A maioria dos agentes antineoplásicos, por não apresentarem especificidade, afetam células normais e causam toxicidade a células de rápida multiplicação. Dentre as principais toxicidades, podemos destacar: neurotoxicidade, toxicidade gastrointestinal, toxicidade hematológica, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade, entre outras (ARAÚJO *et al.*, 2020).

A cardiotoxicidade pode se apresentar de forma aguda, subaguda ou crônica e as manifestações clínicas mais comuns são: insuficiência cardíaca, disfunção

ventricular esquerda assintomática, arritmias ventriculares e supraventriculares, pericardite, miocardite, entre outras (ALMEIDA, 2018).

Alguns fatores estão relacionados ao aumento da incidência de cardiotoxicidade em pacientes recebendo terapia antineoplásica com antraciclinas, entre eles estão: dose cumulativa, esquema de aplicação, tempo de infusão, idade do paciente, doenças cardíacas preexistentes e sensibilidade individual (BONASSA *et al.*, 2022).

Para o diagnóstico de cardiotoxicidade são utilizados o ecocardiograma, a ressonância magnética cardíaca (RMC) e em situações especiais a ventriculografia radioisotópica, devido a necessidade de radiação e baseadas nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), as definições de cardiotoxicidade segundo o Instituto Nacional de Saúde (NIH) são descritas em: Grau I, onde ocorre a redução assintomática da FEVE entre 10 e 20%; Grau II, onde há a redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal e; Grau III, caracterizada por insuficiência cardíaca sintomática (ALMEIDA, 2018; BONASSA *et al.*, 2022).

As antraciclinas como a doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina integram um grupo de antineoplásicos altamente eficazes no tratamento de diversas neoplasias, sólidas e hematológicas, como sarcomas, linfomas, leucemias e câncer de mama, possibilitando o aumento da taxa de sobrevida dos pacientes. Entretanto, descritas pela primeira vez em 1967, as antraciclinas são comumente associadas à toxicidade cardíaca em pacientes recebendo quimioterapia, tornando o seu uso clínico restringido (HAJJAR *et al.*, 2020; PINTO *et al.*, 2017).

Sendo assim, a identificação precoce do surgimento de alterações cardiovasculares em pacientes utilizando fármacos considerados cardiotoxícos durante o tratamento oncológico poderia impactar de forma positiva o tratamento do câncer, seja na adoção de medidas preventivas ou até mesmo na substituição ou interrupção do protocolo com o intuito de minimizar eventos cardiovasculares ocasionados por determinados agentes antineoplásicos, visto que o índice de mortalidade pode chegar a cerca de 60% no tratamento de manifestações tardias (BONASSA *et al.*, 2022; SOUZA *et al.*, 2018).

Visando a prevenção primária e o manejo de manifestações cardiovasculares induzidas por antraciclinas, inúmeras estratégias têm sido propostas, como por exemplo a prática de exercício físico, controle de fatores de risco e adoção de estratégias farmacológicas como a utilização de beta-bloqueadores, inibidores da

enzima conversora de angiotensina (ECA), estatinas e agentes cardioprotetores como o dexrazoxane (AVILA *et al.*, 2023).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo geral reunir informações relevantes que visam caracterizar a cardiotoxicidade causada por antraciclina, bem como discutir as principais estratégias de prevenção e manejo utilizadas atualmente na terapêutica oncológica.

METODOLOGIA CIENTÍFICA

Trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva com o objetivo de aprimorar o conhecimento sobre cardiotoxicidade causada por antraciclina: prevenção e manejo, a partir dos estudos científicos já existentes.

A pesquisa dos artigos foi realizada no período de junho de 2023 a novembro de 2023, nas bases de dados National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), além da busca direta em plataformas como o Google Acadêmico. O estudo foi realizado utilizando os descritores em ciências da saúde como: câncer, cardiotoxicidade, quimioterapia e antraciclina.

Dados informativos também foram pesquisados em livros que abordam a temática deste estudo, em manuais do Ministério da Saúde do Brasil e na Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia.

Dessa forma, adotou-se como critério de inclusão artigos completos e capítulos de livros nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos 10 anos, a leitura do título, do resumo e do artigo na íntegra, considerando como proveito para a análise apenas os que abordassem a temática e como critérios de exclusão, artigos repetidos e documentos que não se enquadravam nos objetivos da revisão.

Foram selecionadas 54 publicações nas quais 16 não se mostravam relacionadas ao tema, 11 foram excluídas por apresentarem duplicidade e 12 não continham dados suficientes descritos. Sendo assim, restaram 15 artigos que foram lidos na íntegra e se adequaram aos critérios de inclusão previstos para a composição deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças cardiovasculares são consideradas, atualmente, a principal causa de mortalidade na população geral, seguida pelas neoplasias e são cada vez mais frequentes em pacientes com câncer. Com os avanços no tratamento oncológico, os pacientes diagnosticados com câncer, possuem maior taxa de sobrevida livre de doença, e conseqüentemente uma maior expectativa de vida, o que resulta em contrapartida, em um maior tempo de exposição a diversos fatores de risco para doenças cardiovasculares (MORETTI *apud* BORGES *et al.*, 2018).

Dessa forma, o tratamento oncológico utilizando medicamentos pertencentes à classe das antraciclinas é frequentemente correlacionado à manifestação de cardiotoxicidade. Entre as associações cardiovasculares associadas, destaca-se a insuficiência cardíaca como a mais prevalente, juntamente com a presença de hipertensão arterial sistêmica, arritmias, eventos tromboembólicos, isquemias miocárdicas e pericardiopatias (FERNANDES *et al.*, 2019). No Quadro 1.1 estão listados os principais tipos de apresentação da cardiotoxicidade.

Quadro 1.1 Apresentações clínicas de cardiotoxicidade

Disfunção miocárdica e Insuficiência cardíaca
Insuficiência coronária
Doenças valvares
Arritmias
Hipertensão arterial
Doenças tromboembólicas
Doença vascular periférica e Acidente vascular encefálico
Hipertensão pulmonar
Doenças do pericárdio

Fonte: Adaptado de Manual de Condutas de Cardio-oncologia, 2018.

A avaliação de pacientes recebendo terapia com agentes antineoplásicos, a análise dos riscos associados ao uso desses medicamentos em indivíduos ou grupos de pacientes com câncer, a prevenção ou mitigação de danos cardíacos, o acompanhamento da função cardíaca durante e após o tratamento e o tratamento da cardiotoxicidade ligada à quimioterapia têm contribuído para o desenvolvimento de uma extensa esfera de conhecimento científico denominada “cardio-oncologia” (ADÃO *et al.*, 2013).

Atualmente, as definições de cardiomiopatia induzida por antineoplásicos são amplamente discutidas e a teoria mais aceita é baseada nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e estabelece como critérios para diagnóstico, segundo a Sociedade europeia de cardiologia, a presença simultânea de duas condições, sendo elas: redução da FEVE de no mínimo 10 pontos em relação ao basal e o valor absoluto da FEVE menor que 50% (SILVA *et al.*, 2018).

Acerca da temporalidade, ALMEIDA, 2018 e SILVA *et al.*, 2018, concordam que a cardiotoxicidade pode ser classificada em aguda, subaguda ou crônica. As cardiotoxicidades aguda e subaguda ocorrem normalmente no início do tratamento, podendo se estender até 14 dias após o término do tratamento oncológico e caracteriza-se por arritmias ventriculares e supraventriculares, alterações súbitas na repolarização ventricular e no intervalo Q-T, pericardite e miocardite. Por outro lado, a cardiotoxicidade crônica pode ser classificada de acordo com o início dos sintomas clínicos em dois subtipos, ocorrendo o primeiro dentro do período de 1 ano após o término do tratamento quimioterápico e o segundo, após 1 ano do término da quimioterapia.

Pode-se também classificar a cardiotoxicidade de acordo com o mecanismo de lesão envolvido. Apesar de controversa, tal classificação segmenta o dano cardíaco em dois tipos, sendo o tipo I considerado irreversível, devido ao mecanismo de morte dos miócitos, e consequente dano permanente ao tecido cardíaco. Em contrapartida, as cardiotoxicidades do tipo II, são caracterizadas por danos funcionais reversíveis, sem dano estrutural relacionado (SILVA *et al.*, 2018).

As antraciclina são agentes antineoplásicos amplamente utilizados no tratamento de diversas neoplasias malignas desde a década de 1960 e podem ser produzidas de forma natural pelo fungo *Streptomyces*, ou de forma sintética, como a epirrubicina e a idarrubicina. Entretanto, sua utilização está frequentemente associada a cardiotoxicidade aguda e tardia (RAMIRES *et al.*, 2014; FASSIO; CASTILLO, 2017).

De acordo com HAJJAR *et al.*, 2020, na literatura, a primeira descrição realizada acerca de cardiotoxicidade causada por antraciclina ocorreu em 1967. Posteriormente, em 1971, observou-se que tal cardiotoxicidade seria dose dependente e o dano cardíaco gerado seria possivelmente irreversível.

Há um consenso entre os estudos de Hajjar *et al.*, 2020 e Silva *et al.*, 2018, indicando que a incidência e a gravidade do dano causado pela cardiotoxicidade estão diretamente relacionadas a diversos fatores de risco. Estes incluem o quimioterápico utilizado na terapêutica oncológica, a dose cumulativa empregada, existência de outras comorbidades e utilização de outros tratamentos, como a radioterapia. No Quadro 1.2 estão listados os principais fatores de risco de cardiotoxicidade com antraciclina.

Quadro 1.2 Fatores de risco de cardiotoxicidade com antraciclina

Fatores de risco de cardiotoxicidade com antraciclina	
Doses cumulativas excedentes	Doses máximas recomendadas (mg/m ²) [*]
	Doxorrubicina 400-550
	Daunorrubicina 550-800
	Epirrubicina 900-1000
	Idarrubicina 150-225
	Mitoxantrona 100-140
Doenças CV pré-existent	Diabetes
	Doença vascular periférica
	Doença arterial coronária
	Hipertensão arterial
Predisposição genética: sexo feminino, raça negra	
Terapêutica com irradiação mediastínica prévia ou concomitante	
Administração intravenosa em bólus	
Combinação com outros agentes, tais como: ciclofosfamida, trastuzumab e paclitaxel	
Período de tempo decorrido desde a conclusão da quimioterapia	
Distúrbios eletrolíticos: hipocalcemia e hipomagnesemia	
Hemocromatose (mutação C282Y)	
Hipertermia	
Hepatopatia	

^{*} Doentes com mais de 65 anos ou crianças que podem desenvolver cardiotoxicidade com doses cumulativas inferiores.

Fonte: CRUZ *et al.*, 2016.

Um estudo multicêntrico Delphi, englobando a participação de 100 oncologistas, ressaltou que a dose cumulativa de antraciclina, quando utilizada em combinação com outras substâncias, emerge como um fator de risco significativo e preditor importante para a ocorrência de cardiotoxicidade. Este fenômeno pode aumentar a suscetibilidade cardiovascular, estabelecendo uma correlação direta com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (GAVILA *et al.*, 2016).

As antraciclina conferem efeitos terapêuticos por meio de múltiplos mecanismos, englobando a inibição da síntese de DNA, a alquilação e reticulação do DNA, bem como a interferência na atividade da helicase e na separação das cadeias de DNA. Em contrapartida, o mecanismo de lesão celular dos miócitos sugere a

formação de radicais livres e promoção de estresse oxidativo, com consequente formação de tecido fibroso (HAJJAR *et al.*, 2018; RAHIMI, *et al.*, 2023).

O diagnóstico de cardiotoxicidade em pacientes com câncer submetidos à terapia antineoplásica com antraciclinas, pode ser realizado através da confirmação de alteração cardiovascular durante ou após o término do tratamento seja de natureza clínica, ou através da monitorização de biomarcadores, ou ainda através de exames de imagem, tendo sido eliminadas outras etiologias (HAJJAR *et al.*, 2020).

A Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia, 2020 traz a ressonância magnética cardíaca (RMC) como o método padrão-ouro para avaliar a função cardíaca, devido a sua capacidade de avaliar estrutura e caracterização tecidual, e consequentemente avaliar de forma precoce a disfunção cardíaca, porém o seu uso é limitado devido ao alto custo e disponibilidade restrita.

Em contrapartida, o Manual de condutas em Cardio-oncologia, 2018 define como o método considerado padrão-ouro para o diagnóstico de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, a biópsia endomiocárdica, que consiste na obtenção de amostras do tecido cardíaco. Todavia, devido ao fato de ser um método considerado invasivo e com chances de complicações graves, não é recomendado na rotina para fim diagnóstico.

A ventriculografia radioisotópica pode ser considerada um método para avaliação de cardiotoxicidade, porém Hajjar *et al.*, 2020 atesta que sua indicação deverá ser realizada apenas quando outras metodologias não estão disponíveis, devido a necessidade de radiação e ao seu custo elevado, quando comparado ao ecocardiograma.

Sendo assim, o ecocardiograma é considerado o método de escolha atualmente para detectar disfunção ventricular no paciente oncológico, devido ao seu baixo custo, acesso facilitado, característica de não ser invasivo e pela possibilidade de avaliar também outras funções. O strain longitudinal global (SLG) é uma ferramenta capaz de prever com alta sensibilidade a capacidade funcional e posterior redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo assim considerada um marcador precoce e eficaz de insuficiência cardíaca (HAJJAR *et al.*, 2020).

A utilização de biomarcadores cardíacos de rotina durante o tratamento antineoplásico com antraciclinas estão em avaliação na prática oncológica. Estudos recentes mostraram que a utilização de novas técnicas com o objetivo de detectar lesões cardíacas subclínicas estão ganhando destaque na prática clínica, como é o

caso das medidas de *strain* (deformação miocárdica) e *strain rate* (velocidade em que ocorre a deformação) pelos métodos bidimensionais ou tridimensionais (RAMIRES *et al.*, 2014).

O Ecocardiograma Tridimensional (3D), por sua vez, tem ganhado crescente preferência para monitorar, bem como detectar disfunções ventriculares em pacientes oncológicos, todavia, devido ao seu custo elevado, necessidade de perícia do operador quanto ao método e por depender de imagens com alto padrão de qualidade, sua utilização torna-se limitada (CRUZ *et al.*, 2018).

Recomenda-se que a avaliação da FEVE seja realizada em pacientes diagnosticados com câncer, tanto antes quanto durante o tratamento oncológico, a fim de excluir cardiopatia existente e servir como comparação para exames subsequentes. Entretanto, não sendo possível realizar a avaliação em todos os pacientes, o recomendado é realizar o exame em pacientes com fatores de risco tradicionais e em pacientes que serão submetidos a doses elevadas de antraciclinas (HAJJAR *et al.*, 2020; CRUZ *et al.*, 2018).

A proteção da função cardíaca representa uma constante preocupação para a indústria farmacêutica, as entidades reguladoras, e os médicos que lidam, na prática clínica, com as possíveis reações indesejadas a diversos agentes terapêuticos. Sendo assim, para reduzir a incidência de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, especialmente as antraciclinas, algumas estratégias têm sido adotadas, incluindo-se medidas não farmacológicas e farmacológicas, como a síntese de análogos de compostos naturais, a elaboração de formulações específicas e o uso clínico de agentes considerados cardioprotetores (ADÃO *et al.*, 2013).

Dentre as medidas não farmacológicas, CRUZ *et al.*, 2016 e Hajjar *et al.*, 2020 recomendam que a adoção de um estilo de vida saudável, realização de uma dieta equilibrada, prática regular de exercícios físicos, e o controle da pressão arterial, bem como o tratamento de diabetes e dislipidemia são fundamentais para a redução de cardiotoxicidade e, conseqüentemente a manutenção da eficácia terapêutica do tratamento proposto.

Dentre as medidas farmacológicas, a utilização de derivados lipossomais mostrou-se eficaz na redução de efeitos adversos causados por antraciclinas, uma vez que diminuiu de forma significativa a toxicidade em tecidos saudáveis e obteve maior concentração no tumor (RAMIRES *et al.*, 2014). No estudo apresentado por CRUZ *et al.*, 2016 acrescenta-se que, apesar de não haver diferenças significativas

da taxa de sobrevida global, bem como na taxa de resposta tumoral e no tempo livre de doença em pacientes utilizando doxorubicina em comparação a pacientes utilizando doxorubicina lipossomal, o grupo utilizando a formulação lipossomal apresentou menor incidência de náuseas, neutropenia e diarreia.

A epirubicina, análogo estrutural da doxorubicina, tem sido empregada no tratamento oncológico e tem como vantagem um menor potencial cardiotoxico, quando comparada à doxorubicina. Todavia, tem como desvantagem uma menor eficácia, o que na prática requer o emprego de doses mais elevadas do quimioterápico (RAMIRES *et al.*, 2014).

Na atualidade, levando-se em consideração o estresse oxidativo induzido por antraciclina na cardiotoxicidade, bem como o papel patogênico das espécies reativas de oxigênio, uma variedade de drogas e compostos naturais têm sido analisadas a fim de serem utilizadas para melhorar as defesas antioxidantes dos cardiomiócitos e conseqüentemente, reduzir os efeitos cardiotoxicos causados pelas antraciclina (ADAO *et al.*, 2013).

Embora os antioxidantes tenham a capacidade teórica de neutralizar a formação de radicais livres, e assim, reduzir ou prevenir cardiotoxicidade, ensaios clínicos com N-acetilcisteína, coenzima Q, L-carnitina, feniletilamina, amifostina e combinação de vitamina E, vitamina C e N-acetilcisteína não foram capazes de comprovar o efeito cardioprotetor (CRUZ *et al.*, 2016).

Apesar de os efeitos dos antineoplásicos e da incidência de cardiotoxicidade induzida por antraciclina estarem bem documentados, faltam ainda estudos específicos que visem o tratamento dos pacientes acometidos por tal patologia. Sendo assim, atualmente os pacientes são tratados de acordo com as diretrizes vigentes de insuficiência cardíaca e a base da terapêutica utilizada tem sido a mesma empregada em outras formas de agressão miocárdica, ou seja, a utilização de enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores, antagonista de espirolactona, diuréticos e dexrazoxane (RAMIRES *et al.*, 2014).

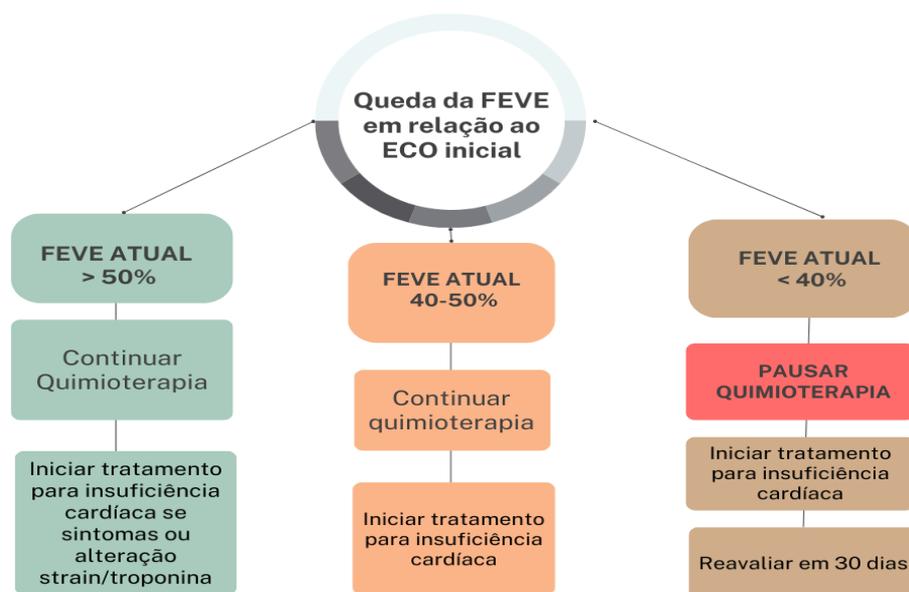
O dexrazoxane, portanto, é considerado atualmente, a única droga aprovada pelo Federal Drug Administration (FDA) como agente cardioprotetor para a cardiotoxicidade induzida por antraciclina e difere-se de outros antioxidantes, devido ao seu potencial de prevenir a formação de radicais livres de oxigênio através da quelatação de ferro livre, bem como do ferro ligado ao complexo das antraciclina (RAMIRES *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2018).

Uma meta-análise demonstrou que a coadministração de dexrazoxane em conjunto com doxorubicina ou epirrubicina resultou em uma significativa redução nas taxas de cardiotoxicidade clínica e subclínica em comparação com a administração isolada de doxorubicina ou epirrubicina (SMITH *apud* MCGOWAN *et al.*, 2017).

Entretanto, devido a sua utilização ser associada a um eventual comprometimento da eficácia da terapêutica oncológica e a um provável aumento de neoplasias secundárias, seu uso é restrito a pacientes adultos, com câncer de mama metastático, que já receberam previamente uma dose mínima de 300 mg/m² de doxorubicina e que se beneficiariam da continuidade do tratamento quimioterápico com antraciclina (ADÃO *et al.*, 2013; RAMIRES *et al.*, 2014).

Sendo assim, de acordo com a Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia, 2020, durante a avaliação do tratamento proposto com antraciclina, os fatores de risco para cardiotoxicidade devem ser reconhecidos e avaliados e as medidas específicas no decorrer do tratamento deverão ser aplicadas de acordo com as alterações detectadas através dos exames diagnósticos. A figura 1 demonstra os algoritmos de manejo da disfunção ventricular induzida por antraciclina.

Figura 1 - Algoritmo de manejo da insuficiência cardíaca e disfunção ventricular por antraciclina.



Fonte: Adaptado de Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia, 2020.

Apesar de haver diretrizes disponíveis para a vigilância dos efeitos cardiotoxícos, ainda não se tem conhecimento suficiente sobre o período adequado para o acompanhamento médico, após o término do tratamento. Dessa forma, torna-se cada vez mais crucial a monitorização cardiovascular de indivíduos com câncer, visando identificar de forma precoce os potenciais efeitos cardiotoxícos decorrentes da terapia antineoplásica (ADÃO *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

Com base nas buscas realizadas, é possível concluir que a cardiotoxicidade induzida por antraciclinas deve ser encarada como um problema grave. Isso ocorre devido à elevada taxa de mortalidade em manifestações tardias, o que tem um impacto direto na qualidade de vida dos pacientes, assim como no tratamento proposto.

Sendo assim, visando o diagnóstico precoce, não há ainda um consenso entre os autores sobre o método ideal para o diagnóstico de cardiotoxicidade causada por antraciclinas, porém devido ao seu baixo custo, facilidade de acesso e possibilidade a avaliação de outras funções cardíacas, o ecocardiograma é considerado o método mais utilizado atualmente.

Apesar de medidas cardioprotetoras serem adotadas na prática clínica, a partir dessa pesquisa, propõe-se que estudos mais rigorosos na área sejam realizados a fim de compreender os mecanismos moleculares, genéticos e celulares responsáveis pela cardiotoxicidade, que até então não são completamente conhecidos e conseqüentemente, os efeitos e benefícios a longo prazo das estratégias farmacológicas adotadas no contexto atual para auxiliar na abordagem terapêutica de forma eficaz e específica.

Portanto, é crucial também a colaboração entre cardiologistas e oncologistas com o propósito de monitorar os riscos associados à terapia antineoplásica com antraciclinas, bem como a função cardíaca durante e após o tratamento, prevenindo e/ou tratando possíveis danos cardíacos relacionados, aprimorando assim a qualidade de vida do paciente oncológico, tornando o tratamento eficaz e seguro.

REFERÊNCIAS

- ADÃO, R. *et al.* **Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção.** Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 32, p 395-409, 2013.
- ALMEIDA, J. **Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade.** 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.
- ARAÚJO, D. *et al.* **Análise de toxicidade hematológica e bioquímica da quimioterapia em mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 56, 2020.
- AVILA, M. *et al.* **Antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina e Betabloqueadores na Prevenção da Cardiotoxicidade por Antraciclina: Revisão Sistemática e Metanálise.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 120, 2023.
- BONASSA, E. *et al.* **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos.** 5. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2022.
- BORGES, M *et al.* **Avaliação dos Registros de Enfermagem Acerca das Manifestações Clínicas de Cardiotoxicidade.** Revista Enfermagem Atual, v. 18, 2018.
- CRUZ, M. *et al.* **Cardiotoxicidade na terapêutica com antraciclina: estratégias de prevenção.** Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 35, p 359-371, 2016.
- FASSIO, R; CASTILLO, J. **Aplicação da Ecocardiografia na Detecção Precoce de Cardiotoxicidade por Quimioterapia.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 30, p .8-12, 2017.
- FERNANDES, R *et al.* **Avaliação econômica do uso de dexrazoxano na profilaxia de cardiotoxicidade em crianças em tratamento quimioterápico com antraciclina.** Cadernos de Saúde Pública, v. 35, 2019.
- GAVILA, J *et al.* **Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study.** Clinical And Translational Oncology, v.19, p 91-104, 2016.
- HAJJAR, L. *et al.* **Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 115, n. 5, p. 1006-1043, nov. 2020. Sociedade Brasileira de Cardiologia.

HAJJAR, L. *et al.* **Manual de condutas em Cardio-oncologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. 291 p.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em 19 de agosto de 2023.

MCGOWAN, J. **Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity**. Cardiovasc Drugs Ther, 2017.

Organização Mundial da Saúde (org.). **Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action. 2021**. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>. Acesso em 18 de agosto de 2023.

PINTO, C. *et al.* **Quimioterapia e Cardiotoxicidade**. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, v 27, p. 266-273, 2017.

RAHIMI, P. *et al.* **Efficacy of Dexrazoxane in Cardiac Protection in Pediatric Patients Treated With Anthracyclines**. Cureus, v. 15, 2023.

RAMIRES, J. *et al.* **Cardio-Oncologia: temas comuns entre a cardiologia e a oncologia**. São Paulo: Atheneu, 2014.

SOUZA, C. *et al.* **Uso da rigidez arterial para monitoramento precoce de eventos adversos cardiovasculares por antracíclicos em pacientes com câncer de mama: um estudo piloto**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 111, p. 721-728, 2018.