



CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS TRATADOS COM ANTRACICLINAS

CARDIOTOXICITY IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS TREATED WITH ANTHRACYCLINES

Micaelle Chagas MORAIS

Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

E-mail: micaelle.chagas@mail.uft.edu.br

ORCID: 0000-0002-0962-4376

Maria Tereza Ferreira ALBUQUERQUE

Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

E-mail: maria.albuquerque@mail.uft.edu.br

ORCID: 0000-0002-1129-5559

Joaquim Guerra de Oliveira NETO

Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

E-mail: joaquim.guerra@mail.uft.edu.br

ORCID: 0000-0002-8068-2026

RESUMO

As antraciclina são agentes antineoplásicos bastante utilizados na atualidade, principalmente para o tratamento de linfomas, sarcomas, leucemia e câncer de mama. Embora eficientes, elas podem levar a graves efeitos colaterais, destacando-se a cardiotoxicidade. Sabendo da prevalência desses quimioterápicos na população oncológica pediátrica e dos efeitos tardios que impactam significativamente a qualidade de vida dos futuros adultos, esta pesquisa tem como objetivo definir o perfil dos pacientes oncológicos pediátricos que desenvolvem cardiotoxicidade após o uso de esquemas quimioterápicos com antracíclicos para o tratamento de leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda e osteossarcoma. Trata-se de um estudo descritivo, tipo censo, retrospectivo e transversal, com abordagem quantitativa. A amostra será composta por prontuários de pacientes que estiveram internados em um hospital de um município de referência no interior do estado do Maranhão, no período de 2018 a 2022. As variáveis a serem coletadas serão: sexo, idade do paciente, alterações do ecocardiograma antes, durante e após o tratamento e o tipo de neoplasia tratada. Os dados serão analisados utilizando programas estatísticos de relevância científica e serão apresentados por meio de gráficos e tabelas. Os resultados esperados são um

maior desenvolvimento de cardiotoxicidade em crianças com menos de 4 anos de idade, de sexo feminino. Assim, a partir da descoberta do perfil dos pacientes, será possível que os profissionais da saúde tenham um olhar mais atento ao triar as crianças, antes mesmo de começar o tratamento oncológico, realizando condutas de prevenção ao dano cardíaco e não apenas de correção, reduzindo a cardiotoxicidade futura.

Palavras-chave: Antraciclinas. Cardiotoxicidade. Fatores de risco.

ABSTRACT

Anthracyclines are antineoplastic agents widely used nowadays, mainly for the treatment of lymphomas, sarcomas, leukemia, and breast cancer. Although effective, they can lead to serious side effects, especially cardiotoxicity. Knowing the prevalence of these chemotherapy drugs in the pediatric oncology population and the late effects that significantly impact the quality of life of future adults, this research aims to define the profile of pediatric oncology patients who develop cardiotoxicity after the use of chemotherapy regimens with anthracyclines for the treatment of acute lymphoid leukemia, acute myeloid leukemia, and osteosarcoma. This is a descriptive, census-type, retrospective, cross-sectional study with a quantitative approach. The sample will be composed of medical records of patients who were admitted to a hospital in a reference municipality in the interior of the state of Maranhão, in the period from 2018 to 2022. The variables to be collected will be: gender, patient age, echocardiogram changes before, during and after treatment, and the type of neoplasm treated. The data will be analyzed using statistical programs of scientific relevance and will be presented by means of graphs and tables. The expected results are a higher development of cardiotoxicity in female children under 4 years of age. Thus, from the discovery of the patients' profile, it will be possible for health professionals to have a more attentive look when screening children, even before starting oncologic treatment, performing behaviors to prevent cardiac damage and not only to correct it, reducing future cardiotoxicity.

Keywords: Anthracyclines. Cardiotoxicity. Risk factors.

INTRODUÇÃO

As antraciclina são agentes antineoplásicos, sendo amplamente utilizadas na atualidade e reconhecidas para o tratamento de linfomas, sarcomas, leucemia e câncer de mama. Elas surgiram no ano de 1960, a partir da actinobactéria *Streptomyces peucetius var. caesius*, sendo a doxorrubicina e a daunorrubicina suas primeiras formas isoladas. Mesmo que bastante utilizadas, ainda não se sabe ao certo os mecanismos de ação dessas drogas, mas suspeita-se de uma combinação deles para que ela consiga agir de forma ampla. Um dos mecanismos discutidos é a capacidade que as antraciclina têm de intercalar pares bases do DNA, inibindo as RNA e DNA polimerases e, conseqüentemente, impedindo a replicação das células tumorais (SALLUSTIO et al., 2020; HAJJAR et al., 2020).

Embora as antraciclina sejam amplamente administradas, elas estão relacionadas a vários efeitos adversos decorrentes de seu uso, sendo a toxicidade cardíaca o de maior importância clínica. Vários mecanismos podem ser colocados em pauta para explicar esses efeitos, sendo um deles a lesão miocárdica decorrente da formação de espécies reativas de oxigênio. Esses radicais serão formados a partir de um ciclo de redução e oxidação da aglicona, uma estrutura da molécula de antraciclina, e dos complexos de ferro da molécula, os quais atacam o músculo cardíaco, lesionando-o. Destaca-se também a importância das mitocôndrias no efeito cardiotoxico dessas drogas e, sendo o músculo cardíaco bastante rico dessas organelas, ele se torna ainda mais suscetível aos efeitos adversos advindos do tratamento. (LOAR et al., 2017; SALLUSTIO et al., 2020).

Em publicação disponibilizada por uma renomada sociedade médica americana enfatizou que a toxicidade cardiovascular em indivíduos mais jovens está relacionada ao uso de antracíclicos. Foi esclarecido por ela que as células que possuem uma maior capacidade de sofrer mitose acabam se recuperando mais facilmente dos efeitos adversos produzidos pelas antraciclina. No entanto, o miocárdio é um tecido composto por células de capacidade regenerativa bastante limitada, o que o torna ainda mais suscetível aos efeitos tóxicos produzidos por essas drogas, principalmente a longo prazo. Sabendo disso, é de fundamental importância buscar informações

atualizadas sobre o uso dessas drogas e as complicações cardíacas que elas têm causado à população pediátrica (LIPSHULTZ et al., 2013).

A cardiotoxicidade decorrente do uso de antraciclinas pode se manifestar de forma aguda (até 2 semanas após o primeiro ciclo), subaguda (até 1 ano após o primeiro ciclo) ou tardia (após o fim do tratamento). A nível de endomiocárdio, será possível observar, de forma gradativa, alguns indícios de envolvimento cardíaco pela droga, tais como: áreas de fibrose intersticial, perda de estrias, células miocárdicas vacuolizadas, degeneração e hipertrofia de miócitos e, tudo isso, na ausência de miocardite. A toxicidade aguda pode não vir acompanhada ou não ter relação com envolvimento cardíacos futuros, sendo que ela pode ocorrer durante a infusão da droga ou pouco tempo depois. Algumas formas agudas de acometimento do coração são as anormalidades eletrocardiográficas, tais como taquicardia sinusal, bradiarritmias ou taquiarritmias. Já se tratando de efeitos subagudos, é possível encontrar pericardite e miocardite e, por fim, a insuficiência cardíaca se apresenta como principal dano crônico (KATZ et al., 2013; LOAR et al., 2017).

A insuficiência cardíaca, principal sinal de dano cardíaco por antracíclicos, pode ser analisada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sendo essa considerada o padrão-ouro para avaliação da função cardíaca. No entanto, quando seus valores são reduzidos significativamente, os danos já são praticamente irreversíveis e o tratamento é destinado somente para a estabilização do problema. Entende-se que a cardiotoxicidade está ligada não apenas a dose acumulada que o paciente recebe, mas também ao sexo, à idade, ao esquema de administração das drogas, à presença de alguma comorbidade cardiovascular preexistente, ao histórico de radioterapia no mediastino, ao histórico de terapia com outras antraciclinas e ao uso concomitante de outras drogas, como o paclitaxel, a ciclofosfamida e o trastuzumabe (BALLESTEROS et al., 2020; MANCILLA, ISKRA e AUNE, 2019).

A população pediátrica precisa ser analisada de maneira especial quanto ao risco de desenvolver toxicidade cardíaca pós-medicamentosa. Isso ocorre pelo fato de elas possuírem uma janela temporal muito maior para que as complicações tardias surjam e se desenvolvam, causando sequelas devastadoras a elas, tempo esse que um paciente adulto ou idoso talvez não tenha. Isso ainda se une ao fato de que crianças muito jovens apresentam menor depuração de alguns fármacos, o que contribui com a

maior chance de se desenvolver cardiotoxicidade, especialmente no primeiro ano de tratamento (SALLUSTIO et al., 2020).

Em um hospital da Indonésia foi realizado um estudo retrospectivo com 49 pacientes, sendo que cinco apresentaram cardiotoxicidade precoce, enquanto 33 apresentaram redução da FEVE, resultado esse de grande significância. A dose média acumulada de antracíclicos que apresentou risco nesses pacientes foi maior ou igual a 120mg/m². Esse estudo evidenciou a grande prevalência de distúrbios cardíacos em indivíduos tão jovens tratados com antraciclina, o que é capaz de impactar negativamente a qualidade de vida deles (SAMOSIR et al., 2021).

No ano de 1969, um estudo publicado em periódico de grande visibilidade e importância científica alertou os profissionais de saúde sobre os efeitos colaterais das antraciclina, destacando as complicações cardíacas. Nesse momento foi explicitada a possibilidade de cardiotoxicidade em pacientes oncológicos tratados com doses baixíssimas de antraciclina. Além disso, foi bastante discutido que em pacientes adultos as complicações são mais agudas do que na população pediátrica, sendo que esta última apresenta maior relação de toxicidade com a dose acumulada do que aquela. Após a administração das antraciclina, suas concentrações plasmáticas caem rapidamente, enquanto os níveis de excreção renal e fecal são mínimos. Essas premissas levam o pesquisador a crer que essas drogas se aderem rapidamente aos tecidos e, caso o tratamento seja em doses diárias, os efeitos colaterais podem ser amplificados pela alta concentração tecidual da droga. Essa realidade leva à inferência de que o método de tratamento e o cronograma de aplicação da medicação também exercem influência sobre os efeitos cardíacos advindos (BONADONNA et al., 1969).

É notória a necessidade de utilizar as antraciclina em tratamentos oncológicos nos últimos cinco anos por sua comprovada eficácia científica, aceita por diversos autores, tais como Loar e colaboradores (2017). Sabendo da quantidade de efeitos tóxicos que essas drogas podem causar, tornou-se necessária a realização de pesquisas que reúnam os principais fatores de risco relacionados ao uso dessas drogas. É necessário também buscar as formas de administração e a dose cumulativa na população pediátrica que mais condiz com efeitos cardiotóxicos na atualidade. Tudo isso tem o intuito de melhorar a conduta médica para que seja a mais cardioprotetiva possível, contornando os fatores que predispõem um desfecho pior para as crianças

que, por serem de tão pouca idade, necessitam que um coração o mais funcionante possível e livre de efeitos tóxicos tardios que possam surpreendê-las.

Portanto, ao saber quais os principais fatores de risco que corroboram para um maior dano cardíaco, será possível inferir as crianças mais predispostas e dedicar uma maior atenção a elas. Prever de forma precoce as alterações cardíacas é um dos principais critérios para a elaboração de uma melhor proposta terapêutica de resgate, como evidenciado por Santos e Gallafrio (2017), reduzindo os riscos de uma grave insuficiência cardíaca como resposta tardia ao tratamento na criança. Diante do exposto, surge o seguinte questionamento: Qual o perfil de pacientes atendidos em unidade oncológica pediátrica que desenvolveram cardiotoxicidade por utilização de antracíclicos?

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, tipo censo, retrospectivo e transversal, com abordagem quantitativa. Os dados foram obtidos nos prontuários de pacientes pediátricos por meio de formulário semiestruturado contendo as variáveis de sexo, idade do paciente, conclusão do ecocardiograma antes, durante e após o tratamento e tipo de neoplasia tratada.

A população e amostra do presente estudo foi representada por todos os prontuários, que estavam arquivados no Serviço de Atendimento Médico Ambulatorial e Estatística (SAME), dos pacientes que foram internados e tratados no serviço de oncologia pediátrica por diagnóstico de neoplasias hematológicas (leucemias linfoides e mieloides agudas) e tumores sólidos (osteossarcoma), com idade de até 17 anos 11 meses e 29 dias, admitidos no serviço entre os meses de julho de 2018 a julho de 2022. O período de análise se deve ao momento que foi instituído, como protocolo da instituição, a necessidade de realizar o exame de ecocardiograma antes, durante e após o tratamento oncológico com antracíclicos.

Foram incluídos no estudo aqueles prontuários completos, de pacientes na faixa etária pediátrica (idade entre 0 anos e 17 anos 11 meses e 29 dias), com diagnóstico de leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda ou osteossarcoma, que foram atendidos e tratados no serviço de oncologia pediátrica do hospital, que fizeram uso de qualquer dose de antraciclina, que possuíam exame de ecocardiograma antes e/ou

após o tratamento anexados, com laudos ou contendo conclusões do exame descritos no prontuário.

Foram excluídos da pesquisa aqueles prontuários incompletos ou ilegíveis para as variáveis a serem estudadas, fora da faixa etária estabelecida, pacientes atendidos antes de julho de 2018, pacientes pediátricos com neoplasias que não eram leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda ou osteossarcoma, ou que não foram tratados com antracíclicos. Serão excluídos também aqueles que tinham alguma cardiopatia de base anterior ao tratamento, para que sejam evitadas confusões quanto ao real efeito da droga estudada.

O estudo foi realizado em um hospital que presta serviço complementar ao Sistema Único de Saúde no tratamento oncológico para pediatria do Oeste do Maranhão e região Norte do Tocantins, situado no município de Imperatriz. O referido hospital foi fundado em 15 de julho de 1975 e vem sofrendo melhorias, se tornando, na atualidade, referência em diversos serviços, como cirurgias e demais tratamentos oncológicos e pediátricos. O serviço de oncologia foi instituído na unidade no ano de 2006. Ao final de 2017 se firmou um convênio entre o governo do Estado do Maranhão e o hospital, quando, na oportunidade, foi inaugurado uma Unidade de Oncologia Pediátrica com capacidade de atender 43 municípios. O estudo foi realizado nos meses de agosto a outubro de 2022, envolvendo os prontuários de pacientes da unidade a partir do ano de 2018.

RESULTADOS

Foram selecionados os prontuários de 50 crianças e adolescentes dentro da faixa etária pediátrica (entre 0 anos e 17 anos 11 meses e 29 dias). Dentre esses, 38 (76%) possuíam o diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) do tipo B, 8 (16%) possuíam o diagnóstico de LLA do tipo T, 2 possuíam Leucemia Mieloide Aguda (LMA) do tipo M7, 1 era LMA do tipo M3 e 1 LMA do tipo M2.

Dos 50 pacientes, 17 evoluíram a óbito durante o tratamento, sendo que o óbito mais precoce ocorreu 12 dias após o início do tratamento, e o mais tardio havia ocorrido 1 ano e 2 meses após o início do tratamento, sendo uma média em torno de 4 meses após o início do tratamento. Dos que evoluíram a óbito, 10 eram LLA B, 6 eram LLA T e 1 era LMA M2. É possível notar também a taxa de mortalidade de cada tipo de

leucemia, visto que 26% dos LLA B evoluíram a óbito, contra 75% de mortalidade dos pacientes com LLA T. Das mieloides, o único paciente do subtipo M2 também foi a óbito.

Dos 50 pacientes analisados, 24 possuíam ecocardiograma pré-tratamento, sendo que a fração de ejeção variou de 62% a 76% e 11 possuíam eco durante o tratamento, sendo que a fração de ejeção variou entre 60% e 73% (sendo que somente 4 desses foram os mesmos pacientes que tinham o eco pré). Dessa forma, 31 pacientes possuíam eco antes e/ou durante o tratamento, e nenhum deles possuía comprometimento cardíaco. Ao buscar os ecocardiogramas pós tratamento foram encontrados dados para um total de 9 pacientes, visto que os outros ainda não haviam terminado de tratar ou evoluíram a óbito. Dos 9, somente 1 também possuía outro exame de controle realizado anteriormente para fins comparativos. As frações de ejeção pós tratamento variaram de 66% a 70% e o paciente que possuía o controle foi de uma fração de ejeção de 72% para uma de 69% em 2 anos e 6 meses com um uso de antracíclicos no protocolo GBTLI 2009, por 2 anos e 4 meses.

A se tratar de sexo, dos 50 pacientes estudados, 18 (36%) eram do sexo feminino e 32 (64%) eram do sexo masculino. Dos 17 óbitos, 7 (41%) eram do sexo feminino e 10 (59%) do sexo masculino. Dessa forma, 38% das meninas evoluíram a óbito, contra 31% dos meninos. Já se tratando de idade, 23 dos pacientes tinham menos de 5 anos quando tiveram o diagnóstico da neoplasia, sendo que 8 (34%) evoluíram a óbito; 17 foram diagnosticados entre os 5 e os 10 anos de idade, sendo que 5 (29%) faleceram, enquanto 7 tinham mais de 10 anos quando descobriram a doença, sendo que 3 (42%) não resistiram. 1 estava sem a idade marcada no prontuário e 2 sem a idade de início do tratamento.

Já se tratando de osteossarcoma, por ser mais raro que os casos de LLA e LMA, só haviam 3 prontuários para análise. Esses pacientes tinham a idade de 15 e 17 anos. Os 3 pacientes realizaram eco pré-tratamento, com FE que variaram de 66% a 84%. O eco pré-tratamento de um dos pacientes tinha uma FE de 84%. Oito meses após o início do tratamento foi realizado outro eco, que foi percebida uma FE de 45%, com comprometimento sistólico de ventrículo esquerdo, quando foram iniciadas drogas cardioprotetoras. O tratamento foi finalizado 3 meses após esse eco, e 5 meses após o fim do tratamento foi realizado um novo eco, com FE de 66%. Já outro paciente com

osteossarcoma saiu de uma FE de 69% pré-tratamento para uma FE de 60% no intervalo de 18 meses, somado ainda ao aparecimento de regurgitação tricúspide.

DISCUSSÃO

A partir da ideia inicial do estudo, foi realizada a coleta de dados baseando-se no questionário proposto. Ao tabelar os dados dos pacientes que iniciaram o tratamento somente a partir de julho de 2018, conforme pensado inicialmente, foi percebido que o número total de pacientes seria menor que a quantidade necessária para dar prosseguimento à pesquisa. A partir de então, a data de início do tratamento deixou de ser um critério de exclusão. Ao ampliar esse filtro, foram encontrados 50 pacientes do hospital estudado que se enquadravam nos critérios determinados, sendo que a data de início de tratamento mais antiga foi dada em 23 de agosto de 2016.

Um dos principais fatores a ser avaliado no trabalho em questão é a fração de ejeção do ecocardiograma, pois é a partir disso que poderá ser estimada a possibilidade de cardiotoxicidade ou não, sendo esse o dado mais sensível e o que é utilizado para triagem nos dias atuais. Como proposto, o ideal é comparar a função cardíaca antes, durante e após o tratamento. Esse quesito foi tido como mais um desafio, pois as crianças que iniciaram o tratamento antes de julho de 2018 não estavam enquadradas no novo protocolo da oncologia do hospital, o qual solicitava um ecocardiograma em todos os pacientes antes do tratamento. Assim, esse dado esteve em falta em vários dos prontuários contabilizados para a pesquisa. Já aqueles que iniciaram o tratamento após a data supracitada até possuíam o exame inicial, mas o final não existia visto que o tratamento ainda não havia sido encerrado, o que também comprometeu os dados da pesquisa.

Em virtude de tantos fatores de confusão, este estudo não pôde trazer a clareza dos dados da forma prevista, mas independente disso as variáveis colhidas puderam ser analisadas para se estimar um resultado dentro do grupo alvo.

Ao se analisar os dados conjuntamente, foi observada uma maior prevalência estatisticamente significativa para os casos de LLA do tipo B se comparado ao tipo T. No entanto, os pacientes que cursarem com o segundo tipo vão provar de uma maior gravidade da doença e uma maior chance de evoluir a óbito. Isso pôde ser confirmado com os dados que demonstraram uma prevalência de 76% do tipo B contra 16% do

tipo T, mas quando observada a mortalidade, foram 26% contra 71%, respectivamente. O tipo menos prevalente de LLA, portanto, é também o mais grave.

Ao buscar nos dados colhidos os indicativos de manifestações cardíacas, pôde ser observado que a fração de ejeção não foi alterada de maneira considerável. No entanto, cabe discutir sobre a significância estatística desse dado. A fração de ejeção (FE), embora seja o meio mais fácil de quantificar a toxicidade cardíaca, é também uma das alterações mais tardias que ocorrem no contexto do uso de antracíclicos. Pode-se concluir com os dados que, pelo menos no intervalo de 3 anos, o uso desses quimioterápicos não altera significativamente a FE, mas em hipótese alguma isso deve inferir na afirmação de que não há dano cardíaco. Para isso seria necessário o uso de marcadores mais sensíveis ao dano miocárdico, como é o caso da dosagem de troponinas.

Além disso, quando o coração chega ao ponto de alterar sua FE, o dano já foi tamanho que se torna irreversível. Se o acompanhamento fosse realizado com dados mais precoces, o dano existente poderia ser revertido ou ter sua curva de piora minimizada, evitando que chegue a um grau de drástica redução da FE e consequentemente de uma insuficiência cardíaca grave quando o paciente se tornar um adulto jovem ou um idoso.

Foi observada ainda na amostra uma diferença significativa de diagnósticos relacionada ao sexo, tendo uma maior prevalência no sexo masculino, com um valor de 64% contra 36%. Já se tratando de índice de mortalidade, não foi percebida uma diferença estatisticamente significativa. É natural que haja mais óbitos entre os meninos justamente pelo maior quantitativo de diagnósticos. A respeito, por fim, da idade, nota-se que existe uma diferença significativa na quantidade de diagnósticos por idade, sendo que na população menor que 5 anos é a idade mais comum de serem diagnosticados esses tipos de neoplasia. No entanto, não há significância no índice de mortalidade, sendo ele diretamente proporcional ao número de diagnósticos.

Se tratando dos casos de osteossarcoma, a primeira conclusão percebida é a idade de incidência, nota-se que é uma neoplasia que acomete adolescentes tardios ou adultos jovens, visto que a idade que os pacientes da amostra tinham quando foi realizado o diagnóstico eram 15 e 17 anos, não havendo nenhuma criança com quadro semelhante. Foi observado também que um dos pacientes tiveram sua FE

drasticamente reduzida durante o tratamento, passando de 84% a 45% em 7 meses. No entanto, o ato de realização precoce do diagnóstico e a prescrição de drogas cardioprotetoras cooperaram com o aumento da FE alguns meses depois do fim do tratamento. Isso demonstra a necessidade de diagnóstico precoce para entrar com tratamento.

A redução tão dramática em tão pouco tempo da FE nesses pacientes pode ser questionada por diversos fatores. Uma das hipóteses é a baixa possibilidade de desenvolvimento de insuficiência cardíaca em crianças, mesmo com um longo tratamento com antracíclicos. No entanto, isso não isenta os riscos de problemas cardiovasculares futuros. Outra questão a ser colocada em pauta é o tipo de antraciclina utilizada, sendo possível que o protocolo contra osteossarcoma seja mais cardiotoxíco. Todas essas questões, para ser mais elucidadas, necessitam de novas pesquisas que foquem nesses aspectos.

CONCLUSÃO

A partir da discussão acima apresentada, pode-se concluir que a LLA do tipo B é o tipo mais comum de neoplasias em crianças, mas a LLA do tipo T é a de maior gravidade. Foi observado também um maior número de diagnósticos em meninos com menos de 5 anos, não sendo observada diferença significativa na taxa de mortalidade dos pacientes de diferentes sexos, sendo proporcional somente ao número de diagnósticos.

Já se tratando de um contexto cardiológico, foi percebido que crianças e adolescentes com LLA ou LMA não possuem redução significativa da FE imediata ao tratamento com antracíclicos, não excluindo a possibilidade de consequências quando eles se tornarem adultos. É possível que haja dano cardíaco, mas que ainda não seja refletido na alteração da FE. Dessa forma, é necessário que os centros de oncologia pediátrica adotem marcadores mais sensíveis, como é o caso da troponina, para a observação de danos cardíacos e sejam administradas medicações de proteção cardíaca antes mesmo de a FE ser alterada.

Já se tratando dos pacientes com osteossarcoma, foi observado que o tratamento influencia muito a FE, até mesmo poucos meses após o início do tratamento. Mas um diagnóstico precoce e o uso de drogas cardioprotetoras são

capazes de estabilizar o caso e até mesmo de revertê-lo após o fim do uso dos quimioterápicos.

Nesse contexto, são necessárias mais pesquisas no assunto, tanto para entender o papel das troponinas cardíacas e suas curvas no decorrer do tratamento quimioterápico em crianças, quanto para relacionar quais as drogas mais afetam o sistema cardíaco do paciente. São necessárias novas pesquisas em centros maiores de referência em lugares diferentes do Brasil para que se possa também entender o contexto de cada região. Dessa forma, a medicina poderá evoluir muito com o tratamento tanto oncológico quanto cardiológico de crianças e adolescentes, colaborando com a qualidade de vida dos idosos do futuro.

REFERÊNCIAS

BALLESTEROS, A. L. et al. Early-onset Cardiotoxicity assessment related to anthracycline in children with leukemia. A Prospective Study. **Colombia Medica**, [S.L.], 8 set. 2020. Universidad del Valle. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.25100/cm.v52i1.4542>>. Acesso em 15 de maio de 2022.

BONADONNA, G et al. CARDIAC TOXICITY OF DAUNORUBICIN. **The Lancet**, [S.L.], v. 293, n. 7599, p. 837-838, abr. 1969. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)92093-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(69)92093-5)>. Acesso em 13 de abril de 2022.

HAJJAR, L. A. et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 115, n. 5, p. 1006-1043, nov. 2020. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.36660/abc.20201006>>. Acesso em 06 de abril de 2022.

KATZ, A. et al. **Tratado de oncologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 757-763. Acesso em 13 de abril de 2022.

LIPSHULTZ, S. E. et al. Long-term Cardiovascular Toxicity in Children, Adolescents, and Young Adults Who Receive Cancer Therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions. **Circulation**, [S.L.], v. 128, n. 17, p. 1927-1995, 22 out. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1161/cir.0b013e3182a88099>>. Acesso em 02 de junho de 2022.

Micaelle Chagas MORAIS; Maria Tereza Ferreira ALBUQUERQUE; Joaquim Guerra de Oliveira NETO. CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS TRATADOS COM ANTRACICLINAS. JNT Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. 2023. FLUXO CONTÍNUO – MÊS DE JULHO. Ed. 43. VOL. 1. Págs. 521-533. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculadefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculadefacit.edu.br.

LOAR, R. W. et al. State of the art review: chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. **Congenital Heart Disease**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 5-15, 11 dez. 2017. Computers, Materials and Continua (Tech Science Press). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/chd.12564>>. Acesso em 13 de abril de 2022.

MANCILLA, T. R. et al. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children. **Comprehensive Physiology**, [S.L.], p. 905-931, 12 jun. 2019. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c180017>>. Acesso em 05 de junho de 2022.

SALLUSTIO, B. C. et al. Is there scope for better individualisation of anthracycline cancer chemotherapy? **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 87, n. 2, p. 295-305, 30 nov. 2020. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14628>>. Acesso em 20 de maio de 2022.

SAMOSIR, S. M. et al. Risk Factors of Daunorubicine Induced Early Cardiotoxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: a retrospective study. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 1407-1412, 1 maio 2021. EpiSmart Science Vector Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2021.22.5.1407>>. Acesso em 11 de maio de 2022.

SANTOS, M.V.C; GALLAFRIO, C.C. CARDIO-ONCOLOGIA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 282-289, 1 dez. 2017. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de Sao Paulo. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20172704282-9>>. Acesso em 18 de abril de 2022.