

Cardiotoxicidade por Antraciclinas em Pacientes com Leucemia Aguda: Uma Revisão da Literatura

Jessica Vanina Ortiz¹, Bruna Morhy Borges Leal Assunção², Marielle Scherrer Crosbie³ e Fernando Augusto de Freitas⁴

1. Graduada em Biomedicina pela Faculdade União das Américas, Foz do Iguaçu, PR (UNIAMERICA).
2. Médica cardiologista pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
3. Doutora em Fisiologia Cardiovascular pela Paris XII University, Paris, França.
4. Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade de São Paulo (USP).

ortiz.jvm@gmail.com

Palavras-chave

Antraciclinas
Insuficiência cardíaca
Leucemia

Resumo:

A leucemia é uma doença hematológica maligna que se caracteriza pelo acúmulo de células imaturas na medula óssea. São classificadas em mieloide e linfóide, de acordo com a linhagem celular em proliferação. É estimado no Brasil, o surgimento de mais de 10.000 novos casos em 2016. Ainda que os casos novos sejam elevados, o menor índice de mortalidade predispõe às comorbidades, especialmente das doenças cardiovasculares, entre elas, a insuficiência cardíaca. Deste modo, a cardiotoxicidade pelo uso intensivo de quimioterápicos da classe das antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, idarubicina e mitoxantrona) tem sido amplamente estudada. Assim, a frequência de desenvolvimento varia de 2% a 5% e pode atingir uma frequência de 27% ou 32%, em que a dose cumulativa surge como um fator de risco. Inclusive, o diagnóstico de doenças hematológicas (ex. leucemias e linfomas) já é um fator de risco em si. Quanto aos efeitos próprios da doença, a fibrose miocárdica e a infiltração de células cancerígenas no coração têm sido descritas; e baixos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6) e alto nível de citocina anti-inflamatória (IL-10) estão relacionados com a melhora no prognóstico. A cardiotoxicidade destaca-se então, como o efeito adverso de maior preocupação, de modo que a utilização de novos métodos identificadores de eventos cardíacos, como o GLS (Global Longitudinal Strain) são importantes para aumentar a sensibilidade de diagnóstico ao proporcionar informações adicionais e independentes. Por fim, esta revisão tem como objetivo o estudo da frequência de desenvolvimento de cardiotoxicidade e sugere que o monitoramento do paciente quando submetido à quimioterapia é um elemento essencial para melhorar o seu prognóstico.

Artigo recebido em: 14.12.2016

Aprovado para publicação em: 01.03.2017

INTRODUÇÃO

As leucemias são classificadas em mieloide quando ocorre a proliferação de mieloblastos; e em linfóide, quando há proliferação de linfoblastos na medula óssea e/ou no sangue periférico. As formas agudas mielóides correspondem a 31% dos casos em adultos, sendo a forma mais comum da doença neste grupo (American Cancer Society, 2016), ao passo que as formas agudas linfóides são mais comuns na infância compreendendo cerca de 70% dos casos (FARIAS & CASTRO, 2004).

Estima-se, no Brasil, o surgimento de 10.070 novos casos de leucemia no ano de 2016, correspondendo a um risco de 5,63 casos novos a cada 100 mil homens e 4,48 casos novos a cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde; INCA, 2015). Segundo o GLOBOCAN 2012 da Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência de câncer hematológico foi de 351.965 e para 2015 estimou-se 374 698 novos casos da doença mundialmente (WHO, 2012).

Ainda que o surgimento de novos casos seja elevado, a mortalidade vem diminuindo devido aos avanços recentes no tratamento de pacientes oncológicos e ao desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos, que minimizam o crescimento e os efeitos das células tumorais sobre as células normais. Um número maior de sobreviventes tem voltado à atenção para as comorbidades da leucemia aguda, particularmente das doenças cardiovasculares (ADÃO *et al.*, 2013; MARTINS & ROSA, 2004).

Atualmente, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 20% da mortalidade em indivíduos acima de 30 anos, homens e mulheres, no Brasil (MANSUR & FAVARATO, 2012). Em nível mundial, é a principal causa de morte, um equivalente a 17,3 milhões de mortes ao ano e espera-se que aumente para 23,6 milhões em 2030 (AHA; American Stroke Association, 2015). Desta forma, a insuficiência cardíaca destaca-se como via final da maioria das doenças que acometem o coração (MESQUITA & JORGE, 2009; BOCCHI *et al.*, 2009).

A insuficiência cardíaca (IC), segundo a definição da AHA, é uma síndrome clínica complexa que resulta em alterações estruturais e funcionais, impossibilitando o coração de agir em sua total capacidade. É um problema epidêmico em progressão (ROGER, 2013) A IC apresenta seu quadro clínico associado à diminuição da contratilidade, à dilatação do ventrículo esquerdo e à redução de sua fração de ejeção (FEVE) (MESQUITA & JORGE, 2009; BOCCHI *et al.*, 2009).

Os pacientes portadores de leucemia aguda podem ser considerados parte do grupo de risco para doenças cardíacas, uma vez que são submetidos à uma quimioterapia intensiva que consiste na administração de altas doses de medicamentos em dias consecutivos, nomeado de regime “7+3” (LARSON, 2016) com a finalidade de bloquear o aumento rápido das células sanguíneas imaturas que torna a medula óssea incapaz de produzir novas células sadias (LARSON, 2016). Entre os agentes mais utilizados encontram-se as classes das antraciclina (daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina e mitoxantrona) (LARSON & LARSON, 2016). As medicações que causam efeitos irreversíveis sobre as células cardíacas, com dependência da dose acumulada administrada (EWER & EWER, 2010).

Além da quimioterapia, outro possível fator de desenvolvimento da insuficiência cardíaca pode estar relacionado com os efeitos da própria doença no coração. Por se tratar de uma doença sistêmica, estudos reportaram uma liberação significativa de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6) e citocinas anti-inflamatórias (IL-10) (SANCHEZ-CORREA *et al.*, 2013; TSIMBERIDOU *et al.*, 2008) e detectaram a presença de infiltração de células cancerígenas no parênquima cardíaco (ALLEGRA *et al.*, 2010).

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica de trabalhos publicados entre 1983 e 2016 indexados nas bases de dados PubMed e SciELO. As estratégias de busca foram feitas de acordo com a descrição demonstrada na Tabela 1.

A seleção dos artigos seguiu os seguintes critérios: (1) diagnóstico de leucemia aguda, (2) tratamento com antraciclina e (3) relato da frequência de insuficiência cardíaca e/ou outras anormalidades cardíacas diretas.

Também houve a exclusão de trabalhos por: (1) não satisfazerem os três critérios de seleção, (2) falta de clareza nos resultados e (3) indisponibilidade da versão na íntegra.

Tabela 1 – Estratégias de busca

| ID | Busca |
|-----|--|
| #1 | anthracycline, leukemia, congestive heart failure |
| #2 | anthracyclines, cardiotoxicity, children |
| #3 | clinical heart failure, anthracycline, children, systematic |
| #4 | congestive heart failure, doxorubicin, retrospective |
| #5 | major cardiac events, anthracycline, chemotherapy |
| #6 | anthracycline, chemotherapy, leukemia, cardiotoxicity |
| #7 | Insuficiência cardíaca, leukemia, antraciclina |
| #8 | Cell infiltration, leukemia, heart failure |
| #9 | Cytokines release in leukemia patients, congestive heart failure |
| #10 | Referências em artigos de revisão |

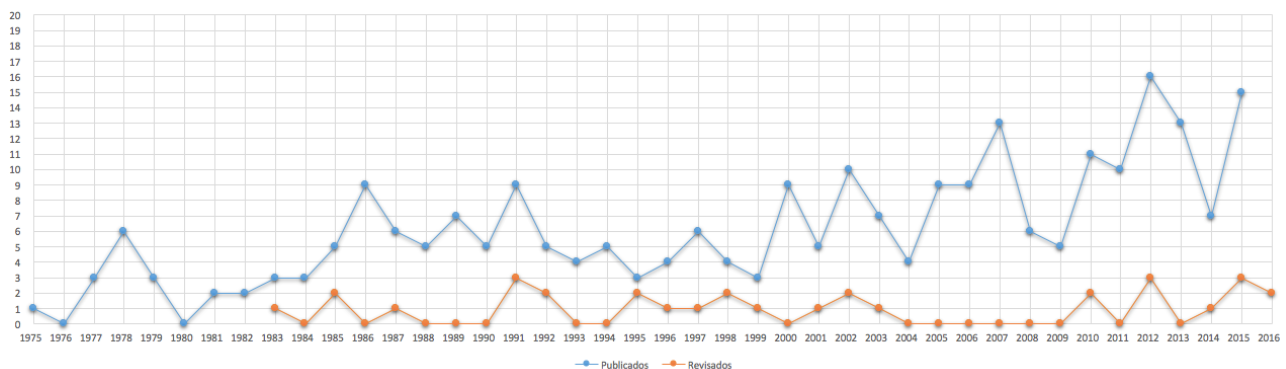
RESULTADOS

Foram identificados 90 artigos escritos na língua inglesa (n=87), portuguesa (n=2) e espanhola (n=1). Todas as publicações apresentavam características relacionadas ao tema deste trabalho. Destes, 38 foram selecionados para a revisão, sendo 33 específicos sobre antraciclina, 3 sobre infiltração cardíaca e 2 sobre a liberação de citocinas.

Dos 33 artigos (36%), 15 envolviam pacientes adultos, 13 pacientes pediátricos e 5 citavam pacientes de ambas faixas etárias. A leucemia mieloide aguda foi a forma da doença mais estudada.

Os estudos específicos sobre a frequência do desenvolvimento de cardiotoxicidade em pacientes com leucemia aguda, mesmo que de maneira sutil, têm aumentado nos últimos 30 anos.

Gráfico 1 – Número de artigos publicados desde 1975 e revisados desde 1983.



Os efeitos cardiotoxícos causados pelas antraciclinas são bem reconhecidos, com uma frequência de desenvolvimento que varia de 2% a 5% conforme descrito por Wang *et al.* (2015); e pode atingir uma frequência de 7% segundo Swain *et al.* (2003). A cardiotoxicidade destaca-se então, como o efeito adverso de maior preocupação e o seu conceito é bem amplo.

A cardiotoxicidade definida como o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, sintomática ou assintomática, é de comum acordo entre os autores que descreveram o conceito (ALI *et al.*, 2016; ANDERLINI *et al.*, 1995; BEZWODA *et al.*, 2015; DAZZI *et al.*, 2001; KHAN *et al.*, 2016; KRISCHER *et al.*, 1997; MANDELLI *et al.*, 1991; VAN DER PAL *et al.*, 2010; VOGLER *et al.*, 1992; WANG *et al.*, 2015).

Os efeitos cardiotoxícos, assim, também podem ser classificados como:

1. Diminuição assintomática da FEVE (BEZWODA *et al.*, 2015), decréscimo absoluto ≥ 10 pontos ou 15% da FEVE inicial, ou valor $\leq 45\%$ (ANDERLINI *et al.*, 1995; KHAN *et al.*, 2016; VOGLER *et al.*, 1992; VOROBIOF *et al.*, 1987);
2. Alterações eletro e ecocardiográficas (DAZZI *et al.*, 2001);
3. Morte súbita (ALI *et al.*, 2016; KHAN *et al.*, 2016; KRISCHER *et al.*, 1997; WANG *et al.*, 2015);
4. Arritmias (MANDELLI *et al.*, 1991; VOGLER *et al.*, 1992);
5. Infarto miocárdico (MANDELLI *et al.*, 1991; WANG *et al.*, 2015);
6. Choque cardiogênico (MANDELLI *et al.*, 1991);
7. Contração ventricular prematura multifocal, batimentos cardíacos extras (VOGLER *et al.*, 1992).

A insuficiência cardíaca como evento cardíaco maior (MACE) é definido por Ali *et al.*, (2016) e por Wang *et al.* (2015). Ali *et al.* (2016) citam duas características: primeiro, a IC sintomática e segundo, a morte cardíaca. Já Wang *et al.* (2015) incluem também a parada cardíaca. Por último, sinais de dispneia, edema pulmonar ou periférico e intolerância ao exercício físico são condições da IC (VAN DER PAL *et al.*, 2010)

Quando relacionada com a dose do medicamento administrado de forma prolongada, a IC é normalmente crônica e irreversível. No entanto, se ela for aguda, a reversibilidade parcial ou total é comum, devido à rápida intervenção (DRUHAN *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2010). Sabe-se que a quimioterapia com antraciclinas é intensiva em pacientes com leucemia (LARSON, 2016), por isso, uma vez que o diagnóstico de IC é dado, o prognóstico de sobrevivência é de 50% até 12 meses (ALI *et al.*, 2016).

Em adultos, foram relatadas frequências de 2,8% (WANG *et al.*, 2015), 9,5% (SARTURI, 2014), 13% (ALI *et al.*, 2016) e de 23% (KHAN *et al.*, 2016) quando submetidos a qualquer uma das antraciclinas. Quanto à frequência por indução de idarrubicina, nenhum caso foi reportado nas avaliações feitas por Pelligori *et al.* (2002). No entanto, Anderlini *et al.* (1995) observaram que 5% dos pacientes apresentaram sinais de cardiotoxicidade apenas quando a dose cumulativa de idarrubicina estava entre 150-290 mg/m².

Em relação à administração de mitoxantrona, não foi apresentado nenhum caso de cardiotoxicidade quando utilizado de forma singular (EHNINGER *et al.*, 1985; PELLICORI *et al.*, 2002), mas quando administrado em conjunto com a doxorrubicina, 6% desenvolveram cardiotoxicidade (THOMAS *et al.*, 2002).

Desta forma, como tentativa de reduzir a cardiotoxicidade, a quimioterapia combinada tornou-se parte do protocolo, em que ao paciente é administrado citarabina junto à idarrubicina, à daunorrubicina e à doxorrubicina. Bezwoda *et al.* (2015), Mandelli *et al.* (1991) e Wiernik *et al.* 1992 avaliaram a frequência de IC do uso dessa combinação. Apenas Mandelli *et al.* (1991) não relatou um resultado significativo. Wiernik *et al.* (1992) observaram 4,6% na combinação com idarrubicina e daunorrubicina, enquanto Bezwoda *et al.* 2015 observaram 8% na combinação com doxorrubicina e nenhum relato na combinação com idarrubicina.

As crianças são mais susceptíveis à cardiotoxicidade porque as antraciclinas inibem o crescimento celular cardíaco (GOLDBERG, 2012). Essa susceptibilidade pode ser notada nas frequências que foram relatadas em todos os estudos.

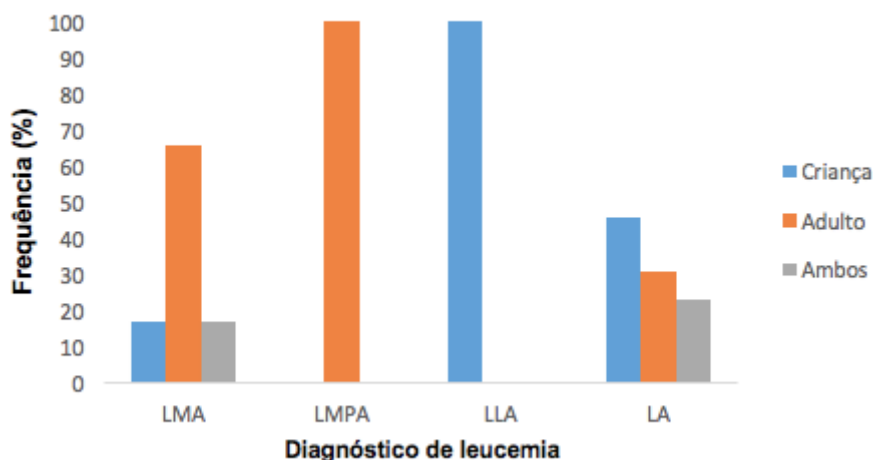
Os pacientes que foram submetidos a qualquer uma das antraciclinas, sem relato de dose para cada uma, apresentaram frequência de 1,6% (KRISCHER *et al.*, 1997), 2,5% (WATTS, *et al.*, 2012) e 3,7% (NYSOM *et al.*, 1998) com dose cumulativa <500 mg/m². Já aqueles que receberam doses superiores a 500 mg/m² apresentaram um aumento significativo nas disfunções miocárdicas clínicas, 27% no estudo de Van der Pal *et al.* (2010) e 32% nas análises de Zalewska-Szewczyk *et al.* (1999). No entanto, as disfunções cardíacas subclínicas corresponderam a 30% após indução de baixa dose (210 mg/m²) (VANDECRUYS, *et al.*, 2012).

A avaliação por administração de mitoxantrona revelou uma frequência similar, sendo 7,1% e 8%, segundo Ungerleider *et al.* (1985) e Behar *et al.* (1996), respectivamente. Apenas Lipshultz *et al.* (1991) apresentaram análises da indução de doxorubicina em pacientes pediátricos acompanhados por 6 anos. Deste modo, 9,5% desenvolveram IC (n= 11) e destes, 45% manifestaram toxicidade tardia.

Em relação à indução por daunorrubicina, um paciente (n =3) apresentou sinais clínicos de IC à dose cumulativa de 515 mg/m² (STEINHERZ *et al.*, 1995). A sua forma lipossomal causou IC em 1,6% dos pacientes (CREUTZIG *et al.*, 2013). A administração de idarrubicina provocou IC em 2,3% (CREUTZIG *et al.*, 2013).

Paciucci *et al.* (1983), Shaikh *et al.* (2013) e Vorobiof *et al.* (1987) estudaram tanto a população adulta, quanto a pediátrica na indução de mitoxantrona, reportando 15% (VOROBIOF *et al.*, 1987) e 36% (SHAIKH *et al.*, 2013) de IC com dose > 100 mg/m², e nenhum caso para as doses induzidas que não ultrapassaram 50 mg/m² (PACIUCCI *et al.*, 1983). Para o uso de idarrubicina foi identificado IC em 19%, assim como 20% quando os pacientes eram induzidos com daunorrubicina (VOGLER *et al.*, 1992).

Gráfico 2 – Relação da idade com o diagnóstico de leucemia



Em adultos, segundo Ali *et al.* (2016), o risco de desenvolver algum evento cardíaco (EC) maior em pacientes com leucemia (13%) do que em pacientes com linfoma (5%). A notar que o risco cardíaco em ambos grupos é similar. Segundo Khan *et al.* (2016), a incidência de EC em pacientes com leucemia (23%) foi bem

maior do que em pacientes com linfoma (9,3%) e com câncer de mama (6,7%). Pacientes com doenças hematológicas, essencialmente, leucemias tem risco maior (4,2%) do que pacientes com câncer de mama (0,7%), como relatado por Wang *et al.* (2015).

Em pacientes pediátricos, segundo Krischer *et al.* (1997), há um risco maior em pacientes com leucemias (1,25%) do que em pacientes com linfoma (0%) e outros tipos de câncer.

A frequência de cardiotoxicidade relatada na maioria dos trabalhos é em sua forma aguda, sendo que apenas uma publicação (BUCHILLÓN *et al.*, 2003) analisou a frequência de cardiotoxicidade progressiva (28%) e tardia (45%) relacionado à dose cumulativa de antraciclina superior a 400 mg/m². Dazzi *et al.* (2001) incluíram 7 pacientes que já apresentavam cardiomiopatia induzida por antraciclina e observaram que em 6 deles a toxicidade foi a causa direta da morte.

Levando em consideração as frequências significativas de desenvolvimento de toxicidade cardíaca relacionadas com a dose de antraciclina administrada, outros fatores também são fundamentais, a começar com diagnóstico de doença hematológica que predispõe o paciente a ter um risco maior de IC (ALLEGRA *et al.*, 2010).

Os fatores de risco são similares tanto em adultos quanto em crianças, entre eles, estão os seguintes:

1. Hipertensão (ALI *et al.*, 2016; ANDERLINI *et al.*, 1995; KHAN *et al.*, 2016; PELLICORI *et al.*, 2002; SHAIKH *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2015);

2. Doença cardiovascular: histórico familiar ou tratamento (ALI *et al.*, 2016; ANDERLINI *et al.*, 1995; KHAN *et al.*, 2016; PELLICORI *et al.*, 2002; SHAIKH *et al.*; 2013, WANG *et al.*, 2015);

3. Diabetes mellitus (ALI *et al.*, 2016; SHAIKH *et al.* 2013; WANG *et al.*, 2015);

4. Exposição prévia à antraciclinas/tratamento prolongado (ANDERLINI *et al.*, 1995; STEINHERZ *et al.*, 1991; VAN DER PAL *et al.*, 2010; VOROBIOF *et al.*, 1987; WANG *et al.*, 2016);

5. FEVE inicial com decréscimo sutil, 50-60% (ALI *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2015);

6. Sexo feminino (GOLDBERG *et al.*, 2012; KRISCHER *et al.*, 1997);

7. Dislipidemia (SHAIKH *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2016);

8. Idade no momento da quimioterapia: superior a 70 anos (ANDERLINI *et al.* 1995) e crianças menores 4 anos (LIPSHULTZ *et al.*, 1991).

9. Grenier *et al.* (1998), de forma isolada, descreveram a existência de um risco maior do paciente que sofreu de insuficiência cardíaca aguda de desenvolver cardiotoxicidade tardia.

10. A fibrose miocárdica, uma degeneração do tecido cardíaco é descrita como consequência direta dos efeitos tóxicos que as antraciclinas provocam. A descrição dessa condição foi feita em três trabalhos, um abordando pacientes adultos (DAZZI *et al.*, 2001) e dois abordando pacientes pediátricos (STEINHERZ *et al.*, 1991; STEINHERZ *et al.*, 1995).

11. Quanto à liberação de citocinas pelo organismo como resposta ao tratamento ou como efeito próprio da doença está associada à melhoria no prognóstico do paciente (SANCHEZ-CORREA *et al.*, 2013).

12. Deste modo, em relação aos efeitos próprios que a doença pode causar no paciente, Sanchez-Correa *et al.* (2013) analisaram os níveis plasmáticos de citocinas pró e anti-inflamatórias em que a produção significativa das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α e das citocinas anti-inflamatórias IL-10 foi observada em pacientes com LMA. Níveis menores de IL-6 e níveis maiores de IL-10 no plasma dos pacientes com LMA representa um fator de prognóstico favorável e relacionado com uma sobrevida maior. Níveis menores de TNF- α , também uma citocina pró-inflamatória, foi correlacionado com um maior índice de sobrevida

(TSIMBERIDOU *et al.*, 2008). Portanto, baixos níveis de citocina pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6) e alto nível de citocina anti-inflamatória (IL-10) estão relacionados com a melhora no prognóstico.

Quanto às alterações cardiológicas, citológicas e histológicas encontram-se: infiltração neoplásica cardíaca, metástase das artérias coronárias, amiloidose miocárdica e alterações hemodinâmicas (ALLEGRA *et al.*, 2010; CHENG *et al.*, 2014). Prenner *et al.* (2016) reportaram disfunção miocárdica provocada por infiltração celular leucêmica, assim como, Cheng *et al.* (2014) relataram um caso de infarto miocárdico.

Tabela 2 - Frequência de cardiotoxicidade relatada em cada publicação.

| <i>Autor</i> | <i>Cardiotoxicidade (%)</i> | <i>Medicamento</i> |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Ali <i>et al.</i> , 2016 | 13 | DXR* |
| Anderlini <i>et al.</i> , 1995 | 5 | IDR |
| Behar <i>et al.</i> , 1996 | 8 | MTX |
| Bezwoda <i>et al.</i> , 1990 | 8 e 0 | DXR e IDR (+citarabina) |
| Buchillón <i>et al.</i> , 2003 | 28,5 | DXR* |
| Creutzig <i>et al.</i> , 2013 | 2,1 e 2,3 | IDR e L-DNR |
| Dazzi <i>et al.</i> , 2001 | RC | DNR, IDR e MTX |
| Druhan <i>et al.</i> , 2015 | RC | DNR |
| Ehninger <i>et al.</i> , 1985 | NCR | MTX |
| Goldberg <i>et al.</i> , 2012 | RC | DXR |
| Grenier <i>et al.</i> , 1998 | - | - |
| Khan <i>et al.</i> , 2016 | 10,2 | DXR* |
| Krischer <i>et al.</i> , 1997 | 1,6 | DXR* |
| Lipschultz <i>et al.</i> , 1991 | 9,5 | DXR |
| Mandelli <i>et al.</i> , 1991 | RC | DXR e IDR (+citarabina) |
| Nysom <i>et al.</i> , 1998 | 3,7 | DXR* |
| Paciucci <i>et al.</i> , 1983 | NCR | MTX |
| Pellicori <i>et al.</i> , 2012 | NCR | IDR e MTX |
| Sarturi, 2014 | 9,5 | DXR* |

Tabela 2 – Frequência de cardiotoxicidade relatada em cada publicação (continuação)

| <i>Autor</i> | <i>Cardiotoxicidade (%)</i> | <i>Medicamento</i> |
|--|-----------------------------|-------------------------|
| Shaikh <i>et al.</i> , 2016 | 36 | MTX |
| Steinherz <i>et al.</i> , 1991 | 23 | DXR* |
| Steinherz <i>et al.</i> , 1995 | RC | DXR e DNR |
| Thomas <i>et al.</i> , 2002 | 6 | DXR e MTX |
| Ungerleider <i>et al.</i> , 1985 | 7,1 | MTX |
| Van der Pal <i>et al.</i> , 2010 | 27 | DXR* |
| Vandecruys <i>et al.</i> , 2012 | - | DXR* |
| Vogler <i>et al.</i> , 1992 | 19 e 20 | IDR e DNR (+citarabina) |
| Vorobiof <i>et al.</i> , 1987 | 15 | MTX |
| Wang <i>et al.</i> , 2015 | 2,8 | DXR* |
| Watts <i>et al.</i> , 2012 | 2,5 | DXR* |
| Wiernik <i>et al.</i> , 1992 | 4,6 | IDR e DNR (+citarabina) |
| Yang <i>et al.</i> , 2010 | RC | IDR |
| Zalewska-Szewczyk <i>et al.</i> , 1999 | 32 | DXR* |

* DXR = doxorubicina; DNR = daunorrubicina; IDR = idarrubicina; MTX = mitoxantrona. DXR* = Doxorubicina Equivalente - *Children's Oncology Group's Guidelines, 2008*. L-DNR = daunorrubicina lipossomal; RC = relato de caso; NCR = nenhum caso reportado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ampla definição que envolve a cardiotoxicidade e a insuficiência cardíaca, além dos critérios de diagnóstico a partir da FEVE dificulta a síntese dos resultados em pesquisas clínicas. O diagnóstico de leucemia aguda é um grupo de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade quando o tratamento se dá com antraciclina, sendo a insuficiência cardíaca a mais incapacitante. Para tanto, é essencial o acompanhamento contínuo destes pacientes.

As avaliações feitas por Buchillón *et al.* (2003) levantam a hipótese que a dose dependência para o desenvolvimento da cardiotoxicidade pode ser influenciada pelas variações individuais já que 6 de 7 pacientes

que mostraram efeitos cardiotoxicos receberam uma dose superior a 400 mg/m², ao mesmo tempo que, os pacientes sem apresentação nenhuma também receberam doses maiores que 400 mg/m². Porém, há risco também quando o tratamento se dá por doses menores, assim como relatado por Vandecruys *et al.* (2012).

A dose cumulativa é, de fato, um fator de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade em todos os seus conceitos e, essencialmente, a insuficiência cardíaca. Estudos recentes como os de Ali *et al.* (2016), Khan *et al.* (2016) e Wang *et al.* (2015), mostraram uma frequência maior de eventos cardíacos (EV), a saber, da insuficiência cardíaca em pacientes com leucemia aguda quando comparado a pacientes com linfoma, com câncer de mama e com tumores sólidos (sarcomas e carcinomas).

Em crianças, não foi possível relacionar a dose de mitoxantrona administrada de forma singular com a frequência de cardiotoxicidade desenvolvida. No entanto, a indução em conjunto com outra antraciclina ou a administração de outros tipos de antraciclinas com dose superior a 550 mg/m² causa um risco maior.

No entanto, em adultos, a relação é sim possível, e torna visível que a indução com doses cumulativas superiores a 500 mg/m² provoca um risco maior de desenvolver cardiotoxicidade.

Para isso, a utilização de novos métodos identificadores de ECs como o GLS (Global Longitudinal Strain) são importantes para aumentar a sensibilidade de diagnóstico ao proporcionar informações adicionais e independentes (ALI *et al.* 2016). (SHAIKH *et al.*, 2016). Do mesmo modo, o tratamento cardioprotetor logo no início da quimioterapia com antraciclinas pode melhorar o prognóstico e diminuir o risco de desenvolvimento de ECs (WANG *et al.*, 2015).

Por fim, o diagnóstico de doença hematológica, em especial, de leucemia, a administração de altas doses de antraciclinas e em tempo prolongado, além da apresentação de fatores de risco são elementos essenciais para o desenvolvimento de cardiotoxicidade em sua forma mais preocupante, a insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

ADÃO, R.; KEULENAER, G.; LEITE-MOREIRA, A.; BRÁS-SILVA, C. **Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention.** Rev Port Cardiol, 32 (5), p. 395-409, 2013.

ALI, M. T.; YUCEL, E.; BOURAS, S.; WANG, L.; FEI, H.; HALPERN, W. F.; SCHERRER-CROSBIE, M. **Myocardial strain is associated with adverse clinical cardiac events in patients treated with anthracyclines.** J Am Soc Echocardiogr, p. 1-6, 2016.

ALLEGRA, A.; ALONCI, A.; RUSSO, S.; CANNAVÒ, A.; PENNA, G.; D'ANGELO, A.; BELLOMO, G.; MUSOLINO, C. **Cardiac involvement in patients with hematologic malignancies.** Journal of Investigative Medicine, 58 (7), p. 859-874, 2010.

AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA); AMERICAN STROKE ASSOCIATION. **Heart Disease and Stroke Statistics – At-a-Glance.** Circulation, 131 (4), p. 29-322, 2015.

ANDERLINI, P.; BENJAMIN, R. S.; WONG, F. C.; KANTARJIAN, H. M.; ANDREEFF, M.; KORNBLAU, S. M.; O'BRIEN, S.; MACKAY, B.; EWER, M.S.; PIERCE, S. A. **Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia.** J Clin Oncol, 13 (11):2827-34, Nov. 1995.

BEZWODA, W. R.; DANSEY, R. D. **Idarubicin plus cytarabine versus doxorubicin plus cytarabine in induction therapy for acute non-lymphoid leukaemia: A randomized trial.** Leukemia and Lymphoma, 1:221–5, 1990.

- BOCCHI, E. A.; BRAGA, F. G. M.; ROHDE, L. E. P. **III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica**. Arq Bras Cardiol, 93 (1), p. 1-71, 2009.
- BUCHILLÓN, R. L.; BALEA, E. D.; GONZÁLEZ, D. E. P.; CONSU, J. A.; MUSTELIER, J. V.; MARTÍNEZ, E. E.; PADRÓN, C. H.; CUERVO, J. R. M.; TERNBLÓN, A. P.; RODRÍGUEZ, L. R.; VIAMONTE, O. A.; RAMÍREZ, P. H. **Cardiotoxicidad en pacientes com leucemia aguda promielocítica tratados com altas dosis de antraciclinas**. Rev Hematol Immunol Hemoter, v.19, n.2-3, Ciudad de Habana, Mayo-Dic, 2003.
- CHENG, H.; FELDMAN, T.; BUTT, Y.; CHOW, K.; YANG, X. Y.; BHATTACHARYYA, P. K.; VINCK, D. C. **T-cell prolymphocytic leukemia with extensive cardiovascular infiltrate**. Tex Heart Inst J, 41(6):626-30, 2014.
- CREUTZIG, U.; ZIMMERMANN, M.; BOURQUIN, J. P.; DWORZAK, M. N.; FLEISCHHACK, G.; GRAF, N. **Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004**. Blood, 122:37-43, 2013.
- DAZZI, H.; KAUFMANN, K.; FOLLATH, F. **Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukemia**. Annals of Oncology, 12: 963-966, 2001.
- DRUHAN, L.; FASAN, O.; COPELAN, O. R. **Acute heart failure in a patient with acute myeloid leukemia following daunorubicin treatment: a case report**. J Leuk, vol. 3, i. 2, 185, 2015.
- EHNINGER, G.; HO, A. D.; MEYER, P.; MJAALAND, I.; OSTENDORF, P.; SEITHER, E. **Mitoxantrone in the treatment of relapsed and refractory acute leukaemia**. Onkologie, 8, 146-148, 1985.
- EWER, M. S.; EWER, S. M. **Cardiotoxicity of anticancer treatments: What the cardiologist needs to know**. Nat Rev Cardiol, v. 7, p. 564-575, 2010.
- FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. **Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas**. Bras Patol Med Lab, v. 40, n. 2, p. 91-8, 2004.
- GOLDBERG, J. M.; SCULLY, R. E.; SALLAN, S. E.; LIPSCHULTZ, S. E. **Cardiac failure 30 years after treatment containing anthracycline for childhood acute lymphoblastic leukemia**. J Pediatr Hematol Oncol, 34(5): 395-397, Jul. 2012
- GRENIER, M. A.; LIPSCHULTZ, S. E. **Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults**. Semin Oncol, 25:72, 1998.
- KHAN, A. A.; ASHRAF, A.; SINGH, R.; RAHIM, A.; ROSTOM, W.; HUSSAIN, M.; RENNER, I.; COLLINS, N. **Incidence, time of occurrence and response to heart failure therapy in patients with anthracycline cardiotoxicity**. Intern Med J. Nov 1, 2016.
- KRISCHER J. P.; EPSTEIN, S.; CUTHBERTSON, D. D.; GOORIN, A. M.; EPSTEIN, M. L.; LIPSCHULTZ S. E. **Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the pediatric oncology group experience**. J Clin Oncol, 15, 544-552, 1997.
- LARSON, R. A. **Patient information: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment in adults (Beyond the Basics)**. Uptodate, Wolters Kluwer, 2016.
- LARSON, R. A. **Patient information: Acute myeloid leukemia (AML) treatment in adults (Beyond the Basics)**. Update, Wolters Kluwer, 2016.
- LIPSCHULTZ S. E.; COLAN, S. D.; GELBER, R. D.; PEREZ-ATAYDE, A. R.; SALLAN, S. E.; SANDERS, S. P. **Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood**. N Engl J Med, 324: 808-15, 1991.

- MANDELLI, F.; PETTI, M. C.; ARDIA, A.; DI PIETRO, N.; DI RAIMONDO, F.; GANZINA, F. **A randomised clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia. A multicentric study from the Italian Co-operative Group GIMEMA.** *European Journal of Cancer*, 7:750–5, 1991.
- MANSUR, A. P.; FAVARATO, D. **Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: Atualização 2011.** *Arq Bras Cardiol*, 2012.
- MARTINS, I.; ROSA, H. V. **Considerações toxicológicas da exposição ocupacional aos fármacos antineoplásicos.** *Rev. Bras. Med. Trab.*, Belo Horizonte, vol. 2 ,nº 2, p. 118-125, Abr/Jun, 2004.
- MESQUITA, E. T.; JORGE, A. J. L. **Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção normal – Novos critérios diagnósticos e avanços fisiopatológicos.** *Arq Bras Cardiol*, 93 (2), p. 180-187, 2009.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2016. **Incidência de câncer no Brasil.** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, p. 45-58, 2015.
- NYSOM K.; HOLM, K.; LIPSITZ, S. R. **Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia.** *J Clin Oncol*, 16:545, 1998.
- PACIUCCI, P. A.; OHNUMA, T.; CUTTNER J.; SILVER R. T.; HOLLAND, J. F. **Mitoxantrone in patients with acute leukaemia in relapse.** *Cancer Res*, 43, 3919–3922, 1983.
- PELLICORI, P.; CALICCHIA, A.; LOCOCO, F.; CIMINO, G.; TORROMEO, G. **Subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with acute promyelocytic leukemia in long-term remission after the AIDA protocol.** *Congest Heart Fail*, 18(4):217-21, Jul-Aug, 2012.
- PRENNER, S. B.; FRANKEN, A. A.; MURPHY, I. G.; MIKATI, I. A. **Rapid reversal of focal left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction resulting from myocardial infiltration by acute lymphoblastic leukemia.** *Circulation*, 133:678-679, 2016.
- SANCHEZ-CORREA, B.; BERGUA, J. M.; CAMPOS, C.; GAYOSO, I.; ARCOS, M. J.; BAÑAS, H.; MORGADO, S.; CASADO, J. G.; SOLANA, R.; TARAZONA, R. **Cytokine profiles in acute myeloid leukemia patients at diagnosis: Survival is inversely correlated with IL-6 and directly correlated with IL-10 levels.** *Cytokine*, (61), p. 885-891, 2013.
- SARTURI, B. F.; BITTENCOURT, R. I.; SPINDLER, B. M.; CONTIN, L. C. Z.; SOARES, T. B.; PAIVA, M. F.; BURIN, M. M.; DAUDT, L. E. **Avaliação de cardiotoxicidade pós uso de antraciclina em paciente com leucemia mieloide aguda entre os anos de 2007 e 2013.** 34ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS. 2014.
- SHAIKH, A. Y.; SURYADEVARA, S.; TRIPATHY, A.; AHMED, M.; KANE, J. L. **Mitoxantrone-induced cardiotoxicity in acute myeloid leukemia – A velocity vector imaging analysis.** *Echocardiography*, 2016.
- STEINHERZ, L. J.; STEINHERZ, P. G.; TAN, C. T. **Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients.** *Med Pediatr Oncol*, 24:352, 1995.
- STEINHERZ, L. J.; STEINHERZ, P. G.; TAN, C. T.; HELLER, G.; MURPHY, M. L. **Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy.** *JAMA*, 266:1672-7, 1991.
- SWAIN, S. M.; WHALEY, F. S.; EWER, M. S. **Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials.** *Cancer*, 97 (11), p. 2869-79, 2003.
- THOMAS, X.; LE, Q. H.; FIERE, D. **Anthracycline-related toxicity requiring cardiac transplantation in long-term disease-free survivors with acute promyelocytic leukemia.** *Ann Hematol*, 81:504–507, 2002.

- TSIMBERIDOU, A. M.; ESTEY, E.; WEN, S.; PIERCE, S.; KANTARJIAN, H.; ALBITAR, M.; KURZROCK, R. **The prognostic significance of cytokine levels in newly diagnosed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes.** *Cancer*, 113, p. 1605-13, 2008.
- UNGERLEIDER, R. S.; PRATT, C. B.; VIETTI, T. J. **Phase I trial of mitoxantrone in children.** *Cancer Treat Rep*, 69, 403-407, 1985.
- VAN DER PAL, H. J.; VAN DALEN, E. C.; HAUPTMANN, M. **Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study.** *Arch Intern Med*, 170:1247, 2010.
- VANDECRUYS, E.; MONDELAERS, V.; DE WOLF, D. **Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood.** *J Cancer Surviv*, 6:95-101, 2012.
- VOGLER, W. R.; VELEZ-GARCIA, E.; WEINER, R. S.; FLOUM, M. A.; BARTOLUCCI, A. A.; OMURA, G. A. **A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: A Southeastern Cancer Study Group study.** *Journal of Clinical Oncology*, 10:1103-11, 1992.
- VOROBIOF, D. A.; FALKSON G.; COCCIA-PORTUGAL, M. A.; TERBLANCHE A. P. S. **Mitoxantrone in the treatment of acute leukaemia.** *Invest New Drugs*, 5, 383-388, 1987.
- WANG, L.; TAN, T.; HALPERN, E.; NEILAN, T.; FRANCIS, S.; PICARD, M.; FEI, H.; HOCHBERG, E.; ABRAMSON, J.; WEYMAN, A.; KUTER, I.; SHERRER- CROSBIE, M. **Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy.** *Am J Cardiol*, 116, p. 442-446, 2015.
- WATTS, R. G.; GEORGE, M.; JOHNSON, W. H. **Pretreatment and routine echo- cardiogram monitoring during chemotherapy for anthracycline-induced cardiotoxicity rarely identifies significant cardiac dysfunction or alters treatment decisions: a 5-year review at a single pediatric oncology center.** *Cancer*, 118:1919e1924, 2012.
- WIERNIK, P. H.; BANKS, P. L. C.; CASE JR. D. C.; ARLIN, Z. A.; PERIMAN, P. O.; TODD, M. B. **Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia.** *Blood*, 79:313-9, 1992.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). GLOBOCAN 2012. **Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.** International Agency for Research on Cancer. Acesso em: 22 jun 2016. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx.
- YANG, S.; CHUANG, M.; LI, D. **The development of congestive heart failure and ventricular tachycardia after first exposure to idarubicin in a patient with acute myeloid leukaemia.** *Br J Clin Pharmacol*, v. 69(2), p. 209-2011, 2010.
- ZALEWSKA-SZEWCZYK, B.; LIPIEC, J.; BODALSKI, J. **Late cardiotoxicity of anthracyclines in children with acute leukemia.** *Klin Pädiatr*. 211, 1999.

