

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

DÊNIS WILLIAN DE OLIVEIRA DIAS

**CARDIOTOXICIDADE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA QUE  
UTILIZARAM DOXORRUBICINA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

UBERLÂNDIA – MG

2018

DÊNIS WILLIAN DE OLIVEIRA DIAS

**CARDIOTOXICIDADE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA QUE  
UTILIZARAM DOXORRUBICINA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Orientação de TCC (CO-TCC) do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para a conclusão do curso e obtenção do título de Bacharel e Licenciado em Enfermagem.

Orientador: Prof. Dra. Suely Amorim de Araújo.

UBERLÂNDIA – MG

2018

DÊNIS WILLIAN DE OLIVEIRA DIAS

**CARDIOTOXICIDADE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA QUE  
UTILIZARAM DOXORRUBICINA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

**Banca examinadora:**

---

Prof. Dra. Suely Amorim de Araújo  
Orientadora – Titular - Faculdade de Medicina/UFU

---

Prof.  
Titular - Examinador

---

Prof.  
Titular – Examinador

## **DEDICATORIA.**

Dedico este estudo a todos os profissionais da enfermagem que são os protagonistas do cuidado.

## AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus, por me proporcionar momentos bons e ao mesmo tempo força para superar momentos difíceis durante esses anos.

Agradeço a minha mãe Lucirley, pelo apoio, dedicação, carinho e por ter me ajudado a realizar um grande sonho.

Quero agradecer em especial à minha esposa Scarlat, pelo companheirismo e por sempre ter acreditado em mim.

Agradeço também a meu irmão Moises pela força que sempre me proporcionou.

Agradeço aos professores que sempre me apoiaram e incentivaram. Quero agradecer à Suely pelo apoio e estímulo que me ofereceu neste momento, me orientando da melhor maneira possível. Sem vocês esse trabalho não seria o mesmo!

## RESUMO

Introdução: A quimioterapia é o método utilizada para tratamento oncológico e o aumento da sobrevida desses paciente podem apresentar doenças do aparelho cardiovascular preocupado com essa temática foi criada uma associação internacional de onco-cardiologia. Para o tratamento do câncer de mama usa-se, com frequência, quimioterápicos, inclusive a doxorrubicina (doxo), que podem ocasionar cardiotoxicidade. A Doxorrubicina possui um valor clínico limitado diante do seu elevado potencial cardiotoxico, dependendo da dose pode levar a insuficiência cardíaca irreversível e com mau prognóstico no tratamento. Objetivos: O objetivo desta pesquisa é identificar o conhecimento e descrever a Cardiotoxicidade em Mulheres com Neoplasia de Mama que utilizaram em seu protocolo de quimioterapia a doxorrubicina. Metodologia Trata-se de uma Revisão Integrativa (RI) da literatura, conduzida por meio de seis etapas, sendo elas: a seleção do tema; a pesquisa nas bases de dados científicas; categorização dos estudos; análise dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e apresentação da RI. Realizou-se uma busca avançada em bancos de dados informatizadas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS-BIREME): A Literature *Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Com descritores cardiotoxicidade, neoplasia de mama e doxorrubicina. Outra busca foi realizada na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) com descritores Cardiotoxicidade e Neoplasia de Mama. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos primários publicados de 2011 até 2017, disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês. Os critérios de exclusão foram: revisão da literatura, estudo de caso, apresentarem-se repetidos, serem pagos, não atender aos objetivos da pesquisa. A amostra foi composta por 8 (oito). Resultados e Discussão: Na base de dados da BIREME, o medline foi a base com maior número de artigos (n=7), seguido da biblioteca virtual Scielo (n=1). A análise dos artigos permitiu compor as seguintes categorias: 1) Drogas indutoras da cardiotoxicidade na terapêutica para neoplasia de mama. 2) Exames para o rastreamento da cardiotoxicidade. 3) Biomarcadores preditores da cardiotoxicidade. Conclusões: Estas pacientes devem ter um exame clínico minucioso no aparelho cardiovascular para proporcionar condições para o tratamento minimizando condições de riscos e vigilância ao administrar drogas cardiotoxicas. Contudo a problemática no tratamento oncológico tem um impacto na qualidade e sobrevida, e buscar meios para o diagnóstico precoce como exames de imagem como ecocardiograma, ressonância nuclear magnética e métodos mais invasivo como a biopsia endomiocárdica, contudo o mais utilizado e a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e tem sido abordado em diversos estudos. A busca por evidências apontou para a prevenção de lesões cardíacas com os biomarcadores auxiliando na antecipação de lesões e intervenção precoce sobre as drogas cardiotoxicas.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Doxorrubicina; Neoplasias de mama.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chemotherapy is the method used for cancer treatment and the increase in survival of these patients can present diseases of the cardiovascular system concerned with this issue was created an international association of onco-cardiology. For the treatment of breast cancer chemotherapy is often used, including doxorubicin (doxo), which may cause cardiotoxicity. Doxorubicin has a limited clinical value in view of its high cardiotoxic potential, depending on the dose can lead to irreversible heart failure and poor prognosis in treatment. **Objectives:** The objective of this research is to identify the knowledge and to describe the Cardiotoxicity in Women with Breast Neoplasia who used doxorubicin in their chemotherapy protocol. **Methodology** This is an Integrative Revision (IR) of the literature, conducted through six stages, being: theme selection; research in scientific databases; categorization of studies; analysis of included studies; interpretation of results; and RI presentation. An advanced search was carried out in the computerized databases of the Virtual Health Library (BVS-BIREME): Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). With descriptors cardiotoxicity, breast neoplasm and doxorubiciana. Another search was carried out in the Scientific Electronic Library Online (SciELO) with descriptors Cardiotoxicity and Breast Neoplasia. The inclusion criteria established were: primary articles published from 2011 to 2017, available in full, in Portuguese and English. The exclusion criteria were: literature review, case study, repeated, paid, not meeting the research objectives. The sample consisted of 8 (eight). **Results and Discussion:** The analysis of the articles allowed us to compose the following categories: 1) Drugs inducing cardiotoxicity in the therapy for breast neoplasia. **CONCLUSIONS** These patients should have a thorough clinical examination in the cardiovascular system to provide treatment conditions minimizing risk and surveillance conditions when administering cardiotoxic drugs. However, the problem in cancer treatment has an impact on quality and survival, and seek means for early diagnosis such as imaging tests such as echocardiography, nuclear magnetic resonance and more invasive methods such as endomyocardial biopsy, however the most used and the evaluation of the fraction of left ventricular ejection and has been addressed in several studies. The search for evidence pointed to the prevention of cardiac lesions with biomarkers aiding in the anticipation of lesions and early intervention on cardiotoxic drugs.

**Key words:** Cardiotoxicity; Doxorubicin; Breast neoplasms.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1** – Esquematização do processo de busca de artigos da RI. Uberlândia, 2018..... 17



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Sumarização dos artigos que constituem a amostra da revisão integrativa.....	19
<b>Quadro 2</b> – Apresentação da Conclusão de cada artigo .....	23
<b>Quadro 3</b> – Drogas Indutoras da Cardiotoxicidade na terapêutica para Neoplasia de Mama.	30
<b>Quadro 4</b> – Rastreamento da Cardiotoxicidade nos Exames precoces. ....	32
<b>Quadro 5</b> – Biomarcadores preditores da Cardiotoxicidade .....	33
<b>Quadro 6</b> – Aplicação na Prática Clínica .....	34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Processo de busca de Amostra.....	18
<b>Tabela 2</b> – Artigos distribuídos por categorias .....	30

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**BVS- BIREME:** Biblioteca Virtual de Saúde

**BDENF:** Base de Dados de Enfermagem

**DeCS:** Descritores em Ciências da Saúde

**ICC:** Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática

**LILACS:** Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde

**MEDLINE:** *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

**PBE:** Prática Baseada em Evidências

**RI:** Revisão Integrativa

**SciELO:** Scientific Electronic Library Online

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	12
2	OBJETIVO .....	15
	2.1 Geral.....	15
	2.2 Específicos .....	15
3	MATERIAIS E METODOS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
4	RESULTADOS .....	19
5	DISCUSSÃO .....	33
	5.1 Drogas indutoras da cardiotoxicidade na terapêutica para neoplasia de mama.....	33
	5.2 Exames para o rastreamento da cardiotoxicidade.....	34
	5.3 Biomarcadores preditores da cardiotoxicidade.....	35
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	37
7	REFERENCIAS .....	38

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, perdendo para o câncer de pele não melanoma. A incidência cresce a partir dos 35 anos, especialmente após os 50 anos. Estimativas descrevem para 2018, 59.700 novos casos de câncer (INCA,2018)

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2018), fatores de risco, tais como: história familiar; primeira gestação após os 30 anos, menarca antes dos 12 anos, menopausa após os 55 anos, nuliparidade, tabagismo, sedentarismo, obesidade, uso de terapia de reposição hormonal e anticoncepcional hormonal por longos períodos são fatores determinantes para que as mulheres possam desenvolver o câncer de mama. A neoplasia de mama tem efeitos psicológicos que as afetam, alterando a percepção da sexualidade, auto-estima e imagem pessoal (INCA, 2018; BOFF, KOLHS, SCHAPPO, 2010).

A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica. Que por finalidade afetam tanto as células normais como as neoplásicas, porém eles acarretam maior dano às células malignas do que às dos tecidos normais, contudo é possível que a quimioterapia seja aplicada repetidamente, observando o intervalo de tempo necessário para a recuperação, por isso é realizada em ciclos (INCA,2018). Segundo Dos Santos et. al, 2009. Para o tratamento do câncer de mama usa-se, com frequência, quimioterápicos, inclusive a doxorrubicina (doxo), que podem ocasionar cardiotoxicidade. A Doxorrubicina possui um valor clínico limitado diante do seu elevado potencial cardiotoxico, dependendo da dose pode levar a insuficiência cardíaca irreversível e com mau prognóstico no tratamento.

Com o tratamento oncológico e o aumento da sobrevida esses paciente podem apresentar doenças do aparelho cardiovascular preocupado com essa temática foi criada uma associação internacional de onco-cardiologia. Em 2011, foi criada a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia são recomendações para tratamento de pacientes oncológico minimizando efeitos adversos das agressivas terapias e cardiotoxicidade no tratamento. (INCA, 2012; KALIL FILHO, et. al, 2011).

Sendo mais comum a cardiomiopatia no primeiro ano após a quimioterapia e tem caráter progressivo, podendo estabilizar ou regressão podendo haver piora ou ser irreversível. Alguns mecanismos estão relacionados nesse processo como a peroxidação lipídica, interação

da doxo no DNA mitocondrial, alteração do cálcio celular e formação de radicais livres de oxigênio entre outros. (DOS SANTOS et al.2009; NASCIMENTO, MARTINS, 2005)

A doxorubicina é um antibiótico da classe antraciclina e sua toxicidade cardíaca está diretamente relacionada à dose total utilizada. São conhecidos alguns outros fatores de risco para o desenvolvimento de cardiomiopatia (CMP) associada à doxo: sexo feminino, idade >70 anos, terapia combinada, radioterapia mediastinal, doença cardíaca prévia (doença aterosclerótica coronariana, valvar ou miocárdica) e hipertensão arterial. O percentual da cardiotoxicidade varia diretamente com a dose total usada. (DOS SANTOS et. al.2009 .p 282.)

Durante o tratamento pode ocorrer lesão miocárdica, a dose utilizada da doxorubicina tem sua incidência aumentada a partir de 300 mg/m<sup>2</sup>, levando a insuficiência cardíaca (IC). São responsáveis pela disfunção miocárdica: síntese de proteína contrátil, alterações relacionadas ao cálcio, a força contrátil, receptores beta-1, apoptose celular e edema intersticial. A incidência de cardiotoxicidade é baixa, mas o número de pacientes com fração de ejeção (FE) deprimida aumenta com a evolução, especialmente em pacientes que receberam terapia com altas doses. (DE OLIVEIRA et. al, 2009).

Síndrome clínica complexa de caráter sistêmico a insuficiência cardíaca (IC), definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. As alterações hemodinâmicas comumente encontradas na IC envolvem resposta inadequada do débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica. Sendo a via final de doenças que acometem o coração. (CARVALHO et al., 2009). Classificam a IC de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA): grau de limitação imposto pela doença para atividades do cotidiano. Quanto mais avançada a doença, mais sintomas estarão presentes em atividades cotidianas, gerando declínio da qualidade de vida. (DARGIE et. al, 2007).

Após o diagnóstico de IC, deve-se avaliar a classe funcional do paciente, baseada de acordo com o grau de limitação e intensidade de sintomas segundo a Classificação da New York Heart Association- NYHA, que, apesar do grau de subjetividade, tem boa correlação com prognóstico e qualidade de vida. Dividido em quatro classes pela NYHA: Classe I - ausência de sintomas (dispnéia) durante atividades cotidianas; Classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas; Classe III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços; Classe IV - sintomas em repouso. (BOCCHI et. al,2009; DARGIE et. al, 2007).

Visto que o diagnóstico precoce é de suma importância para cessar o uso do quimioterápico (DOS SANTOS et. al,2009)

O Ecocardiograma (ECG) é um método não invasivo, de baixo custo, de fácil realização, que pode ser realizado em pacientes com câncer de mama antes, durante e após os ciclos de quimioterapia com doxorubicina, identificando aqueles que necessitam de avaliação por métodos de cardioimagem. (DOS SANTOS et. al, 2009). Diante disso, se faz necessário estabelecer a monitoração da função cardíaca desses pacientes, a fim de detectar possíveis complicações cardíacas de forma precoce para intervenções cabíveis (ADÃO et. al, 2013; KALIL FILHO et. al, 2011). Um método alternativo para monitorar a função cardíaca o ecocardiograma, visto que permite a obtenção de medidas repetidas antes, durante e após o tratamento. Usado para quantificação da disfunção miocárdica com toxicidade cardíaca induzida pela adriamicina. Angiografia é frequentemente muito baixa para que esta tenha valor como indicador precoce de insuficiência cardíaca congestiva. Tais técnicas estão associadas a riscos e complicações e não podem ser usadas em determinações seriadas de cardiotoxicidade durante a terapia com ADR. A biópsia endomiocárdica é útil, porém é um procedimento extremamente invasivo tornando limitado a realização. (KALIL FILHO et.al, 2011). Visto que o diagnóstico precoce é de suma importância para cessar o uso do quimioterápico (DOS SANTOS et. al, 2009).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Demonstrar através de uma revisão integrativa os principais pontos da cardiotoxicidade induzida em Mulheres com Neoplasia de Mama, que utilizaram em seu protocolo de quimioterapia, a doxorubicina.

### **2.2 Específicos**

1. Levantar nas bases de dados, os principais trabalhos que descrevem a temática investigada;
2. Selecionar os principais artigos que respondam a problemática proposta;
3. Construir a estrutura da revisão integrativa elencando os principais pontos de destaque.

## **3 METODOLOGIA**



### 3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma Revisão Integrativa (RI), por meio da busca em banco de dados e análise da produção científica da literatura nacional e internacional. Pautada no estudo de Galvão, Mendes e Silveira (2010), que norteia a operacionalização do processo de revisão em seis etapas, com vistas a obter novos conhecimentos a partir da discussão sobre métodos e resultados de pesquisas primárias relevantes (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

### 3.2 Procedimento para coleta de dados

Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa segundo (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Na etapa inicial foi definido como tema da RI a Cardiotoxicidade em mulheres com Neoplasia de Mama que utilizaram em seu protocolo de quimioterapia a doxorrubicina. Contudo a questão norteadora foi: Mulheres com neoplasia de mama podem adquirir cardiotoxicidade com uso de antraciclicos? Qual a ocorrência na literatura? Os descritores usados na pesquisa foram: Cardiotoxicidade, Neoplasia de Mama, Doxorrubicina.

Segundo Mendes, Silveira e Galvão (2008), deve-se conduzir de maneira criteriosa e transparente a inclusão e exclusão dos artigos proporcionando uma adequação metodológica, evitando a omissão do procedimento da amostragem. A busca e a seleção de artigos devem ser realizadas por dois revisores de forma independente.

A categorização dos estudos consiste na definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados no intuito de reunir e sintetizar as informações-chave de cada estudo. Organizando e sumarizando informações. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

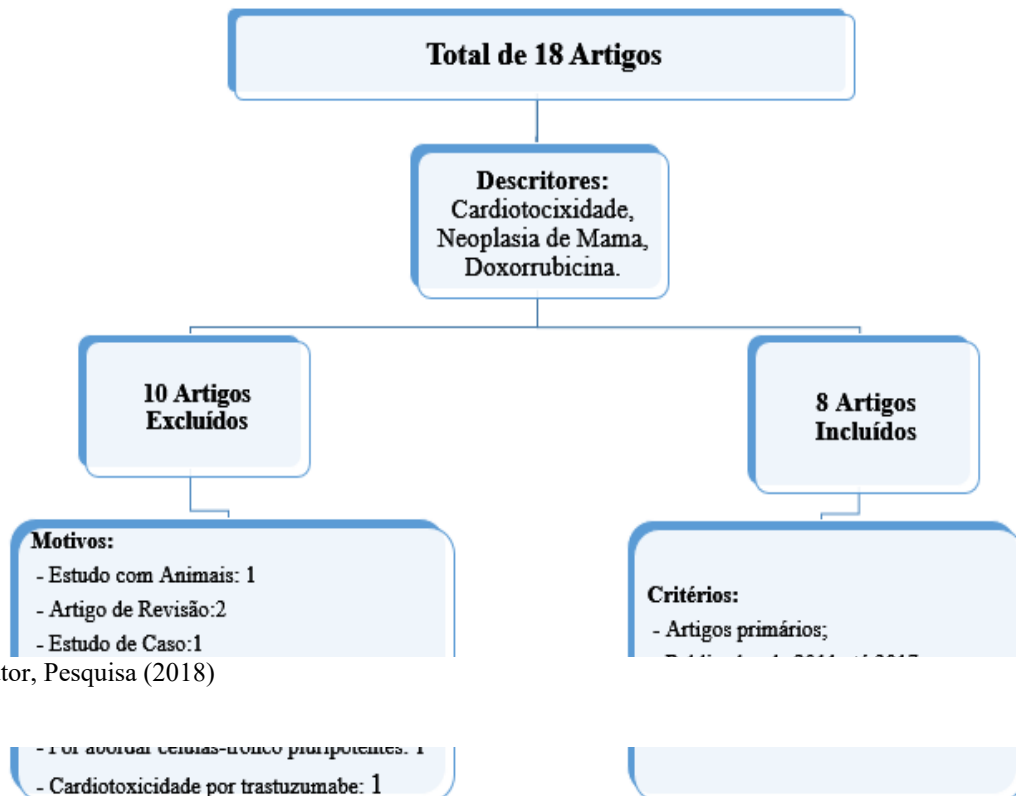
Na segunda etapa, foram delimitados os seguintes descritores no DECS (Descritores em Ciências da Saúde): Cardiotoxicidade, Neoplasia de Mama, Doxorrubicina. Uma busca avançada nas bases de dados informatizadas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS-BIREME): *A Literature Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*. Outra busca foi realizada na *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* com descritores Cardiotoxicidade e Neoplasia de Mama.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos primários publicados de 2011 até 2017, disponíveis na íntegra e gratuitos, nos idiomas português, inglês. Os critérios de exclusão foram: revisão da literatura, estudo de caso, apresentarem-se repetidos, serem pagos, não

atender aos objetivos da pesquisa. Foram obtidos artigos na composição da amostra desta RI, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Biblioteca Virtual em Saúde e Biblioteca Virtual da SciELO, de acordo com a tabela 1 na página 18.

A figura 1 abaixo descrita é referente ao processo de busca de artigos da RI:

**Figura 1:** Esquemática do processo de busca de artigos da RI.



Fonte: Autor, Pesquisa (2018)

**Tabela 1:** Processo de busca de Amostra.

<b>Processo de Busca de Amostra</b>					
<b>Portal de Busca</b>	<b>Base de Dados</b>	<b>Nº de Artigos Inclusos</b>	<b>Nº de Artigos Excluídos</b>	<b>Total de Artigos</b>	<b>Idioma Publicado</b>
<b>Bireme</b>	MEDLINE	7	8	15	Inglês
	LILACS	0	1	1	Português
<b>Biblioteca Virtual da Scielo</b>	SCIELO	1	1	2	Inglês

Fonte: Autor, Pesquisa (2018).

Na Terceira parte, foi realizado a categorização dos estudos após leitura minuciosa, sendo extraídos dos artigos selecionados para a pesquisa uma síntese dos pontos principais organizando por título, autores, ano de publicação e objetivos, identificados no quadro 1 na página 19. Estruturados os itens relevantes título do artigo autores, ano de publicações, objetivo e metodologia e resultados, considerações finais. Para a extração foram organizadas em tabelas.

Na quarta etapa tendo como idealização uma leitura crítica dos artigos acerca do tema para uma suposta explicação e avaliação dos estudos incluídos. Etapa a qual permitiu avaliar a qualidade de cada temática abordada. Figura 1: Esquematização do processo de busca de artigos da RI. Uberlândia, 2018. Para a obtenção das informações da RI com imparcialidade e buscando informações sobre o tema proposto para explicação da temática.

A quinta etapa avaliar e interpretar os resultados e dados perceptíveis nos artigos incluídos do conhecimento teórico disponível sobre o tema.

Na sexta etapa foi apresentada para delimitar as conclusões obtidas da revisão a síntese da discussão dos resultados encontrados. As tabelas e quadros formam construídos a apresentados (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

## 4 RESULTADOS

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram obtidos 08 artigos na composição da amostra (Quadro 1) desta RI. Os artigos foram nomeados em “A” e numerados para diferenciação dos mesmo em A1 a A8.

**Quadro 1:** Sumarização dos artigos que constituem a amostra da revisão integrativa.

Nº do Artigo	Nome do Artigo	Nome dos autores	Ano de publicação	Objetivos
A1	Função atrial em pacientes com câncer de mama após tratamento com antraciclinas (A1)	YAYLALI TOLGA Yalin; SARICOPUR Ahmet; YURTDAS Mustafa; SENOL Hande; GOKOZ-DOGU Gamze.	2016	O objetivo deste estudo foi avaliar o atraso eletromecânico atrial e função mecânica após a administração de antraciclinas quimioterapia.
A2	Doxorrubicina lipossômica peguilada quinzenal em câncer de mama metastático altamente pré-tratado: um estudo de fase 2. (A2)	F.JEHN Christian; HEMMATI Philipp; LEHENBAUER-DEHM Silvia; KUMMEL Sherko; FLATH Bernd; SCHIMID Peter.	2016	O objetivo primário foi determinar a taxa de benefício clínico e a taxa de resposta objetiva. Os objetivos secundários incluíram a avaliação do tempo até a progressão, duração do benefício clínico, segurança e farmacocinética.

A3	Medidas Não-invasivas do Acoplamento Ventricular-Arterial e Estenose Circunferencial Predizem Disfunção Cardíaca Relacionada a Terapêutica do Câncer. (A3)	NARAYAN K. HarI; FRANCES Benjamin; KHAN M. Abigail; PLAPPERT Theodore; HYMAN David; BAJULAIYE Akinyemi; DOMCHEK Susan; DEMICHLE Ângela; CLARK Amy; MATRO Jennifer; BRADBURY Ângela; FOX Kevin; CARVER Joseph; KY Bonnie.	2016	Este estudo procurou determinar as relações entre medidas derivadas da ecocardiografia da mecânica miocárdica e disfunção cardíaca relacionada com o tratamento.
A4	Efeito dos medicamentos cardiotoxicos do câncer de mama sobre a mecânica do miocárdio atrial esquerdo. Procurando por um marcador precoce de Cardiotoxicidade. (A4)	MORENO Joel; GARCIA-SÁEZ ANGEL Jose; CLAVERO Matías; MANGANARO Roberta; MORENO Fernando; LOPEZ Javier; MACAYA Carlos; ISLA DE PEREZ Leopoldo.	2016	Objetivo foi determinar se drogas cardiotoxicas usado para tratar neoplasia de mama prejudica a mecânica do miocárdio atrial, avaliado através do strain longitudinal global do átrio esquerdo, e se é alterado antes do ventricular. Se essa hipótese fosse verdadeira, poderíamos ter encontrado um marcador de dano miocárdico antes do longitudinal global do ventrículo esquerdo, o que poderia ser útil para o manejo desses pacientes.

A5	Alterações longitudinais em múltiplos biomarcadores estão associadas à cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama tratados com doxorubicina, taxanos e trastuzumab. (A5)	PUTT VIR Mary; HAHN SHALKEY Ginia; JANUZZI L. James; SAWAYA Heloisa; SEBAG A Igal; PLANA CARLOS Juan; PICARD H. Michael; CARVEL R. Joseph; HALPERN F. Elkan; KUTER Irene; PASSAERI Jonathan; COHEN Victor; BANCHS Jose; MARTIN P.Randolph; GERSZTEN E.Robert; SCHERRER- CROSBIE Marielle; KY Bonnie.	2015	Objetivos foram definir os padrões de mudança em biomarcadores com terapia do câncer e suas associações com a cardiotoxicidade. Determinamos se os aumentos dos biomarcadores estavam associados à cardiotoxicidade.
A6	Disfunção cardíaca induzida por doxorubicina em pacientes não selecionados com uma história de câncer de mama em estágio inicial. (A6)	CARAM. Megan; GUO Cui; LEJA Monika; SMERAGE Jeffrey; HENRY N. Lynn; GIACHERIO Donald; RUBENFIRE Melvyn; SCHOTT Anne; DAVIS Melinda; HAYES F.Daniel; POZNAK VAN Catherine; COONEY A.Kathleen; HERTZ L. Daniel; BANERJEE.	2015	Determinar a prevalência de biomarcadores cardíacos elevados nesta coorte de pacientes, e estimar a prevalência de fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida em um subgrupo dessas mulheres que apresentavam biomarcadores elevados ou sintomas de ICC.

A7	Circulante mir-208a falha como um biomarcador da cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina em pacientes com câncer de mama. (A7)	CARVALHO-OLIVEIRA Vagner; FERREIRA P. R. Ludmila; BOCCHI ALCIDES Edimar	2015	Estudos recentes sugeriram que o miR-208a circulante (um micro RNA específico do coração) pode servir como um biomarcador mais útil de lesão cardíaca e cardiotoxicidade induzida por drogas. Avaliar o potencial do miR-208a como biomarcador da cardiotoxicidade induzida pela Doxorubicina.
A8	Doxorubicina lipossômica peguilada mais ciclofosfamida seguida pelo paclitaxel como Doxorubicina lipossômica peguilada mais ciclofosfamida seguida pelo paclitaxel como quimioterapia primária em idosos ou pacientes propensos à cardiotoxicidade com câncer de mama de alto risco: resultados do estudo CAPRICE fase II. (A8)	GIL-GIL J. Miguel; BELLET M.; MORALES S.; OJEDA B.; MANSO L.; MESIA C.; MARTINEZ-GARCIA E.; MARTINEZ-JAÑEZ N.; MELE M.; LLOMBART A.; PERNAS S.; VILLAGRASA P.; BLASCO C.; BASELGA	2015	O estudo CAPRICE (NCT00563953), uma fase II, rótulo aberto, ensaio clínico multicêntrico

Fonte: Autor, Pesquisa (2018)

A primeira forma de prevenir que a cardiotoxicidade se manifeste é manter sob controle, antes de se iniciar a quimioterapia, problemas cardiovasculares como hipertensão, arritmias, aterosclerose, doença arterial coronária e insuficiência cardíaca. Isso diminuirá a possibilidade de riscos ao sistema cardiovascular decorrentes do tratamento. O oncologista e o cardiologista, ao observarem que determinado tratamento terá maior potencial de danos ao sistema cardiovascular, poderão lançar mão de medicamentos que possam minimizar esses danos.

**Quadro 2.** Apresentação da Conclusão de cada artigo:

<b>Nº do artigo</b>	<b>Método</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusão</b>
A1	O desenho do estudo foi retrospectivo. Cinquenta e três mulheres com câncer de mama foram selecionados de pacientes consecutivos que receberam 240 mg / m <sup>2</sup> de adriamicina, 2400 mg / m <sup>2</sup> de ciclofosfamida e 960 mg / m <sup>2</sup> de paclitaxel em nossa instituição entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2013.	O Atraso eletromecânico atrial intra-atrial esquerdo e EMD inter-atrial. foram prolongados; O volume de esvaziamento passivo e a fração do Átrio esquerdo foram reduzidos, ); O volume de esvaziamento ativo e a fração de Átrio esquerdo estavam aumentados	Intervalos eletromecânicos intra-atrial esquerdo interatrial foram prolongados. A função diastólica foi prejudicada. Relaxamento ventricular esquerdo prejudicado e condução elétrica atrial esquerda podem estar contribuindo para o desenvolvimento de arritmias atriais.
A2	Um total de 25 pacientes com 2 ou mais linhas prévias de quimioterapia para doença metastática foram tratadas com doxorubicina lipossomal peguilada (25 mg / m <sup>2</sup> ) em intervalos de 2 semanas máximo de 12 cursos. O pré-tratamento com antraciclina foi permitido desde que a dose cumulativa de doxorubicina entrada do estudo foi inferior a 400 mg / m <sup>2</sup> .	A taxa de benefício clínico, isto é, resposta objetiva ou doença estável, por pelo menos 6 meses foi de 22,7% para todos os pacientes e 22,2% nos pacientes tratados com antraciclina e taxano, respectivamente. Mediana a duração do benefício clínico e o tempo mediano até a progressão foram de 12,5 meses (intervalo de confiança de 95% [IC], 10,1-32,3) e 7 semanas (IC 95%, 5,4-8,6), respectivamente. Sobrevida global mediana foi de 9,6 meses (IC 95%, 5,4-13,9). As taxas de sobrevivência no ano foram de 38% e 4%, respectivamente. A mielossupressão foi baixa, sem neutropenia grau 3 ou 4 ou trombocitopenia.	A eficácia foi moderada em pacientes com pré-tratamento intenso. E quinzenalmente doxorubicina lipossomal é um cronograma facilmente gerenciável com um perfil de toxicidade favorável.



A3	<p>Foi realizado um estudo prospectivo de coorte de participantes de câncer de mama por terapia com doxorubicina e / ou trastuzumabe. A fração de ejeção, ventricular-arterial -elastância arterial / elastância sistólica final, foram quantificados.</p>	<p>No total foram 135 participantes que contribuíram com 517 exames de ecocardiograma para com uma média de 2 a 5 ecocardiograma por participante. Durante o tempo médio de acompanhamento de 1,9 anos. E 21 participantes (15%) desenvolveram a disfunção cardíaca relacionada com o tratamento do câncer. Destes 21 participantes, 11 participantes apresentaram sintomas, ajustes de doses ou foram iniciados em medicamentos cardíacos específicos. Os 10 restantes eram assintomáticos sem interrupção de dose. 4 dos quais desenvolveram disfunção cardíaca após o término da terapia contra o câncer.</p>	<p>Durante um período prolongado de acompanhamento, o acoplamento ventriculo-arterial e a criação circunferencial foram fortemente reprovados de Disfunção cardíaca relacionada com o tratamento do câncer. Nossos pacientes são uma estratégia não invasiva para determinados pacientes de alto risco antes, durante e após uma terapia do câncer cardiotoxíco.</p>
A4	<p>Cinquenta e dois pacientes (idade média <math>49,8 \pm 12,7</math> anos) com diagnóstico de neoplasia de mama, recebendo pela primeira vez quimioterapia com adriamicina, trastuzumabe ou tratamento combinado com ambos os medicamentos (1 ciclo a cada 21 dias por 6 ciclos) foram prospectivamente matriculados entre junho de 2013 e julho de 2015.</p>	<p>Estes resultados mostram, pela primeira vez, que em pacientes com câncer de mama tratados com drogas cardiotoxícas o strain longitudinal global do átrio esquerdo diminui após as primeiras doses de quimioterapia, sem redução da fração de ejeção ventricular esquerda e do strain longitudinal global do átrio esquerdo. Além disso, eles revelam que esse dano poderia ser mais persistente com o uso de trastuzumabe do que com o uso de adriamicina.</p>	<p>Podemos dizer que strain longitudinal global do átrio esquerdo diminui significativamente para <math>p(0,001)</math> após o primeiras doses de quimioterapia cardiotoxíca, sem que esta alteração seja acompanhada por uma redução de strain longitudinal global do ventrículo esquerdo ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Portanto, o strain longitudinal global do átrio esquerdo poderia ser um marcador de cardiotoxicidade antes do strain longitudinal global do ventrículo esquerdo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Esta hipótese deve ser confirmada em estudos de seguimento.</p>

A5	<p>Em uma coorte multicêntrica de 78 pacientes com câncer de mama submetidos à terapia com doxorubicina e trastuzumabe, 8 biomarcadores foram avaliados no início e a cada 3 meses durante um acompanhamento máximo de 15 meses. Esses biomarcadores, considerados mecanisticamente relevantes para a cardiotoxicidade, incluíram troponina I cardíaca de alta sensibilidade, proteína C-reativa de alta sensibilidade, peptídeo natriurético N-terminal pro-B, fator de diferenciação de crescimento 15, mieloperoxidase, fator de crescimento placentário, fms-like solúvel receptor de tirosina cinase-1 e galectina 3.</p>	<p>Em toda a coorte, todos os biomarcadores, exceto peptídeo natriurético N-terminal pro-B e galectina 3, demonstraram aumentos em 3 meses; estes aumentos persistiram para fator de diferenciação de crescimento 15, fator de crescimento placentário e troponina I cardíaca de alta sensibilidade aos 15 meses. Aumentos na mieloperoxidase, fator de crescimento placentário e fator de diferenciação de crescimento 15, foram associados à cardiotoxicidade na mesma visita e a visita subsequente. O mieloperoxidase foi robusto para definições de resultados alternativos.</p>	<p>Em conclusão os resultados identificam vários biomarcadores que podem ter relevância clínica para pacientes submetidos a terapia sequencial com doxorubicina e trastuzumabe. Em particular, a avaliação da mieloperoxidase, talvez em conjunto com fator de crescimento placentário e fator de diferenciação de crescimento 15, pode melhorar a identificação de pacientes com câncer de mama que estão em risco de cardiotoxicidade com estes agentes.</p>
A6	<p>Este estudo avaliou prospectivamente a prevalência de biomarcadores cardíacos elevados em pacientes não selecionados que haviam sido tratados com doxorubicina para câncer de mama em estágio inicial e a prevalência de fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida em pacientes com um biomarcador elevado. Todos os participantes foram submetidos a um exame, inventário de sintomas, revisão de prontuários e análise de biomarcadores. Estar elevado incluindo troponina plasmática cardíaca (cTnI), plasma peptídeo natriurético cerebral (BNP) e plasma N-terminal (NT) – proBNP. Pacientes que tiveram um ou mais biomarcadores elevados, foram encaminhados para ecocardiograma; disfunção sistólica foi definida como fração de ejeção ventricular esquerda menor que 55%.</p>	<p>Os biomarcadores elevados mais comuns foram o N-terminal proBNP plasmático. No resultado do ecocardiograma 11% do pacientes tinham FEVE inferior a 55%. A FEVE média naqueles pacientes com disfunção sistólica foi de 44%. Para o estudo foi definido para uma FEVE menor que 55% como tendo disfunção sistólica.</p>	<p>A compreensão da prevalência de disfunção cardíaca em pacientes típicos, tratados com câncer de mama com antraciclina é fundamental para a avaliação dos riscos e benefícios desses agentes, e para guiar as estratégias de vigilância e triagem, uma vez que os pacientes já tenham recebido antraciclina. observação de que 8-11% dos pacientes que recebem tratamento com doxorubicina tinham uma fração de ejeção ventricular esquerda menor que 55% é preocupante e deve levar a estudos adicionais para determinar se a prevenção primária impediria a progressão para insuficiência cardíaca congestiva.</p>

A7	População de 59 pacientes do sexo feminino com câncer de mama no primeiro ciclo de quimioterapia com doxorubicina foram incluídas neste estudo. Os doentes receberam uma dose cumulativa de doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel; docetaxel, durante 3, 6, 9 e 12 semanas de tratamento. Troponina cardíaca I, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, avaliada pela ecocardiografia) e níveis plasmáticos de miR-208a foram medidos em amostras seriadas (0, 3, 6, 9 e 12 semanas). Os pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade foram agrupados e comparados com pacientes que não o fizeram.	Como resultado, sete pacientes desenvolveram Cardiotoxicidade. Os níveis séricos de troponina foram aumentados. Esses resultados mostram claramente que o miR-208a não estava circulando na corrente sanguínea do câncer de mama.	À luz desses resultados, acreditamos que o miR-208a não é liberado na corrente sanguínea pelo coração lesionado pela Doxorubicina e, portanto, não é útil como um biomarcador da cardiotoxicidade induzida pela Doxorubicina em pacientes com câncer de mama. Estes resultados refletem as diferenças de espécies no rearranjo de miRNA, indicando que, o que acontece em roedores não se traduz necessariamente para o ambiente clínico humano.
A8	O estudo incluiu pacientes sem tratamento, histologicamente confirmado, estágio II-III B câncer de mama, receptor de estrogênio (ER) abaixo de 50%, e pelo menos um dos seguintes fatores de risco para cardiotoxicidade: idade acima de 65 anos, arritmia que requer tratamento, doença valvular, doença coronariana, hipertrofia ventricular esquerda.	Nenhuma diminuição significativa na ejeção do ventrículo esquerdo fração foi vista. Doxorubicina lipossomal peguilada seguido de paclitaxel foi viável em um população frágil de pacientes que não eram candidatos a doxorubicina convencional.	Dado o crescimento projetado da população idosa nos próximos anos, é necessário desenvolver nova quimioterapia com regimes baseado em quatro ciclos de Doxorubicina lipossomal peguilada 35mg/m <sup>2</sup> mais Ciclofosfamida 600mg/m <sup>2</sup> em dia 1 a cada 4 semanas seguidas por 12 administrações semanais de paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> mais convenientes, melhor tolerabilidade e menos efeitos colaterais para esses pacientes com câncer de mama.

Fonte: Autor, Pesquisa (2018)

Após a construção dos quadros acima descritos, foi realizada categorização dos artigos, por assunto, permitindo assim compor as seguintes categorias, apresentas e discutidas as nos quadros 3, 4, 5:

1. Drogas indutoras da cardiotoxicidade na terapêutica para neoplasia de mama.
2. Exames para o rastreamento da cardiotoxicidade.
3. Biomarcadores preditores da cardiotoxicidade.

A Tabela 2 na página 27, apresenta a categorização dos artigos abordados, separando nas três categorias acima citadas.

**Tabela 2** – Artigos distribuídos por categorias. Uberlândia, 2018.

<b>Categoria</b>	<b>Artigos</b>	<b>Total</b>
Drogas Indutoras da Cardiotoxicidade na terapêutica para Neoplasia de Mama.	A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8.	8
Exames para o Rastreamento da Cardiotoxicidade.	A1, A2, A3 A4, A8.	5
Biomarcadores preditores da Cardiotoxicidade.	A5, A6, A7.	3

Fonte: Autor, Pesquisa (2018).

Na página 27 no quadro 3, foram representadas as drogas abordadas nos artigos dentre elas a doxorubicina indutoras da cardiotoxicidades.

**Quadro 3.** Principais Drogas Indutoras da Cardiotoxicidade na Terapêutica para Neoplasia de Mama.

<b>Títulos artigos</b>	<b>Drogas utilizadas no estudo.</b>	<b>Tempo de segmento das pacientes</b>
(A1) Função atrial em pacientes com câncer de mama após tratamento com antraciclina.	Adriamicina- 240 mg / m <sup>2</sup> Ciclofosfamida- 2400 mg / m <sup>2</sup> Paclitaxe- 960 mg / m <sup>2</sup>	De 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2013.
(A2) Doxorrubicina lipossômica peguilada quinzenal em câncer de mama metastático altamente pré-tratado: um estudo de fase 2.	Doxorrubicina lipossômica peguilada. docetaxel e o paclitaxel antraciclina, taxanos, vinorelbina, agentes alquilantes e capecitabina.	O tratamento foi planejado para 12 ciclos, com ciclos de 2 semanas.
(A3) Medidas Não-invasivas do Acoplamento Ventricular-Arterial e Estenose Circunferencial Predizem Disfunção Cardíaca Relacionada a Terapêutica do Câncer.	1) Doxorubicina (240 mg / m <sup>2</sup> ) e <u>ciclofosfamida</u> , de <u>paclitaxel</u> ; 2) doxorubicina (240 mg / m <sup>2</sup> ) e ciclofosfamida, seguidos por paclitaxel e trastuzumab; 3) ciclofosfamida ou <u>carboplatina</u> com <u>docetaxel</u> e trastuzumabe	1)Doxo: 8semanas+ Paclitaxel de 8 as 16 semanas. 2)Doxo em 8 semanasTrastuzumab/ Paclitaxel de 8 a 20 semanas, Trastuzumab Monoterapia de 20 semanas a 1 anos. 3) Trastuzumab 12 semanas e Trastuzumab Monoterapia em 12 meses até 1 ano.
(A4) Efeito dos medicamentos cardiotoxícos do câncer de mama sobre a mecânica do miocárdio atrial esquerdo. Procurando por um marcador precoce de cardiotoxicidade.	Adriamicina, trastuzumabe ou tratamento combinado com ambos os medicamentos: ( A dosagem não mencionado no estudo);	1 ciclo a cada 21 dias por 6 ciclos) foram prospectivamente matriculados entre junho de 2013 e julho de 2015
(A5) Alterações longitudinais em múltiplos biomarcadores estão associadas à cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama tratados com doxorubicina, taxanos e trastuzumabe.	Doxorrubicina Paclitaxel Trastuzumab estudo *AS DOSES DOS MEDICAMENTOS NÃO FORAM CITADAS NESTE ESTUDO.	Quimioterapia durante 15 meses. Doxo+ Paclitaxel 6 semanas

(A6) Disfunção cardíaca induzida por doxorubicina em pacientes não selecionados com uma história de câncer de mama em estágio inicial.	Doxorrubicina: 240mg/m <sup>2</sup>	Entre 2011 e 2013 e receberam a última dose de doxorubicina pelo menos 12 meses antes da inclusão.
(A7) Circulante mir-208a falha como um biomarcador da cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina em pacientes com câncer de mama.	Doxorrubicina: 60mg/m <sup>2</sup> Ciclofosfamida: 600mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel: 80mg/m <sup>2</sup> Docetaxel: 75mg/m <sup>2</sup>	Durante 3, 6, 9 e 12 semanas de tratamento.
(A8) Doxorrubicina lipossômica peguilada mais ciclofosfamida seguida pelo paclitaxel como quimioterapia primária em idosos ou pacientes propensos à cardiotoxicidade com câncer de mama de alto risco: resultados do estudo fase II.	Doxorrubicina lipossomal peguilada: 35 mg / m <sup>2</sup> ; Ciclofosfamida: 600 mg/m <sup>2</sup> ; Paclitaxel: 80 mg / m <sup>2</sup> .	Doxo peguilada + Ciclo: 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de paclitaxel semanal para 12.

Fonte: Autor, Pesquisa (2018).

A interação das especialidades de Cardiologia e Oncologia têm contribuído para reduzir os efeitos adversos cardiovasculares e obter melhores resultados no tratamento do paciente com câncer. A avaliação cardiológica basal de pacientes que irão se submeter a terapias potencialmente cardiotóxicas deve inicialmente incorporar a realização de anamnese e exame físico, focados para a área cardiovascular, um eletrocardiograma de 12 derivações em repouso e avaliação basal da função ventricular esquerda pela ecocardiografia preferencialmente.

O quadro 4 a seguir traz os principais exames radiodiagnóstico utilizados para o rastreamento da cardiotoxicidade após o uso de quimioterápicos a base de antracíclicos.

**Quadro 4:** Exames para o Rastreamento da Cardiotoxicidade.

Nº Artigo	Exame	Tempo de intervalo entre os exames	Resultado alcançado pelo Exame.
A1	Ecocardiograma	Conclusão da quimioterapia até a realização da ecocardiografia foi de 11 a 7 meses, uma média de 9 meses.	Monitorar a o volume e mecânica do átrio esquerdo. Não demonstraram qualquer alteração significativa no esvaziamento total de átrio esquerdo, apesar do fato de que mostramos que o volume de esvaziamento ativo de átrio esquerdo e a fração de esvaziamento.

A2	1) Ecocardiograma 2) Eletrocardiograma.	Antes da quimioterapia, pela medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, os eventos adversos e toxicidades foram avaliados semanalmente e registrados para cada ciclo.	E nenhum declínio significativo na fração de ejeção ventricular foi observado durante o tratamento. Não houve medições cardíacas pós-tratamento.
A3	Ecocardiograma	Um exame no início do estudo, 1 com 8 semanas, outro com 16 semanas e depois anualmente.	Para identificar pacientes de alto risco antes, durante e após a terapia do câncer.
A4	Ecocardiograma	Um antes do primeiro ciclo de quimioterapia e um após o quarto ciclo e 1 a 6 meses após o sexto ciclo e 1 após o início do tratamento.	Pacientes tratados com Neoplasia de mama com drogas cardiotoxícas o longitudinal global do átrio esquerdo estirpe diminui após as primeiras doses de quimioterapia, sem uma redução de fração de ejeção do ventrículo esquerdo e strain longitudinal global do ventrículo esquerdo.

Fonte: Autor, Pesquisa (2018).

Os mecanismos envolvidos na toxicidade cardíaca são distintos dos mecanismos de ação da droga e são múltiplos: aumento do estresse oxidativo, aumento da apoptose e alteração na dinâmica intracelular do cálcio. A atividade antineoplásica da doxorubicina deve-se, principalmente, à sua ação junto ao DNA. Embora os mecanismos exatos de ação não estejam completamente elucidados, sabe-se que essa droga inibe a DNA topoisomerase II, bloqueia a DNA polimerase, insere-se entre os pares de base do DNA, impedindo a síntese de macromoléculas, induz apoptose e gera radicais livres durante sua metabolização (FERREIRA, 2008).

A utilização de biomarcadores cardíacos específicos vem sendo apontada como ferramenta útil na identificação precoce de lesão cardíaca por quimioterápicos e seguimento dos pacientes oncológicos. Estudos demonstram que a troponina pode representar um marcador sensível e específico de injúria miocárdica nos pacientes em uso de doses elevadas de quimioterápicos cardiotoxícos. Ela mostrou-se capaz de prever o desenvolvimento de disfunção ventricular, pois, nessa situação, seu nível sérico pode manter-se elevado após um mês do uso de antraciclina (CARDINALE et al (2004); LENIHAM et al, (2007); EIDEM, (2008).

**Quadro 5:** Biomarcadores Preditores da Cardiotoxicidade.

Nº Artigo	Biomarcadores	Resultado alcançado pelos Biomarcadores.
A5	1)troponina I; 2)proteína C-reativa; 3)peptídeo natriurético, N-terminal pro-B;	A mieloperoxidase, talvez em conjunto com fator de crescimento placentário e fator de diferenciação de crescimento 15, pode melhorar a identificação de pacientes com câncer de mama que estão em risco de cardiotoxicidade

	5) fator de diferenciação de crescimento 15; 6) mieloperoxidase; 7) fator de crescimento placentário; 8) solúvel receptor de tirosina cinase-1 9) galectina 3	com estes agentes.
A6	1) Troponina I; 2) peptídeo natriurético; 3) N-terminal pro-B.	Os biomarcadores elevados mais comuns foram o N-terminal pro-B plasmático. Apenas oito pacientes em toda a amostra tinham um valor elevado de peptídeo natriurético e cada um tinha uma ativação neuro-hormonal N-terminal pro-B elevada. Um paciente foi encontrado para ter uma troponina elevada e após a revisão do prontuário, descobriu-se que ela tinha uma ablação por radiofrequência para fibrilação atrial no dia anterior ao seu sangue ser coletado.
A7	1) Troponinas; 2) miR-208a (um microRNA específico do coração)	O miR-208a não é liberado na corrente sanguínea pelo coração lesionado pelo Doxorubicina e, portanto, não é útil como um biomarcador da cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina em pacientes com câncer de mama. As troponinas cardíacas são liberadas no plasma apenas após a ocorrência de danos na membrana e nos tecidos.

Fonte: Autor, Pesquisa (2018).

A prevenção da miocardiopatia por antraciclina passa pelo reconhecimento dos seus fatores de risco. Dentre eles estão: cardiopatia isquêmica, disfunção ventricular, doença valvular, hipertensão não controlada e arritmias, dose cumulativa de antraciclina superior a 550 mg/m<sup>2</sup>, extremos de idade, radioterapia concomitante do mediastino, diabetes, obesidade e combinação com outras drogas.

O quadro 6 descrito abaixo refere-se à aplicação na prática clínica.

**Quadro 6:** Aplicação na Prática Clínica.

Nº Artigo	Aplicação na Prática Clínica	Dificuldades e/ou Limitações
A1	Pré-tratamento avaliação com ecocardiografia, incluindo avaliação de mecânica atrial e eletromecânica. O monitoramento poderia ser prudente naqueles pacientes para orientar intervenções adicionais, como a antiarrítmica.	Os pacientes também receberam ciclofosfamida e paclitaxel simultaneamente, o que torna difícil decidir qual causou esses efeitos adversos.
A2	Ao usar doses baixas contribui para uma qualidade de vida e sobrevida global com baixa taxa de toxicidade hematológica entre outros. A aplicação de doses mais baixas de quimioterapia em intervalos menores permite	Os dados retrospectivos podem superestimar e subestimar os efeitos de um tratamento como resultado de limitações na documentação frequentemente associada a dados retrospectivos. A super-representação

	melhor monitoramento e modulação dos cuidados paliativos.	de pacientes positivos para HER-2 e negativos para receptores de estrogênio na amostra pode ter influenciado os resultados em uma direção positiva.
A3	A importância do acoplamento ventrículo-arterial, uma medida que não foi previamente estudada em cardiologia oncológica. Esses achados complementam as observações feitas na IC crônica, que mostraram que medidas não invasivas de acoplamento ventrículo-arterial são preditivas de desfechos. Sugerem uma estratégia não invasiva para identificar pacientes de alto risco antes, durante e após a terapia de câncer cardiotoxíco.	É possível que o tamanho da amostra tenha limitado a detectar uma associação significativa com uma ou mais medidas ecocardiográficas e disfunção cardíaca. Mais pesquisas com tamanhos maiores de amostras e ensaios clínicos randomizados.
A4	Os dados sugerem que, em pacientes tratados com drogas cardiotoxícas, a análise da deformação do átrio esquerdo é um parâmetro mais sensível que o longitudinal global do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pode detectar dano miocárdico, ainda antes do longitudinal global do ventrículo esquerdo. Esse achado poderia modificar a abordagem terapêutica e o manejo de muitos pacientes em tratamento.	O estudo foi limitado pelo tamanho da amostra.
A5	A avaliação da mieloperoxidase, talvez em conjunto com fator de crescimento placentário e fator de diferenciação de crescimento 15, pode melhorar a identificação de pacientes com câncer de mama que estão em risco de cardiotoxicidade.	O pequeno número de resultados limita nossa capacidade de diferenciar entre associações de biomarcadores que estão relacionadas à recuperação aguda ou tardia, ou a falta dela.
A6	Se a fração de ejeção ventricular esquerda diminuída associada à exposição à antraciclina representar uma condição clínica progressiva, talvez mulheres com outros fatores de risco para o desenvolvimento de ICC, como hipertensão ou diabetes, que são tratadas com tratamento baseado em antraciclina, se beneficiassem do aumento da triagem para disfunção cardíaca.	A não realização de ecocardiogramas em todos os participantes. No entanto, estudos anteriores na literatura indicam que é improvável que mulheres com biomarcadores negativos apresentem disfunção cardíaca.
A7	Entre todos os biomarcadores de lesão miocárdica, as troponinas cardíacas são as mais utilizadas pela sua boa sensibilidade. As troponinas cardíacas são liberadas no plasma apenas após a ocorrência de danos na membrana e nos tecidos. Sendo detectado apenas após a lesão na membrana.	O miR-208a não é liberado na corrente sanguínea pelo coração lesionado pelo doxorubicina e, portanto, não é útil como um biomarcador da cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina em pacientes com câncer de mama.



A8	A Doxorrubicina lipossômica peguilada, poderia ser uma opção para pacientes idosos ou propensos à cardiotoxicidade que apresentam alto risco câncer de mama. Dois fatores que podem contribuir para o perfil de segurança mais favorável: uma quantidade menor de doxorrubicina alcança as células cardíacas e a liberação mais lenta de doxorrubicina evita concentrações plasmáticas máximas.	A fadiga esteve presente em 42 pacientes (84%), mas foi grave somente em 3 (6%). Essa toxicidade geralmente começou com o infusões semanais de paclitaxel. Neuropatia sensorial periférica, um evento adverso típico da paclitaxel, foi observado em 62% dos pacientes. As mulheres idosas apresentam um risco aumentado de descontinuação precoce do tratamento.
----	---	---

Fonte: Autor, Pesquisa (2018).

## 5 DISCUSSÃO

Após levantamento de artigos nacionais e internacionais nos últimos 13 anos acerca do tema cardiotoxicidade em mulheres com neoplasia de mama, adquirida após o tratamento quimioterápico. Estas pacientes devem ter um exame clínico minucioso no aparelho cardiovascular para proporcionar condições para o tratamento minimizando condições de riscos e vigilância ao administrar drogas cardiotoxicas. Sendo frequente doenças cardiovasculares em pacientes oncológicos com o avanço tecnológico associado a sobrevida.

### 5.1 Drogas indutoras da cardiotoxicidade na terapêutica para neoplasia de mama.

Alguns autores abordaram a doxorrubicina convencional em sua grande importância na prática clínica e relacionaram com a indução de cardiotoxicidade contendo um prognóstico ruim a doxorrubicina pode induzir cardiomiopatia e aproximadamente 10 por cento dos pacientes na dose de 250mg/ m<sup>2</sup> e quando associado a trastuzumab pode resultar em disfunção ventricular esquerda e levando a insuficiência cardíaca em alguns casos. Narayan et al. de (2016) aborda a cardiotoxicidade das antraciclina relacionado a queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, inicia-se nas primeiras doses, e está relacionada à dose cumulativa, especialmente com doses acima de 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea. (KALIL FILHO et. al, 2011)

Gil-Gil et al. (2015) devido a atuação em neoplasia de mama autores relatam a sua limitação em pacientes metastáticos como a Doxorrubicina tem um potencial de cardiotoxicidade podendo causar diminuição da fração de ejeção do ventrículo e posteriormente a insuficiência cardíaca congestiva irreversível. Para Jehn et al. (2016) a Doxorrubicina lipossomal peguilada seguido por paclitaxel são opções para o tratamento da neoplasia de mama em pacientes não candidatos a antraciclina. Não havendo testes para detecção de cardiotoxicidade induzida por antraciclina, apenas avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo na prática clínica. No cenário metastático as antraciclina são menos comumente utilizadas, em decorrência da cardiotoxicidade cumulativa e a eficácia da rebordarem com a antraciclina.

Sugerindo que a Doxorrubicina lipossomal peguilada seguido por paclitaxel são opções para o tratamento da neoplasia de mama em pacientes não candidatos a antraciclina. Nos cuidados paliativos a aplicação de doses mais baixas de quimioterapia em intervalos

menores permite uma qualidade e sobrevida global, com baixa toxicidade. Para Jehn et al., (2016) Doxorubicina lipossomal peguilada e utilizada em idosos tem eficácia comparável, mas menos cardiotoxicidade do que a doxorubicina convencional. A Doxorubicina lipossomal peguilada a tem meia-vida mais longa de 50-80h comparada a convencional 10min. A quantidade menor de doxorubicina lipossomal peguilada alcança as células cardíacas e a liberação lenta de doxorubicina evitando a concentração máxima. (GIL-GIL et al.,2015).

## **5.2 Exames para o rastreamento da cardiotoxicidade.**

Narayan et al. (2016) apontam para a avaliação da disfunção cardíaca a detecção precoce com intuito de estabelecer estratégias cardioprotetoras antes das mudanças tardias, potencialmente irreversíveis. Moreno et al. (2016) a detecção precoce e fundamental e a Ecocardiografia como instrumento a avaliar fração de ejeção do ventrículo esquerdo, alguns estudos apontam para strain longitudinal global do ventrículo esquerdo como identificação de disfunção cardíaca, contudo no miocárdio atrial ainda precisa ser elucidado.

Para Yaylai et al de (2016) os estudos referentes a função mecânica e volume do átrio esquerdo vem sendo realizados pois a um dos possíveis indicadores de disfunções e arritmias cardíacas e a função mecânica e volume do átrio esquerdo, sendo o ecocardiografia utilizado para avaliação de características atriais, mecânicas e eletromecânicas. Narayan et al. (2016) ao determinar as medidas derivadas da ecocardiografia e mecânicas do miocárdio e disfunção cardíaca esta relacionados com o tratamento do câncer de mama em sua terapêutica.

Segundo o Yaylali et al de (2016) as pacientes não demonstraram qualquer alteração significativa no esvaziamento total de átrio esquerdo, é possível considerar que a diminuição no volume de esvaziamento passivo de átrio esquerdo está relacionada à pressão elevada de ventrículo esquerdo diastólica final, pelo menos devido à disfunção diastólica de ventrículo esquerdo, contudo torna-se necessário a preservação da função mecânica atrial no início.

Para Moreno et al (2016) determinar se drogas cardiotoxícas usado para tratar neoplasia de mama prejudica a mecânica do miocárdio atrial, avaliado através do strain longitudinal global do átrio esquerdo, e se é alterado antes do ventricular. Um marcador de dano miocárdico que atue precoce anterior ao strain longitudinal global do ventrículo esquerdo ou fração de ejeção ventricular esquerda. A análise da deformação atrial é um parametro mais sensível podendo detectar dano miocárdico anteriormente ao strain longitudinal global do ventrículo esquerdo, pesquisas devem ser abordadas para elucidar a

problemática. Na perspectiva de Moreno et al. (2016) drogas para o tratamento de neoplasia de mama com potencial cardiotoxicas podem prejudicar a mecanica do miocardio atrial, avaliado pelo strain longitudinal global do atrio esquerdo, e se alterado antes do ventricular. Poderia ser um novo biomarcador contudo torna-se necessario novos estudos para tal afirmação.

### **5.3 Biomarcadores preditores da cardiotoxicidade.**

Alguns autores salientam a importância do rastreamento precoce da lesão cardíaca como estratégia cardioprotetoras e avaliação de pacientes com riscos devem ser acompanhados, evitando lesões, pausa na terapêutica e atraso de dosagem do tratamento oncológico. Foram avaliados com ecocardiograma das pacientes que apresentaram um ou mais biomarcadores elevados. Detecção e tratamento da fração de ejeção ventricular esquerdo reduzido pode impedir a progressão para insuficiência cardíaca congestiva sintomática (CARAM et. al,2015; PUTT et. al, 2015).

Putt et al. 2015 os Biomarcadores avaliados no estudo de Putt (2015) ocorreu um aumento de mieloperoxidase, fator de crescimento placentário e fator de diferenciação de crescimento 15 foram associados individualmente com um risco aumentado de cardiotoxicidade e troponina I e ativação neuro-hormonal N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B não foram associados à cardiotoxicidade.

O peptídeo natriurético do tipo B (BNP), e um preditor da gravidade da lesão miocárdica sendo liberado em resposta à sobrecarga de pressão, volume e aumento da tensão parietal do ventrículo esquerdo. Caram et al. (2015) em apresenta oito pacientes em toda a moastra com um valor elevado de peptidio natriurético e cada um tinha um ativação neuro-hormonal e n- terminal pro-b elevado. Putt et al. 2015 ao analisar os biomarcadores a associação de alteração precoce, identificou uma associação entre o aumento na na troponina I e mieloperoxidase e o risco de cardiotoxicidade, o aumento do mieloperoxidase posterior três meses prediz o risco de cardiotoxicidade durante o tratamento. O biomarcador mieloperoxidase enzima secretada por leucócitos é pró-oxidativa, acredita-se ser um marcador do estresse oxidativo. Caram et al. 2015 acredita que a prevalencia de biomarcadores cardiacos elevados podem auxiliar na avaliação de riscos e beneficios do tratamento com drogas cardiotoxicas em especial a doxorubicina convencional.

No estudo de Caram (2015) não foi capaz de avaliar pacientes assintomáticos que utilizaram antraciclina com sinais precoces de disfunção cardíaca se beneficiariam da detecção precoce, e reconhecer que requerem observação adicional e fundamental. Alguns

pacientes relataram sintomas como dispneia e fadiga poderiam ser relacionados ou não a insuficiência cardíaca congestiva porem nenhum dos pacientes entrou nos critérios. (CARAM et. al, 2015)

CARVALHO et al. (2015) foi o único a avaliar o biomarcador miR-208<sup>a</sup> contudo ao esclarecer sua atuação e falar ao detectar cardiotoxicidade. O miR-208<sup>a</sup> circulante, um microRNA específico do coração poderia ser utilizado em cardiotoxicidade induzida por drogas, contudo no estudo as pacientes com cardiotoxicidade não apresentaram miR-208<sup>a</sup> circulante na corrente sanguínea, sugerindo que a lesão ocorra no musculo esquelético antes do dano miocárdico.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta RI permitiu sintetizar a produção científica nacional e internacional acerca do conhecimento, sobre cardiotoxicidade em mulheres com neoplasia de mama que utilizaram doxorubicina. Entretanto a literatura encontrada nesta revisão, não inclui todo o conhecimento acerca do tema. É essencial que todo paciente para o qual se planeja um tratamento com potencial cardiotóxico tenha o seu risco cardiovascular avaliado e que seja traçado uma estratégia de monitoramento de função cardíaca. Neste contexto, é essencial na prática clínica uma cooperação estreita entre cardiologistas e oncologistas, de forma a equilibrar os riscos cardiotóxicos com os benefícios da terapia antineoplásica em doentes oncológicos.

Assim, nos artigos analisados, sugere-se diferentes abordagens para elucidar lacunas evidenciadas na utilização de quimioterápicos, visto que protocolos são alterados no decorrer de pesquisas e com a criação de novas estratégias de detecção precoce de cardiotoxicidade como ecocardiograma, eletrocardiograma, biomarcadores entre outros. Contudo a problemática no tratamento oncológico tem um impacto na qualidade e sobrevida, e buscar meios para o diagnóstico precoce como exames de imagem como ecocardiograma, ressonância nuclear magnética e o métodos mais invasivo como a biópsia endomiocárdica. A comunidade científica se encontra diante de um desafio; pesquisas adicionais são necessárias para desenvolver novas estratégias de prevenção e tratamento dessas complicações maiores.

## 7 REFERENCIAS

III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2009, vol.93, n.1, suppl.1, pp.3-70. ISSN 0066-782X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009002000001>.

ADÃO, Rui et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 32, n. 5, p. 395-409, 2013.

BOFF, Adriana; KOLHS, Marta; SCHAPPO, Cristiane Regina. Câncer de mama: perfil demográfico e fatores de risco. **Revista de Saúde Pública de Santa Catarina**, v. 3, n. 1, p. 21-31, 2010.

CARAM, Megan EV et al. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction in unselected patients with a history of early-stage breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 152, n. 1, p. 163-172, 2015.

Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.

CARVALHO, V. O et al, Validação da versão em português do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, v.93, n.1, 2009.

CARVALHO V. R. O. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. **Oncotarget**, v. 8, n. 4, p. 6994, 2017.

DARGIE, H. J.; HILDEBRANDT, P. R.; GÜNTER A.J.; et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial Assessing the Effects of Rosiglitazone on Echocardiographic Function and Cardiac Status in Type 2 Diabetic Patients With New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. **J Am Coll Cardiol.** v.49, n.16, p. 1696-1704, 2007.

DE OLIVEIRA SÁ, Michel Pompeu Barros et al. Cardiotoxicidade e quimioterapia. **Rev Bras Clin Med**, v. 7, p. 326-330, 2009.

DOS SANTOS, Antônio Celso Siqueira et al. Cardioncologia: anormalidades eletrocardiográficas em pacientes com cardiomiopatia pós-uso de doxorubicina. **Rev SOCERJ**, v. 22, n. 5, p. 281-288, 2009.

Eidem BW. Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1290-2.

Ferreira AL, Matsubara LS, Matsubara BB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008;6(4):278-81.

GALVÃO, C.M.; MENDES, K.D. S.; SILVEIRA, R.C.C.P. Revisão integrativa: método de revisão para sintetizar as evidências disponíveis na literatura. IN: BREVIDELLI, M.M.; SERTÓRIO, S.C.M. **Trabalho de conclusão de curso**: guia prático para docentes e alunos da área da saúde São Paulo: Iátrica, 2010. p.105-126.

GIL-GIL, Miguel J. et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel as primary chemotherapy in elderly or cardiotoxicity-prone patients with high-risk breast cancer: results of the phase II CAPRICE study. **Breast cancer research and treatment**, v. 151, n. 3, p. 597-606, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil) (INCA,2018). Disponível em <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/comunicacao/informacao/site/home/sala\\_imprensa/releases/2018/inca-estima-havera-cerca-600-mil-novos-casos-cancer-2018](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/comunicacao/informacao/site/home/sala_imprensa/releases/2018/inca-estima-havera-cerca-600-mil-novos-casos-cancer-2018)> Acessado 05/05/2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA,2012). **Rede câncer**. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/c7e6c3004eb6931788799af11fae00ee/rc19\\_integra.pdf?mod=ajperes](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/c7e6c3004eb6931788799af11fae00ee/rc19_integra.pdf?mod=ajperes)>. Acesso em: 02 mai. 2018.

JEHN, Christian F. et al. Biweekly pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in heavily pretreated metastatic breast cancer: a phase 2 study. **Clinical breast cancer**, v. 16, n. 6, p. 514-519, 2016.



KALIL FILHO, R. 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.

Lenihan D, Massey MR, Baysinger KB. Superior detection of cardiotoxicity during chemotherapy using biomarkers. *J Cardiac Fail.* 2007;13[( Suppl.2):S151.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na Enfermagem. *Texto Contexto Enferm*, v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008.

MORENO, Joel et al. Effect of breast cancer cardiotoxic drugs on left atrial myocardium mechanics. Searching for an early cardiotoxicity marker. **International journal of cardiology**, v. 210, p. 32-34, 2016.

MOURA-FERREIRA, M.C. **Formulário para Coleta de Dados em Pesquisa Bibliográfica**. 01 p. 2008 [mimeografado].

NASCIMENTO, M. C. M. O. et al. Cardiomiopatia induzida pela adriamicina: uma revisão. **Arquivos de Ciências e Saúde**, São José do Rio Preto, v. 12, n. 2, p. 111-115, 2005.

NARAYAN, Hari K. et al. Noninvasive measures of ventricular-arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics–related cardiac dysfunction. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 9, n. 10, p. 1131-1141, 2016.

POMPEO, D.A.; ROSSI, L.A.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta Paul Enferm**, v. 22, n.4, p. 434-8, 2009.

PUTT, Mary et al. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. **Clinical chemistry**, v. 61, n. 9, p. 1164-1172, 2015.

VAGNER, Rigaud Oliveira-Carvalho et al. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. **Oncotarget**, v. 8, n. 4, p. 6994, 2017.

YAYLALI, Yalin Tolga et al. Atrial Function in Patients with Breast Cancer After Treatment with Anthracyclines. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 107, n. 5, p. 411-419,