

CARDIOTOXICIDADE DE QUIMIOTERÁPICOS *CHEMOTHERAPEUTIC OF CARDIOTOXICITY*

SPINELLI, Amanda Letícia Souza¹; FERREIRA, Arianne Inglett Rodrigues¹; MENESES, Eli Cristiano²;

¹Graduandas do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco;

²Professor do Curso de Farmácia - Universidade São Francisco.

arianneinglett@gmail.com

RESUMO. Nas últimas décadas as doenças cardiovasculares em pacientes oncológicos têm sido um evento cada vez mais frequente, devido ao avanço de distintos esquemas terapêuticos para os variados tipos de câncer que resultam tanto na cura subsequente da doença e/ou aumento da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Estudos de diversos antineoplásicos mostraram que podem induzir efeitos cardio-tóxico causando uma progressiva falha dependente da dose, podendo levar a morte cardíaca. As causas estão relacionadas a fatores externos (ambiente), hereditários (fatores genéticos) e outros fatores relacionados ao estilo de vida do paciente. A I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, define cardiotoxicidade de acordo com as medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Nos pacientes em tratamentos quimioterápicos, há sempre uma preocupação quanto às complicações, principalmente cardiovasculares. Dentre as classes dos antineoplásicos, foi possível observar que o grupo das Antraciclinas tem um maior potencial de risco cardiológico, sendo necessário um tratamento e monitorização durante todo seu ciclo, pois o risco é dose dependente. Foi realizado um estudo com revisão bibliográfica, com objetivo de apresentar os mecanismos de ação e efeitos adversos, principalmente cardíacos de diferentes fármacos usados frequentemente em oncologia.

Palavras-chave: cardiotoxicidade, quimioterápicos, neoplasias, oncologia.

ABSTRACT. In the last decades, cardiovascular diseases in cancer patients have been an increasingly frequent event, due to the advance of different therapeutic schemes for the various types of cancer that result in both the subsequent cure of the disease and / or increased survival and quality of life of patients. Studies of several antineoplastic agents have shown that they can induce cardiotoxic effects causing a progressive dose-dependent failure, which can lead to cardiac death. The causes are related to external factors (environment), hereditary (genetic factors) and other factors related to the patient's lifestyle. The I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology of the Brazilian Society of Cardiology defines cardiotoxicity according to the measurements of the left ventricular ejection fraction (LVEF). In patients undergoing chemotherapy treatments, there is always a concern about complications, especially cardiovascular. Among the classes of antineoplastic agents, it was possible to observe that the group of Anthracyclines has a greater potential for cardiac risk, requiring treatment and monitoring throughout its cycle, as the risk is dose dependent. A study was carried out with a bibliographic review, aiming to present the mechanisms of action and adverse effects, mainly cardiac of different drugs frequently used in oncology.

Keywords: cardiotoxicity, chemotherapy, neoplasms, oncology.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, as doenças cardiovasculares em pacientes oncológicos têm sido um evento cada vez mais frequente, devido ao avanço de distintos esquemas terapêuticos para os variados tipos de câncer que resultam tanto na cura subsequente da doença e/ou aumento da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. (EWER, 2015). Estudos de diversos antineoplásicos mostraram que podem induzir efeitos cardio-tóxico causando uma progressiva falha dependente da dose, podendo levar a morte cardíaca. (LEFRACK et al., 1973).

Dados mostram que cerca de 12% dos óbitos no Brasil, aproximadamente 6 milhões de pessoas, são causadas por neoplasias, sendo a terceira maior causa de óbitos no mundo (SANTOS, 2018).

As causas estão relacionadas a fatores externos (ambiente), hereditários (fatores genéticos) e outros fatores relacionados ao estilo de vida do paciente, como tabagismo e agentes medicinais usados erroneamente. Os tratamentos envolvidos na maioria das neoplasias podem incluir, radioterapias, cirurgias, imunoterapia e quimioterapia sendo o mesmo a principal causa da cardiotoxicidade (FERNANDES et al., 2019; TEODÓSIO et al., 2009).

Além da cardiotoxicidade os agentes antineoplásicos podem gerar diversos efeitos colaterais como, por exemplo, toxicidade à medula óssea, ocasionando queda do número de leucócitos, gerando assim susceptibilidade às infecções, comprometendo a cicatrização, perda de pelos e cabelos (alopecia), dano ao epitélio gastrointestinal (mucosite), náuseas e vômitos, nefrotoxicidade, levando a morte celular e aumentando a presença de ácido úrico pelo alto catabolismo de purinas, esterilidade e teratogenicidade (RITTER, 2020).

Hong et al. (2010), classifica os efeitos colaterais dos antineoplásicos em cinco categorias, sendo eles, efeitos citotóxicos diretos da quimioterapia e disfunção sistólica cardíaca associada, isquemia cardíaca, arritmias, pericardite e anormalidades de repolarização induzidas pela quimioterapia.

A I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2011), define cardiotoxicidade de acordo as medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sendo classificadas em três graus distintos (Grau I, Grau II e Grau III). Se enquadrando no Grau I, pacientes que apresentam FEVE reduzida entre 10% e 20% de forma assintomática, Grau II os que apresentam FEVE reduzida menor que 20% ou abaixo do normal e Grau III pacientes que apresentam insuficiência cardíaca acompanhada com sintomas.

Além disso, a cardiotoxicidade dispõe de classificações clínicas de acordo com os sintomas do paciente, sendo elas aguda, subaguda e crônica (Instituto Nacional de Saúde, em I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia, 2011). A forma aguda, corresponde a uma pequena faixa de casos, sendo considerados raros e têm como característica principal, a presença de arritmias supraventriculares, subsequente a administração da droga antitumoral, se diferenciando da subaguda por ser reversível, ou seja, o paciente pode ter uma retomada significativa. A forma subaguda, caracterizada pela disfunção ventricular causada por agentes antineoplásicos, ocorre durante o tratamento do paciente, sendo sua forma irreversível, causando danos futuros ao paciente. A forma crônica ou tardia corresponde a maior taxa de incidência de casos de cardiotoxicidade, normalmente reconhecidas como irreversíveis (MEDEIROS et al., 2018).

As manifestações clínicas podem ter início no primeiro ano de uso da droga, outros sintomas podem ocorrer anos depois do uso da mesma. No entanto, algumas formas podem ocorrer reversivelmente, não tendo estudos relevantes para diferenciar fase progressiva ou de início. Alguns exames são realizados, como por exemplo, ecocardiogramas e biomarcadores

não podendo garantir a estabilidade. Todos os pacientes que fazem uso de drogas antitumoral devem fazer monitoramento progressivo. Aqueles que tenham sintomas mais graves, necessitam de tratamentos específicos e cuidados especiais, pois os danos podem ser severos, para pacientes que tenham baixo risco de doenças cardiovasculares, fazer monitoramentos ao fim de cada ciclo, para que tenham uma segurança (PINTO et al., 2017).

O câncer constitui-se pelo crescimento desordenado de células anormais, que em vez de sofrer apoptose, continuam a divisão celular anormal, tendo a capacidade de perpetuar por vários tecidos e/ou órgãos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011). Os agentes antineoplásicos agem sobre diferentes fases do ciclo celular, porém não tem efeito sobre os inibidores de invasividade tecidual, agindo principalmente sobre o DNA das células, levando à apoptose, que se define como morte celular programada. No entanto, os quimioterápicos não são capazes de diferenciar células normais das anormais, podendo afetar inclusive as células normais, causando toxicidade, ou seja, danos colaterais. (TEODÓSIO et. al, 2009). Na tabela 1 estão listados a relação dos principais quimioterápicos empregados como tratamento das neoplasias que encontram-se presentes nas manifestações clínicas de cardiotoxicidade.

Tabela 1 – Quimioterápicos empregados com mais frequência no tratamento de neoplasias.

Quimioterápicos	Frequência de uso
Antraciclina. Exemplos: Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina.	++++
Agentes alquilantes. Exemplos: Ciclofosfamida, Ifosfamida.	++++
Anticorpos monoclonais e inibidores de tirosina quinase	Frequência de uso
Trastuzumabe	++
Bevacizumabe	++
Sunitinibe	++

Fonte: FILHO et al. (2011).

Os antineoplásicos são classificados em citotóxicos, hormonais, inibidores de quinases proteicas e anticorpos monoclonais (PINTO et al., 2017). Os fármacos citotóxicos podem ser divididos em agentes alquilantes, antimetabolitos, derivados vegetais e antibióticos antineoplásicos. Os agentes alquilantes formam ligações covalentes com DNA impedindo replicações na fase S, ligações cruzadas entre as fitas de DNA, sendo a maioria bifuncional pois possui dois grupamentos alquilantes, podendo causar ligações entre cruzamento intra filamentosos, ocorre formação de íons carbono (C+) reativos, o C+ reage instantaneamente com o doador de elétrons (amina, hidroxila, sulfidril), ocorrendo uma ligação do C+ nos nitrogênios (N7: guanina; N1 e N3: adenina; N3: citosina.) Seus efeitos tóxicos deprimem a função da medula óssea e causam problemas relacionados à parte gastrointestinal, sendo de uso terapêutico muito utilizado. Os antimetabolitos da classe de citotóxicos são capazes de confundir as células e impregnam-se bloqueando a produção de enzimas necessária, a síntese

de substâncias fundamentais às cadeias de RNA e DNA transmitindo mensagens falsas, as mesmas atuam na fase S do processo, sendo efetivas em terapêuticas de tumores de rápidas divisões (FALCÃO, 2011).

Os antibióticos antitumorais, medicamentos amplamente utilizados com os efeitos diretamente no DNA, porém não devem ser utilizados juntamente com o tratamento radiológico, com grau de toxicidade muito elevado. Essa classe é composta por Antraciclinas, Dactinomicina, Bleomicina e Mitomicina. As Antraciclinas como por exemplo doxorrubicina e daunorrubicina umas das principais drogas desta classe, muito utilizadas em tumores como o câncer de mama, em crianças com leucemias, elas atuam em ligações de alta afinidade pelo DNA por intercalação ocorrendo conseqüentemente um bloqueio da síntese de DNA e RNA, ocorrendo uma ruptura dos filamentos de DNA através de alguns efeitos como por exemplo, a Topoisomerase II, ela tem como um comum efeito colateral a cardiotoxicidade, como também uma depressão na medula óssea. É administrada intravenosa com excreção biliar e renal (FALCÃO, 2011).

Outra classe de fármacos citotóxicos são os agentes Daptomicina, um antibiótico antitumoral, utilizados em combinações, eles ligam-se no DNA de filamentos duplos entre os pares de guaninas e citosinas, ou seja, inibem de forma total a síntese de RNA e DNA dependentes, sendo encontrado na forma farmacêutica injetável, altamente irritantes aos tecidos do corpo humano (MEDEIROS et al., 2018).

Estudos mostram que esses antibióticos são isolados de *Streptomyces*, a mesma bactéria isolada se encontra na classe de antibióticos Dactinomicina, com o mesmo mecanismo de ação. A Bleomicina é produzida por outra espécie as *Streptomyces verticillus*, elas ligam no DNA causando rupturas de filamentos simples e duplos com inibição da biossínteses de DNA, como consequência provoca acúmulo de células em G2, um dos seus principais efeitos adversos, seriam as reações anafiláticas fatais causada pelo fármaco a febre, anorexia e fibrose pulmonar. Entre os antibióticos antitumorais, a classe Mitomicina encontra-se de forma isolada de *Streptomyces caespitosus*, que contém grupo quinona, carbamato e aziridina que vão contribuir para a atividade, nesse processo ocorre uma redução metabólica e produz um agente alquilante que se liga ao DNA por ligações cruzadas, este fármaco sofre metabolismo hepático, sendo tóxico e apesar dessa condição é a melhor escolha para adjuvante de irradiação contra células tumorais em hipóxia, pois estas são superiormente capazes de resistir à radiação que lhe é exposta. Seus principais efeitos colaterais são náusea, vômito, anorexia, toxicidade renal e pneumonite intersticial (RITTER, 2020).

Os antineoplásicos hormonais são de produção exclusiva dos órgãos do corpo humano que são dependentes de hormônios, como por exemplo, mama, próstata, ovário e útero, podendo ocasionar inibição do crescimento tumoral. Esses hormônios podem agir de formas opostas, agindo como antagonistas de hormônios ocorrendo uma inibição da mesma, sendo de grande importância para que não ocorra o reaparecimento de novos tumores. Os glicocorticóides têm como função principal, inibir a proliferação de linfócitos, usados principalmente em linfomas e leucemias, uma das vantagens do uso dessa droga, consiste na diminuição de náuseas e vômitos, a dexametasona e prednisona (pró fármaco corticóide sintético) são fármacos dessa classe medicamentosa, muito utilizado no dia a dia das pessoas como antialérgico e anti-inflamatório, nas neoplasias esses fármacos são combinados com outras classes para obter melhor resultado (MANUAL DE BASES TÉCNICAS DA ONCOLOGIA, 2013).

Os hormônios estrógenos, caracterizado como hormônio natural ou sintético de um grupo químico que funciona de forma parecida com o estradiol, esses hormônios têm função de antagonizar os tumores classificados como andrógeno dependentes da próstata, órgão

masculino do corpo humano. Em outras neoplasias podem ajudar a facilitar mecanismos de ação de outros agentes quimioterápicos. Os antiestrogênicos são usados em tratamento de câncer dependentes do hormônio estrógeno, tendo como efeito adverso sintomas decorrentes da menopausa (declínio hormonal ocasionado pela idade) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011).

Estudos mostram que o uso de quimioterápicos da classe das antraciclina apresenta repetidamente associação à cardiotoxicidade (MANUAL DE BASES TÉCNICAS DA ONCOLOGIA, 2013). Essa classe de quimioterápicos fazem parte em média de 60% dos protocolos de tratamentos de neoplasias (Schlitt et al., 2013).

Nos pacientes em tratamentos quimioterápicos, há sempre uma preocupação quanto às complicações, principalmente cardiovasculares, onde estudos mostram a toxicidade de agentes antineoplásicos no organismo humano. A terapêutica com antineoplásicos, no entanto, têm-se mostrado com efeitos indesejáveis no sistema cardiovascular, dentre eles, a cardiotoxicidade. (TEODÓSIO et al., 2009). O objetivo deste estudo é apresentar e analisar as classes de fármacos comumente relacionados à efeitos adversos, principalmente cardíacos usados frequentemente em oncologia.

METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica. Para seleção das fontes foram utilizados artigos científicos, livros e diretrizes sobre a temática nas bases de dados Scielo (Scientific Electronic Library OnLine), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), PubMed, Google acadêmico e Biblioteca virtual USF connect das últimas décadas. Foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias que abordassem a cardiotoxicidade de quimioterápicos e conseqüentemente a temática em idioma português e inglês, disponíveis online em texto completo, a partir dos seguintes descritores: cardiotoxicidade, quimioterápicos, neoplasias, oncologia. A coleta de dados seguiu a premissa de uma leitura exploratória de todo material selecionado. Em seguida uma leitura seletiva com registro das informações extraídas das fontes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os fármacos utilizados no tratamento de neoplasias, destacam-se a classe das antraciclina, sendo as principais a doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina, mitoxantrona e idarrubicina. Esses fármacos são usados na terapêutica de diversas neoplasias, como por exemplo, tumores de mama e linfomas, leucemias em crianças e sarcomas. A terapêutica deve ser avaliada com frequência por esses fármacos serem dose dependente e causar efeitos cardiotóxicos, trazendo sequelas cardiovasculares, por isso sua dose muitas das vezes é diminuída (MCGOWAN, 2017). Na tabela 2 é apresentado os principais antineoplásicos que apresentam riscos de cardiotoxicidade.

Tabela 2 - Principais agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer e a incidência de cardiotoxicidade (redução da fração de ejeção e/ou insuficiência cardíaca).

Agentes quimioterápicos	Incidência (%) de disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca
Antraciclina (doxorubicina, epirrubicina, idarrubicina)	5% a 35% dos casos (dose acima de 400 mg/m ²)
Agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida)	5% a 25% dos casos
Agentes antimicrotúbulos (docetaxel, paclitaxel)	Agentes antimicrotúbulos (docetaxel, paclitaxel)

Fonte: I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2011).

O mecanismo da toxicidade cardíaca ainda vem sendo estudada, mas alguns estudos apontam que seja multifatorial. As antraciclina apresentam relação na interferência na oxirredução, ou seja, no ciclo redox, resultando em danos no DNA, por efeito da produção de espécies reativas de oxigênio, sendo a topoisomerase II o principal mediador da cardiotoxicidade (MCGOWAN, 2017).

A toxicidade dos antineoplásicos apresentam riscos cardiovasculares negativos a curto e/ou a longo prazo, porém essa evolução ainda não está clara. Alguns estudos mostram que essa evolução pode ocorrer por uma alteração na homeostase, ou seja, ocorre um desequilíbrio no sistema cardiovascular do paciente, que é induzida principalmente pelos fármacos antineoplásicos da classe das antraciclina. Sendo os efeitos adversos alterações metabólicas, hipertensão arterial sistêmica, síndromes coronárias agudas, tromboembolismo arterial e venoso, arritmias, dentre outras doenças associadas ao sistema cardiovascular. Por serem de bom prognóstico, torna-se importante o diagnóstico do paciente com cardiotoxicidade (PINTO et al, 2017).

Estudos mostram que as antraciclina apresentam três principais mecanismos de ação. O primeiro é a alternância intra-DNA interferindo na sua síntese proteica, o segundo mecanismos de ação é a produção de radicais livres de oxigênio, provocando dano ao DNA e o terceiro está relacionado ao dano aos mecanismo de reparo, por meio da inibição da topoisomerase II, enzima envolvida na transcrição e replicação de DNA, por sua vez possui duas isoenzimas, a Top2- α que está presente nas células que apresenta uma rápida replicação e a Top 2- β presentes em células quiescentes, ou seja, células com replicação lenta, como os cardiomiócitos (PINTO et al, 2017).

Para PINTO et al. (2017), a cardiotoxicidade relacionada a antraciclina, pode ser associada a ligação desses fármacos na isoenzima Top 2- β das células cardíacas (cardiomiócitos), provocando apoptose celular ou seja morte celular. Essas drogas causa um potente dano cardíaco, apesar de estudos mostrarem que qualquer dose dessa classe pode acarretar lesões miocárdicas, existe uma margem de segurança sendo dose de risco para disfunção sistólica, dose cumulativa maior que 400 mg/m², para pacientes sem cardiopatia existente e para pacientes que já tenham doenças pré-existentes seria menor que 240 mg/m², isso como referência a droga doxorubicina.

Segundo a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2011), além da apoptose, existem outros fatores para que ocorra a

cardiotoxicidade, que está associada ao uso das antraciclina. Esses efeitos são distintos de seu efeito terapêutico, ou seja, são diferentes e por isso vem sendo atribuídos a outros possíveis efeitos da cardiotoxicidade, além da apoptose a alteração do metabolismo de ferro, desregulação no metabolismo de cálcio e disfunção mitocondrial. Sendo o estímulo principal, ocasionado pelo estresse oxidativo, causado pela produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em fibrose e necrose miocárdica.

No período de tratamento com as antraciclina, deve-se ter uma monitorização de toda parte cardíaca do paciente, sinais e sintomas, por causa do seu efeito tóxico. Como por exemplo, exames de eletrocardiogramas, ecocardiogramas, Holter (aparelho portátil que faz a monitorização do ritmo do coração), se faz necessário em casos de esclarecimentos de etiologia de síncope sendo utilizados durante vinte e quatro horas pelo paciente. Outro exame indicado é o GLS (global longitudinal Strain), método sensível para a insuficiência cardíaca do que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ou seja, o coração do paciente não se contrai adequadamente durante cada batimento cardíaco, conseqüentemente, bombeando menos sangue para fora do coração. Estudos sugerem que o exame Eco - Doppler pode ser um exame de detecção precoce ou seja diagnosticar a cardiotoxicidade através da função diastólica (relaxamento muscular) (CRUZ et al., 2016).

Durante a monitorização, a dosagem sérica de Troponina T tem se mostrado muito eficiente no diagnóstico, por ser preciso no diagnóstico na lesão miocárdica em adultos e crianças. O aumento desses marcadores está diretamente relacionado a doses cumulativas dos fármacos da classe das antraciclina, principalmente, o Doxorubicina. Em ecocardiogramas é possível observar anormalidades estruturais no ventrículo esquerdo. A biópsia miocárdica também é um instrumento para a monitoração e diagnóstico de pacientes com sinais e sintomas da cardiotoxicidade (insuficiência cardíaca e/ou diminuição da fração de ejeção), porém só devem ser realizados caso o paciente esteja apresentando bons resultados no tratamento com as antraciclina, por se tratar de um exame bem delicado e invasivo, podendo assim garantir a segurança do paciente (SÁ et al, 2009). A **Tabela 3**, apresenta alguns fatores de riscos associados aos efeitos cardiotóxicos do uso das antraciclina.

Tabela 3 – Fatores de risco para a cardiotoxicidade associada às antraciclina

Fatores de risco	Risco aumentado no caso de:
Idade	Menor idade (< 15 anos e > 70 anos)
Sexo	Feminino
Modo de administração	Injeção Rápida
Dose cumulativa	Excedendo dose de:
–	Daunorrubicina 550-800 mg/m ²
–	Doxorrubicina 400-550 mg/m ²
–	Epirubicina 900-1.000 mg/m ²
–	Idarrubicina 150-225 mg/m ²
Irradiação Mediastinal	Irradiação Mediastinal precoce ou concomitante
Doenças cardiovasculares prévias	Hipertensão arterial e ou/ doença coronária
Distúrbios eletrolíticos	Hipocalemia, Hipomagnesemia

Fonte: I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2011).

As antraciclina, também conhecidas como antibióticos antitumorais pertencentes à espécie *Streptomyces* são umas das principais escolhas para diversos tratamentos de câncer, e tem se mostrado muito eficaz no seu efeito terapêutico, suas escolhas são mostradas na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Indicação terapêutica das antraciclina

Antraciclina	Indicação Terapêutica
Doxorrubicina	Câncer avançado do estômago Câncer bexiga Câncer mama Câncer ovário Câncer pequenas células do pulmão Câncer tireóide
Doxorrubicina	Doença de Hodgkin Leucemia aguda Linfoma não Hodgkin Neuroblastoma Sarcoma Tumor de Wilms
Daunorrubicina	Leucemia linfoblástica aguda Leucemia mieloide aguda
Idarrubicina	Leucemia linfocítica aguda Leucemia mieloide aguda
Epirrubicina	Câncer avançado do ovário Câncer estômago Câncer mama Câncer pulmão

Fonte: CRUZ et al, 2016.

Além da diminuição de doses dos fármacos da classe das antraciclina para evitar a cardiotoxicidade, outros fatores podem ser realizados para retardar e/ou diminuir os efeitos cardiotóxicos, como por exemplo, atividades físicas de forma que fortaleça os músculos cardíacos, e, uma boa alimentação, pois são fatores que interferem no sistema cardiovascular do paciente (CRUZ et al, 2016). Na **Tabela 5**, apresenta os tratamentos farmacológicos, que também podem ser associados para que ocorra a prevenção da disfunção ventricular esquerda assintomática e insuficiência cardíaca clínica do paciente.

Tabela 5 – Recomendações para o uso de agentes cardioprotetores para a prevenção da miocardiopatia associada a antraciclínas.

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Uso de IECA em pacientes com evidências de lesão miocárdica (elevação de troponina I, ou BNP ou alteração ecocardiográfica) logo após quimioterapia	B
IIa	Uso do carvedilol em pacientes com evidências de lesão miocárdica (elevação de troponina I, ou BNP ou alteração de ecocardiografia) logo após quimioterapia	C
IIa	Uso de dexrazoxane pré-quimioterapia para prevenção de insuficiência cardíaca em pacientes de alto risco de cardiotoxicidade	A
III	Uso de agentes cardioprotetores como N-acetilcisteína, coenzima Q10, combinações de vitaminas E e C e N-acetilcisteína ou L-carnitina	C

Fonte: I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2011).

A classe I é indicada para condições quando já se tem algo conclusivo, ou seja, procedimento seguro e útil. A classe IIa é uma é um procedimento aprovado por grande parte dos profissionais que acompanham o tratamento, à classe III é indicado sua associação quando há evidências de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, quando o tratamento inicial é prejudicial ao paciente. Os níveis de evidências são classificadas como classe A , que são estudos múltiplos randomizados de bom porte, a classe B são dados obtidos através de meta-análises, ou seja, menos robustas, e a classe C são dados obtidos através de especialistas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2011).

CONCLUSÃO

O objetivo deste trabalho foi avaliar as causas no sistema cardiovascular de pacientes em tratamento de quimioterápicos, após realizar o estudo foi possível concluir que os agentes quimioterápicos têm um grande poder de causar reações adversas e entre elas a cardiotoxicidade, podendo acarretar diversos fatores cardiológicos durante ou após o tratamento. Dentre as classes dos antineoplásicos, foi possível observar que o grupo das Antraciclínas tem um maior potencial de risco cardiológico, sendo necessário um tratamento e monitorização durante todo seu ciclo, pois o risco é dose dependente.

Antes da escolha do tratamento se faz necessário um processo de anamnese onde são colocados os riscos e benefícios ao paciente. O risco de cardiotoxicidade é dependente/cumulativa da dose que o paciente foi exposto durante seu tratamento. Portanto, pacientes que tiveram patologias relacionadas ao medicamento sugerem o uso de alguns medicamentos para prevenção e monitoramento frequente para evitar possíveis sequelas.

REFERÊNCIAS

ARGANI, I. L. et al. Avaliação da Cardiotoxicidade induzida por quimioterapia em pacientes com Câncer de Mama. **Clinical Oncology Letters**, v. 3, n. 1-2, p. 37-44, 2019.

BORGES, M. D. et al. Avaliação dos Registros de Enfermagem Acerca das Manifestações Clínicas de Cardiotoxicidade. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 86, n. 24, 2018.

BORGES, J. A. et al. Fadiga: um sintoma complexo e seu impacto no câncer e na insuficiência cardíaca. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 4, p. 433-442, 2018.

CAZÉ, M. O. et al. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 30, n. 1 (2010), p. 5-12**, 2010.

CARVALHO, V. T.; CASSIANI, S. H. B. Análise dos comportamentos dos profissionais de enfermagem frente aos erros na administração de medicamentos. **Acta Paul Enferm.**, v. 15, n. 2, p. 45-54, 2002.

CRUZ, M. et al. Cardiotoxicidade na terapêutica com antraciclina: estratégias de prevenção. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 35, n. 6, p. 359-371, 2016.

DA ONCOLOGIA, Manual de Bases Técnicas. Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. **SIA/SUS-Sistema de Informações Ambulatoriais [Internet]. Ministério da Saúde (BR)**, 2013.

DE OLIVEIRA, P. R. N. L. et al. Paciente em tratamento de neoplasia mamária sem hiperexpressão her-2, evoluindo com cardiotoxicidade, disfunção ventricular esquerda sintomática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 20, p. e612-e612, 2019.

DE SOUSA, M. R. et al. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre processos e competências para a formação em cardiologia no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 5, p. 04-24, 2011.

DOS SANTOS RIBEIRO, T.; SANTOS, V. O. Segurança do paciente na administração de quimioterapia antineoplásica: uma revisão integrativa. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 61, n. 2, p. 145-153, 2015.

EWER M. S; EWER, S. M. **Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know**. Nature Reviews Cardiology, n. 12, p. 564–575, may. 2015.

FALCÃO, L. F. D. R.; MACEDO, G. **Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva**. São Paulo : Roca, 2011.

FERNANDES, R. R. A. 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, n. 9, 2019.

FERNANDES, R. M. et al. Intervenções farmacêuticas em prescrições ambulatoriais de medicamentos antineoplásicos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (USP). **Revista Qualidade HC**, n. 3, p. 105-109, 2012.

FILHO, R. K. et al. I Diretriz Brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 2, p. 01-52, 2011.

FIUZA, M. et al. Organização e implementação de uma consulta de cardio-oncologia. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 35, n. 9, p. 485-494, 2016.

HAJJAR L.A. et al. **Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020**. Arq. Bras. Cardiol. 2020;115(5):1006-43, 2020.

HONG, R. A. et al. Cardio-oncologia / onco-cardiologia. **Clínica de Cardiologia**, n. 12 , p. 733-737, 2010.

LEFRAK, E. A. et al. **A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity**. Cancer, V. 32, P. 302–314, ago.1973.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2011.

MARTINEZ, A. S. et al. ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS TERAPÊUTICAS DOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS. **Revista de Ciências da Saúde-UNIPLAN**, v. 1, n. 1, p. 12-12, 2019.

MEDEIROS, A. K.; WIEHE, M. Cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. **Acta méd.(Porto Alegre)**, p. 92-104, 2018.

PINTO, C. M. et al. QUIMIOTERAPIA E CARDIOTOXICIDADE. **Revista de Cardiologia da Sociedade do Estado de São Paulo**, v. 27, n. 4, p. 266-73, 2017.

PIVETA, R. B. et al. Diagnóstico por imagem da cardiotoxicidade. **Revista da Sociedade Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 22, n. 3, p. 14-9, 2012.

PÓS-QUIMIOTERAPIA, Angioplastia Coronariana. Intervenção coronariana complexa e tardia pós-tratamento quimioterápico. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 24, n. 1, p. 61-64, 2011.

RANG, R. **Rang & Dale Farmacologia**. 8. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2016.

SÁ, M. P. B. O. et al. Cardiotoxicidade e quimioterapia. **Rev Bras Clin Med**, v. 7, p. 326-330, 2009.

SANTOS, P. S. S. et al. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO: Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 57, n. 3, 2009.

SCHMIDT, L. F. et al. O exercício físico como potencial redutor da cardiotoxicidade induzida por tratamentos antineoplásicos: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFE)**, v. 11, n. 69, p. 692-702, 2017.



<http://ensaios.usf.edu.br>

SANTOS, M. O. Estimativa 2018: A incidência de câncer no Brasil. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 64, n. 1, p. 119-120, 2018.

SOUZA, N. N. F. et al. Avaliação ecocardiográfica da cardiotoxicidade aguda induzida por doxorubicina em ratos. **Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular**, v. 22, n. 3, p. 20-25, 2009.

Publicado em 16/11/2022