

## SINAIS E SINTOMAS DE CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER SUBMETIDOS À TERAPIA ANTINEOPLÁSICA: REVISÃO DE ESCOPO\*

SIGNS AND SYMPTOMS OF CARDIOTOXICITY IN CANCER PATIENTS UNDERGOING ANTINEOPLASTIC THERAPY: SCOPING REVIEW\*

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER: REVISIÓN DE ALCANCE\*

- 1 Evelyn Barcelos de Jesus<sup>1</sup>
- 2 Lyvia da Silva Figueiredo<sup>2</sup>
- 3 Ana Carla Dantas Cavalcanti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional do Câncer – INCA. Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal Fluminense – UFF, Doutora em Ciências Cardiovasculares. Niterói, RJ - Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Federal Fluminense – UFF, Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa - EEAAC, Departamento de Fundamentos de Enfermagem e Administração - MFE. Niterói, RJ - Brasil.

**Autor Correspondente:** Evelyn Barcelos de Jesus

**E-mail:** evelyn.jesus@gmail.com

### Contribuições dos autores:

**Análise Estatística:** Evelyn B. Jesus, Ana C. D. Cavalcanti; **Aquisição de Financiamento:** Evelyn B. Jesus; Ana C. D. Cavalcanti; **Coleta de Dados:** Evelyn B. Jesus, Lyvia S. Figueiredo; **Conceitualização:** Evelyn B. Jesus, Ana C. D. Cavalcanti; **Gerenciamento de Recursos:** Evelyn B. Jesus, Ana C. D. Cavalcanti; **Gerenciamento do Projeto:** Evelyn B. Jesus, Ana C. D. Cavalcanti; **Investigação:** Evelyn B. Jesus; **Metodologia:** Evelyn B. Jesus, Lyvia S. Figueiredo, Ana C. D. Cavalcanti; **Redação - Preparo do Original:** Evelyn B. Jesus, Ana C. D. Cavalcanti; **Redação - Revisão e Edição:** Evelyn B. Jesus, Ana C. D. Cavalcanti; **Software:** Evelyn B. Jesus, Lyvia S. Figueiredo; **Supervisão:** Evelyn B. Jesus, Ana C. D. Cavalcanti; **Validação:** Ana C. D. Cavalcanti; **Visualização:** Evelyn B. Jesus.

**Fomento:** CAPES/COFEN.

**Submetido em:** 01/08/2022

**Aprovado em:** 26/09/2023

### Editores Responsáveis:

- 1 Christiane Inocência Vasques
- 2 Luciana Regina Ferreira da Mata

### RESUMO

**Objetivo:** mapear os sinais e sintomas de pacientes adultos submetidos à terapia antineoplásica cardiotoxica. **Método:** revisão de escopo de acordo com a metodologia do Instituto Joanna Briggs. A busca foi realizada nas bases Medline/PubMed, LILACS/BVS, Cochrane Library/Wiley, CINAHL e SCOPUS em dezembro de 2021. Os estudos foram gerenciados pelo Endnote e selecionados no Rayyan, de acordo com os critérios de elegibilidade. **Resultados:** foram identificados 297 estudos e destes, 25 foram incluídos na revisão. Foram mapeados sinais e sintomas de danos cardiovasculares diretos e indiretos, associados a alterações estruturais, funcionais e isquêmicas. **Conclusão:** os sinais e sintomas mais frequentemente citados nos estudos foram dor torácica, diminuição da fração de ejeção, insuficiência cardíaca, arritmias e dispnéia. O mapeamento apresentado neste estudo pode contribuir para o reconhecimento precoce desses sinais e sintomas, direcionando a prática em saúde.

**Palavras-chave:** Antineoplásicos; Cardiotoxicidade; Neoplasias; Oncologia; Sinais e Sintomas.

### ABSTRACT

**Objective:** to map the signs and symptoms of adult patients undergoing cardiotoxic antineoplastic therapy. **Method:** scope review according to Joanna Briggs Institute (JBI). The search was carried out in Medline/PubMed, LILACS/BVS, Cochrane Library/Wiley, CINAHL and SCOPUS in December 2021. The studies were managed by Endnote and selected in Rayyan, based on the selectivity criteria. **Results:** 297 studies were identified and of these 25 were included in the review. Signs and symptoms of direct and indirect cardiovascular damage associated with structural, functional and ischemic changes were mapped. **Conclusion:** the most cited signs and symptoms in the studies were chest pain, decreased ejection fraction, heart failure, arrhythmias and dyspnea. The mapping presented in this study can contribute to their early recognition and guide health practice.

**Keywords:** Antineoplastic Agents; Cardiotoxicity; Neoplasms; Medical Oncology; Signs and Symptoms.

### RESUMEN

**Objetivo:** Mapear los signos y síntomas de pacientes adultos en tratamiento con antineoplásicos cardiotoxicos. **Método:** Revisión de alcance según metodología Joanna Briggs Institute. La búsqueda se realizó en Medline/PubMed, LILACS/BVS, Cochrane Library/Wiley, CINAHL y SCOPUS en diciembre de 2021. Los estudios fueron administrados por Endnote y seleccionados en Rayyan, con base en los criterios de selectividad. **Resultados:** se identificaron 297 estudios y de estos 25 se incluyeron en la revisión. Se mapearon signos y síntomas de daño cardiovascular directo e indirecto asociados a cambios estructurales, funcionales e isquémicas. **Conclusión:** Los signos y síntomas más citados en los estudios fueron dolor torácico, fracción de eyección disminuida, insuficiencia cardíaca, arritmias y disnea. El mapeo presentado en este estudio puede contribuir para su reconocimiento temprano y orientar la práctica en salud.

**Palabras clave:** Antineoplásicos; Cardiotoxicidad; Neoplasias; Oncología Médica; Signos y Sintomas.

### Como citar este artigo:

Jesus EB, Figueiredo LS, Cavalcanti ACD. Sinais e sintomas de cardiotoxicidade em pacientes com câncer submetidos à terapia antineoplásica: revisão de escopo. REME - Rev Min Enferm [Internet]. 2024 [citado em \_\_\_\_ \_\_\_\_];28:e-1535. Disponível em: <https://doi.org/10.35699/2316-9389.2024.40679>

\*Artigo extraído de dissertação: Jesus, Evelyn Barcelos de. Protocolo assistencial de enfermagem para avaliação e manejo de pacientes adultos submetidos à terapia oncológica cardiotoxica: estudo metodológico [dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2019. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/11683?locale-attribute=en>

## INTRODUÇÃO

A oncologia ganhou destaque significativo nos últimos anos. O câncer se tornou a segunda maior causa de mortalidade da população mundial, atrás apenas das doenças cardiovasculares<sup>(1-2)</sup>. Nos últimos 20 anos, devido à modernização tecnológica e ao progresso e avanço da terapia antineoplásica, a taxa de sobrevivência dos pacientes oncológicos aumentou significativamente. No entanto, para alcançar esse resultado, um preço considerável foi pago, devido à gravidade dos efeitos adversos do tratamento intensivo contra o câncer. As terapias inovadoras, com efeitos agudos e tardios, afetaram a qualidade de vida dos pacientes<sup>(1-5)</sup>.

Durante a primeira década do século XXI, surgiram muitas questões sobre a relação entre as alterações cardiovasculares e o tratamento contra o câncer. A quimioterapia tem como objetivo induzir a apoptose celular ou necrose rápida das células cancerosas, muitas vezes com ação também direcionada para diminuir o crescimento tumoral e suprimir a angiogênese do câncer. Quando esses mecanismos afetam o coração, causam efeitos tóxicos conhecidos como cardiotoxicidade<sup>(2-5)</sup>.

Na prática clínica, com a melhoria das taxas de sobrevivência dos pacientes, os efeitos cardiovasculares da terapia contra o câncer estão se tornando cada vez mais relevantes. Fica evidente a necessidade de equilibrar os objetivos do tratamento antineoplásico com os objetivos cardiológicos. A colaboração entre a cardiologia e a oncologia desempenha um papel crucial na redução dos efeitos adversos cardiovasculares e no alcance de melhores resultados nas terapias antineoplásicas cardiotoxícas<sup>(2-5)</sup>. A tendência de utilização de doses progressivamente maiores de antineoplásicos cardiotoxícos, como as antraciclina, a introdução de novos agentes antitumorais também nocivos às células cardíacas, a interação quimioterápica e a associação da radioterapia potencializam os efeitos maléficos às células cardíacas. O surgimento dessa complicação sem o adequado acompanhamento e manejo pode determinar a interrupção da quimioterapia, comprometer a cura do câncer ou o seu adequado controle<sup>(2-5)</sup>.

Diante disso, torna-se imprescindível o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas da cardiotoxicidade para garantir uma assistência de qualidade e a tomada de decisão clínica na prática em saúde cardio-oncológica. Com o objetivo de identificar o que já foi produzido na literatura de forma consistente e utilizando metodologia apropriada, este estudo se propõe a mapear os sinais e sintomas de pacientes adultos submetidos à terapia antineoplásica cardiotoxíca a partir da seguinte pergunta:

Quais os sinais e sintomas de cardiotoxicidade em pacientes adultos com câncer em tratamento antineoplásico?

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão de escopo, conduzida de acordo com a metodologia do *Joana Briggs Institute*, sistematizada pela estratégia PCC<sup>(6)</sup>, que representa um acrônimo para P (População) paciente adulto com câncer, C (Conceito) sinais e sintomas e C (Contexto) cardiotoxicidade. A revisão foi registrada no *The Open Science Framework* sob a identificação DOI: 10.17605/OSF.IO/XRK8M, sendo desenvolvida e estruturada com base nas recomendações do guia internacional *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA –ScR)<sup>(7-8)</sup>.

### Critério de Elegibilidade

Critérios de inclusão: foram considerados os estudos que abordaram os sinais e sintomas da cardiotoxicidade em pacientes adultos oncológicos, acima de 18 anos, de qualquer tipo de câncer. Foram incluídos nesta revisão os seguintes tipos de fontes: estudos descritivos, qualitativos, metodológicos, conceituais e/ou de reflexão, clínicos randomizados controlados, com delineamento experimental ou quase experimental; séries temporais ou caso controle. As revisões de qualquer natureza foram consideradas para identificação de estudos citados nas referências, e não para inclusão no mapeamento. A literatura cinzenta também foi considerada, como dissertações e teses. Definiu-se como limites de busca os documentos publicados em inglês, espanhol ou português, sem limite de tempo. Critérios de exclusão: estudos sem descrição metodológica e/ou com abordagem da temática não correspondente ao PCC.

### Fontes de Informação

Foi realizada a busca bibliográfica em 28 de dezembro de 2021, nas bases de dados: Medline/PubMed da *National Library of Medicine*, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências e Saúde (LILACS) do Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Cochrane Library* (Wiley), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e SCOPUS (Elsevier) do Portal de Periódicos da Capes. Também foi realizada a busca de literatura cinzenta na *Open Access Theses and Dissertations* (OATD).

## Estratégia de Busca

Os termos foram identificados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), *Medical Subject Heading* (MeSH) e *CINAHL Headings* e estes relacionados com os operadores booleanos AND para interseção de conjuntos e OR para soma de termos. A estratégia de busca considerou a interseção dos termos referente a População, Conceito e Contexto do PCC.

Tabela 1- Estratégia de busca nas bases de dados

BASES	ESTRATÉGIA DE BUSCA
MEDLINE/ PUBMED	("neoplasms"[mh] OR "neoplasms"[All]) AND ("Signs and Symptoms"[mh] OR "signs"[All] AND "symptoms"[All] OR "signs and symptoms"[All]) AND ("cardiotoxicity"[mh] OR cardiotoxicity[all])
Cochrane Library	neoplasm OR neoplasms in Title Abstract Keyword AND "Signs and Symptoms" OR signs OR symptoms in Title Abstract Keyword AND cardiotoxicity in Title Abstract Keyword
LILACS	(neoplasm OR neoplasms OR neoplasia*) AND ("Signs and Symptoms" OR signs OR symptoms OR "sinais e sintomas" OR sinais OR sintoma*) AND (cardiotoxicity OR cardiotoxicidade) AND (db:(LILACS" OR "IBECS" OR "CUMED" OR "BDENF" OR "BIGG" OR "BRISA"))
CINAHL	( (TI neoplasm OR neoplasms ) OR (SU neoplasm OR neoplasms) OR (AB neoplasm OR neoplasms) ) AND ( (TI "Signs and Symptoms" OR signs OR symptoms) OR (SU "Signs and Symptoms" OR signs OR symptoms) OR (AB "Signs and Symptoms" OR signs OR symptoms) ) AND ( (TI cardiotoxicity) OR (SU cardiotoxicity) OR (AB cardiotoxicity) )
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY(neoplasm OR neoplasms) AND TITLE-ABS-KEY("Signs and Symptoms" OR signs OR symptoms) AND TITLE-ABS-KEY(cardiotoxicity))
OATD	neoplasm* AND cardiotoxicity

Fonte: Elaborado pelas autoras, Niterói, Rio de Janeiro, 2023

## Seleção de fontes de evidência

Os resultados das buscas foram importados para o gerenciador de referências *Endnote* para identificação das duplicações; em seguida, foram exportados para o aplicativo *Rayyan* do *Qatar Computing Research Institute* (QCRI), onde realizou-se o processo de seleção por análise de título e resumo, possibilitando a seleção cega e a condução da seleção individual e, simultânea. A seleção por título e resumo se deu por dois revisores independentes, e os estudos incluídos para avaliação do texto completo foram controlados em planilha Excel gerada a partir do

*Rayyan*. As divergências relativas à inclusão ou à exclusão dos artigos foram resolvidas após discussão e consenso entre as pesquisadoras. Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram lidos na íntegra e avaliados em detalhes na extração de dado.

## Extração de dados

O processo de extração e agrupamento dos dados foi realizado por dois revisores, de forma independente, com preenchimento de uma planilha pré-elaborada no editor de texto *Microsoft Excel*. As divergências encontradas foram tratadas individualmente para a unificação dos dados e o consenso dos revisores. As variáveis utilizadas na extração de dados foram predefinidas e simplificadas. Na tabela 2, para a descrição dos autores, foram considerados os nomes citados na primeira página de cada estudo, o país onde o estudo foi publicado, o desenho do estudo, a metodologia utilizada, e foram considerados a população (amostra, gênero, faixa etária e tipo de câncer), o antineoplásico envolvido e o conceito, sinais e sintomas da cardiotoxicidade. Na tabela 2 - número dos estudos, sinais e sintomas de cardiotoxicidade, cânceres e antineoplásicos envolvidos.

## Síntese dos Resultados

Os estudos incluídos foram sintetizados e analisados de forma narrativa, gráfica e por meio de tabelas. São apresentados as tabelas dos resultados, o fluxograma PRISMA-ScR e uma nuvem de palavras, construída no *Pro Word Cloud*, uma extensão do *Windows*, que possibilitou a apresentação hierarquizada dos sinais e sintomas mais citados de cardiotoxicidade nos artigos incluídos.

## Aspectos Éticos

Por tratar-se de um estudo secundário que utiliza exclusivamente textos científicos, esta revisão de escopo dispensa apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

## RESULTADOS

A estratégia de busca permitiu identificar 297 artigos, dos quais 22 foram excluídos por duplicidade e 275 artigos foram inseridos no *Rayyan* para serem analisados por dois revisores independentes a partir da leitura dos títulos e resumos, considerando os critérios de inclusão e exclusão. Isso levou à exclusão de 209 artigos que não

atenderam aos critérios. Portanto, um total de 66 artigos foram selecionados para leitura completa, dos quais 41 foram excluídos por não abordarem a questão do estudo (PCC). Por fim, 25 estudos elegíveis foram incluídos e permitiram a análise qualitativa<sup>(9-33)</sup>. O fluxograma PRISMA-ScR (Figura 1) demonstra todas as buscas bibliográficas e o processo de seleção, desde a identificação até a inclusão final dos estudos, como mostrado na Figura 1.

### Características de fontes de evidência

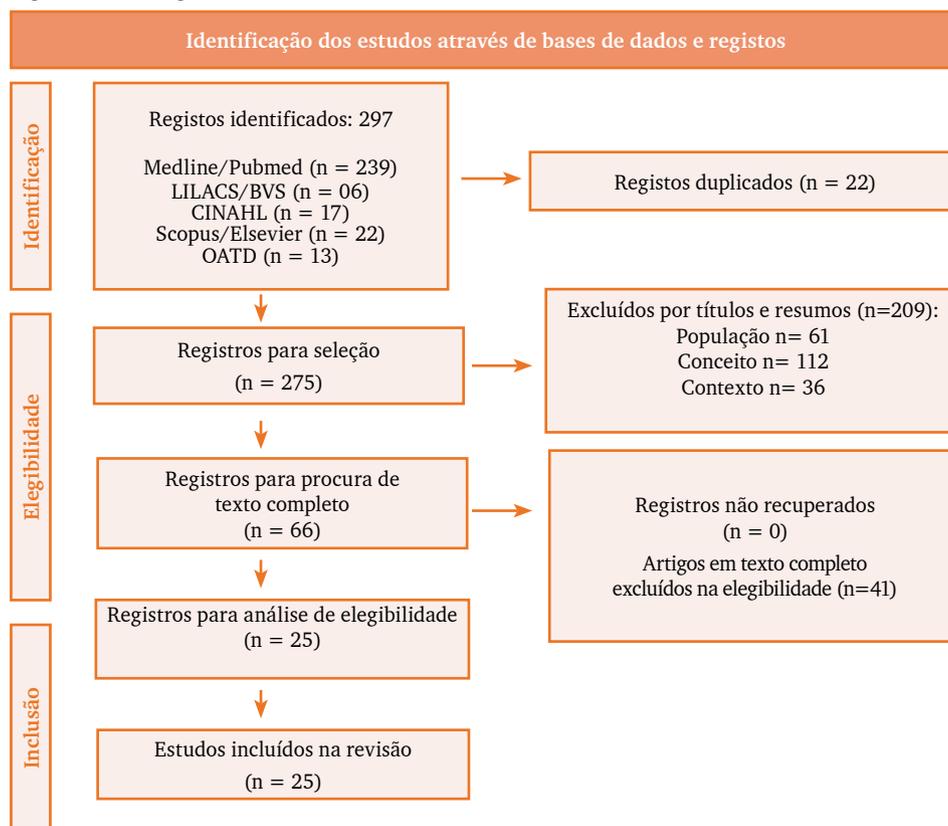
Para garantir uma cobertura abrangente, os dados extraídos dos 25 artigos incluídos foram detalhadamente descritos na tabela 2. Os estudos incluídos foram analisados qualitativamente e, em termos de metodologia, 12 (48%) eram estudos de caso, 12 (48%) eram estudos observacionais e 1 (4%) era um ensaio clínico. Os artigos foram publicados em 16 nacionalidades diferentes, com 6 (24%) estudos conduzidos nos EUA, 3 (12%) na Suécia, 2 (8%) na Itália e 2 (8%) no Japão. Os demais países tiveram apenas uma publicação. Todos os estudos foram publicados entre 1982 e 2017, com 6 (24%) publicados em 2017. A síntese das características dos estudos,

incluindo autoria, ano de publicação, país, desenho do estudo, população, antineoplásico e sinais e sintomas de cardiotoxicidade, é apresentada na tabela 2 em ordem cronológica decrescente de publicação.

Os estudos também foram agrupados relacionando os sinais e sintomas da cardiotoxicidade, câncer e antineoplásicos envolvidos (Tabela 3).

A pesquisa possibilitou a identificação dos danos cardiovasculares diretos e indiretos da terapia oncológica cardiotoxica, que vão além do coração, afetando todo o sistema cardiovascular e musculoesquelético. Esses danos incluem alterações na estrutura e função cardíaca, oxigenação do miocárdio e risco de trombose, bem como alterações eletrocardiográficas isquêmicas e fatais, arritmias fatais (como fibrilação atrial/ventricular), dispnéia, dor torácica, edema periférico, fraqueza, redução da pressão arterial, morte súbita, palpitação, parada cardiorrespiratória, choque cardiogênico, redução da fração de ejeção ventricular esquerda, taquicardia e trombose. A partir de uma representação qualitativa, a nuvem de palavras abaixo sintetiza os principais sinais e sintomas da cardiotoxicidade identificados nos estudos incluídos (Figura 2).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA- ScR



Fonte: elaborado com base nas recomendações do PRISMA-ScR<sup>8</sup>. Niterói, RJ, Brasil, 2023.

Tabela 2 - Síntese das características dos estudos incluídos

Estudo / Autor	Ano/ País	Desenho do Estudo	População			Antineoplásicos	Sinais e sintomas Cardiotoxicidade
			Nº	Gênero/ Faixa Etária	Câncer		
E=1 <sup>(9)</sup> Tjionas H, Gupta AK	2017 EUA	Estudo de caso	1	Mulher 70 anos	Mieloma Múltiplo	Carfilzomibe	Dispneia, bradicardia, bloqueio atrioventricular e insuficiência cardíaca grave
E=2 <sup>(10)</sup> Grazziotin LR, Picon PD	2017 Brasil	Estudo multicêntrico prospectivo	109	Mulheres 26-84 anos	Mama	Trastuzumabe	Insuficiência cardíaca
E=3 <sup>(11)</sup> Liu et al.	2017 China	Estudo de caso	1	Mulher 62 anos	Mama	Antraciclina	Regurgitação mitral grave e insuficiência cardíaca congestiva
E=4 <sup>(12)</sup> Watanabe H et al.	2017 Japão	Estudo de caso	1	Mulher 78 anos	Pulmão	Osimertinibe	Dispneia e insuficiência cardíaca congestiva
E=5 <sup>(13)</sup> Lampropoulos S et al.	2017 Grécia	Estudo de caso	2	Homens 65 e 49 anos	Colorretal	Capecitabina	Infarto agudo do miocárdio e parada cardíaca e assistolia
E=6 <sup>(14)</sup> Kwakman JJ et al.	2017 Holanda	Estudo retrospectivo	1973	Homens/ Mulheres >18 anos	Colorretal metastático	Capecitabina Oxaliplatina Bevacizumabe	Isquemias, arritmias, dor torácica, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca congestiva
E=7 <sup>(15)</sup> Polk A et al.	2016 Dinamarca	Estudo observacional retrospectivo	452	Mulheres Média de 63 anos	Mama	Capecitabina	Dor torácica, dispneia, palpitações, fibrilação atrial, alterações do segmento ST, onda T e prolongamento do QTc, infarto agudo miocárdio e parada cardíaca letal
E=8 <sup>(16)</sup> Van Keerberghen CA et al.	2016 Bélgica	Estudo de caso	1	Mulher 46 anos	Mama	Sinutinibe	Hipotensão, taquicardia, dispneia, eletrocardiograma com micro voltagens e inversão de onda T, troponina I elevada e insuficiência cardíaca congestiva grave
E=9 <sup>(17)</sup> Alici H et al.	2015 Turquia	Coorte prospectivo	51	Mulheres Homem Média 51 anos	Mama	Antraciclina Trastuzumabe Ciclofosfamida 5-FU Radioterapia	Diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, aumento da velocidade de fluxo da transmitral e diminuição significativa da relação entre eles
E=10 <sup>(18)</sup> Jordan JH et al.	2014 EUA	Estudo longitudinal	65	Homens Mulheres 51 ± 12 anos	51 Mama 14 hemato-lógicos	Antraciclina, Anticorpo monoclonal Antimicrotúbulo	Diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e lesão em miocárdio
E=11 <sup>(19)</sup> Khan MF et al.	2014 EUA	Estudo de caso	1	Homem 56 anos	Pâncreas	Gencitabina	Insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 15 a 20% com hipocinesia
E=12 <sup>(20)</sup> Y-Hassan S et al.	2013 Suécia	Estudo de caso	1	Homem 55 anos	Colorretal	Capecitabina	Síndrome de takotsubo, choque cardiogênico, infarto agudo do miocárdio e disfunção ventricular esquerda
E=13 <sup>(21)</sup> Kim SM et al.	2012 Coréia	Estudo de caso	1	Homem 83 anos	Cólon	5-FU Leucovorin, Oxaliplatina	Dor torácica, elevação do segmento ST, aterosclerose arterial, espasmo e estenose da artéria coronária
E=14 <sup>(22)</sup> Lestuzzi C et al.	2010 Itália	Estudo de caso	1	Mulher 47 anos	Mama metastático	Capecitabina	Angina de esforço e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 55%
E=15 <sup>(23)</sup> Farina A et al.	2009 Itália	Estudo de caso	1	Homem 53 anos	Cólon metastático	Capecitabina	Dor torácica e alteração do segmento ST

Continua...

...continuação.

Tabela 2 - Síntese das características dos estudos incluídos

Estudo / Autor	Ano/ País	Desenho do Estudo	População			Antineoplásicos	Sinais e sintomas Cardiotoxicidade
			Nº	Gênero/ Faixa Etária	Câncer		
E=17 <sup>(25)</sup> Luján J et al.	2002 Espanha	Estudo de caso	1	Homem 69 anos	Cólon metastático	Cisplatina 5-FU	Angina instável, dispneia e alteração do segmento ST
E=18 <sup>(26)</sup> Okumura H. et al.	2002 Japão	Coorte	13	Homens Mulheres 24 - 68 anos	Leucemia aguda	Daunorrubicina	Insuficiência cardíaca congestiva e elevação dos níveis plasmáticos do BNP
E=19 <sup>(27)</sup> Meyer CC et al.	1997 EUA	Coorte	483	Homens/ Mulheres Média 60.9 ± 11.9 anos	Cânceres distintos	5-FU	Angina, taquicardia, hipotensão, dor torácica e morte súbita
E=20 <sup>(28)</sup> Keefe DL et al.	1993 EUA	Estudo de caso	5	Homens/ Mulheres 47 - 68 anos	Cânceres distintos	5-FU	Elevação de ST e arritmias ventriculares, infarto agudo do miocárdio e parada cardíaca
E=21 <sup>(29)</sup> Eskilsson J et al.	1988 Suécia	Coorte	76	Homens/ Mulheres Mediana 28 - 80 anos	Cânceres distintos	5-FU Cisplatina	Dor torácica, alteração no seguimento ST, fibrilação atrial e ventricular.
E=22 <sup>(30)</sup> Landys K et al.	1985 Suécia	Coorte	42	Mulheres 36 - 80 anos	Mama	Mitoxantrona	Diminuição da fração de ejeção ventrículo esquerdo
E=23 <sup>(31)</sup> Sharifi R et al.	1985 EUA	Ensaio clínico randomizado	21	Homens > 50 anos	Próstata	Leuprolide Dietilestilbestrol	Infarto agudo do miocárdio fatal, arritmia e trombose venosa.
E=24 <sup>(32)</sup> Cornbleet MA et al.	1984 Países Baixos	Coorte prospectivo	134	Mulheres 28 - 80 anos	Mama	Mitoxantrona	Alteração eletrográficas, depressão de ST, onda P invertida e presença de múltiplos ventrículos ectópicos
E=25 <sup>(33)</sup> Lahtinen R et al.	1982 Finlândia	Série temporal	37	Homens Mulheres 18 - 73 anos	Cânceres sólidos distintos/hematológicos	Doxorrubicina Daunorrubicina	Queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, fraqueza, dispneia, edema periférico, angina, taquicardia e fraqueza

Fonte: Elaborado pelas autoras, Niterói, RJ, Brasil, 2023

## DISCUSSÃO

Os 25 estudos incluídos expuseram os efeitos cardiotoxícos de diferentes antineoplásicos administrados em diferentes dosagens em pacientes com cânceres diferentes. Durante a síntese qualitativa dos estudos, percebeu-se que os antineoplásicos geram sinais e sintomas associados às alterações de estrutura, função, oxigenação cardíaca e trombogênicas. A mais recente diretriz de cardio-oncologia do mundo é brasileira, publicada em 2020. Considera o diagnóstico de cardiotoxicidade a partir da confirmação de uma nova alteração cardiovascular durante ou após

o tratamento antineoplásico, seja de natureza clínica e/ou alteração em biomarcadores e/ou em exame de imagem cardiovascular, tendo sido excluídas outras etiologias. Recomenda que pacientes com risco cardiovascular recebam acompanhamento de acordo com protocolos de seguimento específicos para cada antineoplásico<sup>(34)</sup>.

Dentre os antineoplásicos com potencial elevado de cardiotoxicidade mais citados nos estudos incluídos, encontram-se a 5-fluorouracil (5-FU), capecitabina (antimetabólicos), doxorrubicina, daunorrubicina (antraciclina) e trastuzumabe (anticorpo monoclonal). Verificou-se



evidenciada nos estudos E12<sup>(20)</sup>, E19<sup>(27)</sup>, E20<sup>(28)</sup> e E21<sup>(29)</sup>, onde os pacientes evoluíram com choque cardiogênico, fibrilação ventricular, parada cardiorrespiratória e morte súbita<sup>(20,27-29)</sup>.

Em contrapartida, a Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia, 2020, afirma que o mecanismo pelo qual esses antineoplásicos causam toxicidade cardíaca não foi completamente definido, havendo hipóteses relacionadas ao espasmo agudo dos vasos, toxicidade direta aos miócitos, disfunção endotelial e estado de hipercoagulabilidade, que também pode causar trombose. A taxa de incidência de cardiotoxicidade é de 3,9% a 12,5%<sup>(34)</sup>.

Em relação às antraciclina, que são comumente utilizadas no tratamento de leucemia aguda, linfoma, câncer de mama, tireoide e fígado, os estudos incluídos mostraram que os pacientes apresentam sinais e sintomas de cardiotoxicidade, como fadiga, fraqueza, edema periférico, ortopneia, dispneia aos esforços, taquicardia e dor torácica. Além disso, são observadas alterações de biomarcadores, disfunção do ventrículo esquerdo e IC<sup>(11,17,18,23,26)</sup>. Os mecanismos envolvidos na cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina são considerados bastante complexos. Um estudo publicado em 2020 aprofundou o conhecimento sobre o estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose, que desempenham um papel importante no desenvolvimento da cardiomiopatia. A doxorubicina interrompe o equilíbrio das mitocôndrias, resultando em dano<sup>(37)</sup>.

Há consenso na literatura quanto à dose-dependência e gravidade da cardiotoxicidade causada pelas antraciclina. A Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia, 2020, destaca a importância de uma dose cumulativa máxima de doxorubicina de 400-550 mg/m<sup>2</sup>. A disfunção diastólica devido à toxicidade cumulativa dose-dependente ocorre com uma dose cumulativa de 200 mg/m<sup>2</sup>, enquanto a disfunção sistólica ocorre com doses acima de 400 mg/m<sup>2</sup><sup>(34)</sup>. Com base nesse contexto, a mesma diretriz recomenda uma avaliação cardiovascular rigorosa e a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) antes do início do tratamento com antraciclina. É preconizado o monitoramento periódico com ecocardiograma (ECO) com resultado basal normal, seguido de ECO após 3 meses, 6 meses e 1 ano do início do tratamento. Se o resultado basal do ECO estiver limítrofe (50-55%), deve-se realizar a análise de troponina/NT-proBNP até 72 horas após a administração da antraciclina e repetir o ECO após 3 meses, 6 meses e 1 ano do início do tratamento. Caso o resultado basal do ECO revele disfunção do ventrículo esquerdo (<50%), é necessário realizar a análise de troponina/NT-proBNP até 72 horas após a administração

da antraciclina e repetir o ECO após 45 dias, 6 meses e 1 ano do início do tratamento com antraciclina. Além disso, destaca-se a importância de incluir na avaliação do ECO a análise da função sistólica biventricular e da função diastólica<sup>(34)</sup>.

Em relação aos biomarcadores cardíacos, a coorte E19 acompanhou 13 pacientes com leucemia aguda em uso de daunorrubicina. Verificou-se que 3 pacientes desenvolveram IC sintomática e 5 pacientes apresentaram IC subclínica durante ou após o término do tratamento. Nos pacientes que não desenvolveram IC, os níveis de peptídeo natriurético tipo-B (BNP) permaneceram dentro da faixa normal. Porém, nos pacientes com IC, o nível plasmático de BNP aumentou acima do normal. Concluiu-se que a elevação do nível plasmático de BNP precedeu a manifestação tanto da IC clínica quanto da subclínica, o que indica que o BNP pode ser útil para diagnóstico precoce da cardiotoxicidade induzida por antraciclina<sup>(27)</sup>.

Corroborando com essa coorte, o Manual de Condutas em Cardio-oncologia 2018 recomenda a dosagem precoce de Troponinas 0h, 24h e 72h após cada ciclo, e também a dosagem de BNP (ou NT-proBNP), para pacientes com alto risco de cardiotoxicidade. Além disso, é recomendada a dosagem tardia de troponinas e BNP (ou NT-proBNP) 1 mês após o ciclo, assim como a dosagem de peptídeos natriuréticos para acompanhamento ambulatorial da cardiotoxicidade por antraciclina<sup>(35)</sup>. Além das diversas disfunções causadas pelas antraciclina quando utilizadas isoladamente, estudos descrevem que associar a radioterapia torácica, mediastinal ou mamária prévia ou concomitante, assim como o tratamento com trastuzumabe, aumenta o risco de cardiotoxicidade. Isso também ocorre quando há infusão em bolus das antraciclina<sup>(34)</sup>.

Consolidando o contexto dessa associação de terapias, uma revisão sistemática publicada em 2017, com pacientes em tratamento de câncer de mama utilizando antraciclina associada à radioterapia na região mamária esquerda, mostrou uma alta probabilidade de desenvolvimento de doenças cardíacas. Foi identificado que a dose cardíaca aumentou a taxa de eventos coronarianos maiores, incluindo pericardite, fibrose pericárdica, fibrose miocárdica difusa, doença arterial coronariana e, em casos raros, doença valvular<sup>(38)</sup>.

No que diz respeito ao anticorpo monoclonal trastuzumabe, utilizado no tratamento do câncer de mama, estudos relataram principalmente diminuição da FEVE e IC<sup>(11,18,19)</sup>. Em um estudo publicado em 2017, também foi descrita a toxicidade causada por alterações na estrutura e função cardíaca após a infusão de trastuzumabe. Os participantes, diagnosticados com câncer de mama

HER2+, apresentaram alterações na FEVE em 55% dos casos e elevação dos marcadores cardíacos troponina T e troponina I, o que levou à necessidade de interromper o tratamento adjuvante com trastuzumabe<sup>(36)</sup>.

De acordo com um estudo publicado em 2019, o trastuzumabe tem como alvo o receptor HER2, também conhecido como ErbB2, que é superexpresso em aproximadamente 20% dos cânceres de mama humanos. O trastuzumabe bloqueia a heterodimerização entre o ErbB2 e o ErbB3, afetando assim a sinalização intracelular e levando à ativação de vias apoptóticas e à morte celular. Além disso, pode afetar a heterodimerização entre o ErbB2 e o ErbB4 em miócitos cardíacos, resultando em disfunção contrátil<sup>(2)</sup>.

Dependendo da gravidade da cardiotoxicidade, as principais diretrizes recomendam a suspensão do tratamento com trastuzumabe para permitir a recuperação da função cardíaca e uma avaliação do risco-benefício para retomar o tratamento. É importante ressaltar que a maioria dos casos de cardiotoxicidade é reversível<sup>(5,34,36)</sup>, no entanto, estudos recentes sugerem possíveis efeitos de longo prazo relacionados à fibrose e à ativação de vias apoptóticas<sup>(2)</sup>. Além disso, fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de cardiotoxicidade pelo trastuzumabe incluem disfunção renal, consumo excessivo de álcool, hipertensão sistêmica, tratamento prévio com antraciclina e radioterapia, e história de doença arterial coronariana<sup>(2,34)</sup>.

Portanto, há um consenso na literatura sobre a importância da avaliação da função cardiovascular e dos cuidados cardíacos, que incluem a realização de ECG e ecocardiograma, exames laboratoriais e bioquímicos, e medição de marcadores cardíacos como troponina I e NT pro-BNP<sup>(34,35)</sup>. A Diretriz brasileira de Cardio-Oncologia 2020 detalha e recomenda a realização de ECO antes e a cada 3 meses de tratamento com trastuzumabe e define que nos casos de ECO basal limítrofe (FEVE 50-55%) deve-se dosar Troponina /NT- proBNP até 72 horas; nos casos de ECO basal com disfunção de VE (<50%), deve-se tratar a IC, repetir ECO a cada 3 meses e dosar Troponina /NT- proBNP até 72 horas<sup>(34)</sup>.

Diante da gravidade e complexidade dos sinais e sintomas da cardiotoxicidade, é essencial que os profissionais de saúde ampliem seus conhecimentos sobre os antineoplásicos administrados, os principais efeitos tóxicos, os sinais e sintomas e os possíveis agravamentos apresentados pelos pacientes oncológicos, a fim de diagnosticar precocemente a cardiotoxicidade e tomar medidas de redução dos danos cardiovasculares.

Uma revisão de 2019 ressalta a importância do diagnóstico precoce dos efeitos cardiotoxícos subclínicos das terapias contra o câncer e destaca que a abordagem integrada por equipes multidisciplinares de cardio-oncologia oferece a melhor opção para a prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças cardiovasculares associadas à terapia do câncer<sup>(3)</sup>.

A Sociedade Europeia de cardio-oncologia recomenda que os serviços de cardio-oncologia sejam estruturados para abordar a prevenção, detecção, monitoramento e tratamento de pacientes com câncer em risco de cardiotoxicidade e/ou com doenças cardiovasculares concomitantes. Destaca-se a importância de uma abordagem multidisciplinar nessas áreas para promover a saúde cardiovascular e facilitar a terapia oncológica mais eficaz<sup>(39)</sup>.

Além disso, é ressaltada a necessidade de aprimorar o reconhecimento das fases aguda e crônica da cardiotoxicidade para o acompanhamento do paciente oncológico, o que não tem sido evidenciado claramente em vários tipos de câncer nos últimos anos<sup>(40)</sup>. É também necessário aprimorar a identificação dos pacientes com maior risco de desenvolver cardiotoxicidade e estabelecer recomendações de triagem direcionadas por diretrizes<sup>(2)</sup>.

Com base nesta revisão de escopo, pode-se inferir a necessidade de uma vigilância cardio-oncológica rigorosa desde o início do tratamento, monitorando a estrutura cardiovascular, a oxigenação cardíaca, o fluxo de ejeção do ventrículo esquerdo e o sistema circulatório durante e após a terapia antineoplásica cardiotoxica, a fim de identificar precocemente os sinais e sintomas da cardiotoxicidade.

### Limitações do estudo

Estudos em outros idiomas que não o inglês, espanhol e português não foram considerados, e embora tenham sido feitos esforços para identificar estudos relevantes para uma pesquisa abrangente, nem todas as bases de dados foram utilizadas, o que pode resultar na perda de alguns estudos.

### CONCLUSÃO

O mapeamento dos sinais e sintomas dos pacientes oncológicos submetidos à terapia antineoplásica cardiotoxica permitiu identificar danos cardiovasculares diretos e indiretos, que podem causar alterações na estrutura e função cardíaca, oxigenação do miocárdio e trombogênese. Os principais sinais e sintomas da cardiotoxicidade

encontrados foram dor torácica, diminuição da fração de ejeção, insuficiência cardíaca, arritmias e dispneia. A identificação da cardiotoxicidade é crucial para a avaliação e o manejo dos pacientes oncológicos. É fundamental que os profissionais de saúde adquiram conhecimentos nessa área para um diagnóstico precoce ou avaliação de risco potencial.

É importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para melhor compreensão dos mecanismos de ação das terapias antineoplásicas, seu impacto no sistema cardiovascular, e para aprimorar a identificação dos pacientes com maior risco de desenvolver cardiotoxicidade. A partir desta revisão, será possível realizar novos estudos científicos que contribuirão para o avanço do conhecimento na área, garantindo maior cientificidade, prática baseada em evidências e assistência mais segura aos pacientes oncológicos.

## AGRADECIMENTO

Este trabalho foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), código financeiro 001.

## REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019[citado em 2022 jun. 30]. 120 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa>
- Guha A, Armanious M, Fradley MG. Update on cardio-oncology: Novel cancer therapeutics and associated cardiotoxicities. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2019[citado em 2022 jun. 30];29(1):29–39. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050173818300860>
- Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019 [citado em 2022 jun. 30];280:163–75. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527318358601>
- Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzmán AM, Retamal I, Vacarezza MJ, et al. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2018[citado em 2022 jun. 30];146(1):68–77. Disponível em: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872018000100068&lng=en&nrm=iso&tng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000100068&lng=en&nrm=iso&tng=en)
- Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado em 2022 jun. 30];139(21). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000679>
- Peters M, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Trico A, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews. In: Aromataris E, Munn Z, organizadores. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. 2020[citado em 2022 jun. 30]. Disponível em: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL/Chapter+11%3A+Scoping+reviews>
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018[citado em 2022 jun. 30];169(7):467–73. Disponível em: <https://www.acp-journals.org/doi/10.7326/M18-0850>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg* [Internet]. 2010[citado em 2022 jun. 30];8(5):336–41. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919110000403>
- Tjonas H, Gupta AK. Heart failure secondary to carfilzomib-induced heart block in multiple myeloma patients. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2017[citado em 2022 jun. 30];23(2):152–6. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155215626788>
- Grazziotin L, Picon P. Observational study of trastuzumab-related cardiotoxicity in early and metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2017[citado em 2022 jun. 30];23(4):264–72. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155216639755>
- Liu X, Zhu Y, Lin X, Fang L, Yan X. Mitral regurgitation after anthracycline-based chemotherapy in an adult patient with breast cancer: a case report. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017[citado em 2022 jun. 30];96(49):e9004. Disponível em: <https://journals.lww.com/00005792-201712080-00068>
- Watanabe H, Ichihara E, Kano H, Ninomiya K, Tanimoto M, Kiura K. Congestive Heart Failure During Osimertinib Treatment for Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Intern Med* [Internet]. 2017[citado em 2022 jun. 30];56(16):2195–7. Disponível em: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/56/16/56\\_8344-16/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/56/16/56_8344-16/_article)
- Lampropoulos S, Roditis P, Koulouris E, Zafiris A, Tzimou M, Kyralidis K, et al. Report of two cases of acute cardiac adverse events in patients with colorectal carcinoma receiving oral capecitabine. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2017[citado em 2022 jun. 30];28(7):801–7. Disponível em: <http://journals.lww.com/00001813-201708000-00012>
- Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, Kok WEM, Koopman M, Punt CJA. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017[citado em 2022 jun. 30];76:93–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917307347>
- Polk A, Shahmarvand N, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Larsen FO, Schou M, et al. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open* [Internet]. 2016 [citado em 2022 jun. 30];6(10):e012798. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-012798>
- Van Keerberghen CA, Van Wambeke S, Wolter P, Schöffski P, Van Cleemput J, Van Limbergen E, et al. A Case of Severe Acute Cardiac Failure on Sunitinib After Left-Sided Thoracic Radiation Therapy. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2017[citado em 2022 jun. 30];15(1):e155–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1558767316301410>
- Alici H, Balakan O, Ercan S, Cakici M, Yavuz F, Davutoglu V. Evaluation of early subclinical cardiotoxicity of chemotherapy in breast cancer. *Anadolu Kardiyol Derg Anatol J Cardiol* [Internet]. 2015[citado em 2022 jun. 30];15(1):56–60. Disponível em: <https://www.anatoljcardiol.com/en/evaluation-of-early-subclinical-cardiotoxicity-of-chemotherapy-in-breast-cancer-13535>
- Jordan JH, D'Agostino RB, Hamilton CA, Vasu S, Hall ME, Kitzman DW, et al. Longitudinal Assessment of Concurrent Changes in Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Myocardial Tissue

- Characteristics After Administration of Cardiotoxic Chemotherapies Using T1-Weighted and T2-Weighted Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2014[citado em 2022 jun. 30];7(6):872–9. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.114.002217>
19. Khan MF, Gottesman S, Boyella R, Juneman E. Gemcitabine-induced cardiomyopathy: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* [Internet]. 2014[citado em 2022 jun. 30];8(1):220. Disponível em: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-8-220>
  20. Y-Hassan S, Tornvall P, Törnerud M, Henareh L. Capecitabine caused cardiogenic shock through induction of global takotsubo syndrome. *Cardiovasc Revasc Med* [Internet]. 2013 [citado em 2022 jun. 30];14(1):57–61. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155383891200231X>
  21. Kim SM, Kwak CH, Lee B, Kim SB, Sir JJ, Cho WH, et al. A Case of Severe Coronary Spasm Associated with 5-Fluorouracil Chemotherapy. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2012 [citado em 2022 jun. 30];27(3):342. Disponível em: <http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2012.27.3.342>
  22. Lestuzzi C, Crivellari D, Rigo F, Viel E, Meneguzzo N. Capecitabine cardiac toxicity presenting as effort angina: a case report. *J Cardiovasc Med* [Internet]. 2010[citado em 2022 jun. 30];11(9):700–3. Disponível em: <https://journals.lww.com/01244665-201009000-00012>
  23. Farina A, Malafronte C, Valsecchi MA, Achilli F. Capecitabine-induced cardiotoxicity: when to suspect? How to manage? A case report. *J Cardiovasc Med* [Internet]. 2009 [citado em 2022 jun. 30];10(9):722–6. Disponível em: <https://journals.lww.com/01244665-200909000-00010>
  24. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, et al. Cardiac Toxicity of Sunitinib and Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008[citado em 2022 jun. 30];26(32):5204–12. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.6331>
  25. Luján J, García de Burgos F, Jordán A, García M, Reyes F, Espinosa MD. Angina en relación con 5-fluorouracilo. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2002[citado em 2022 jun. 30];55(7):764–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893202766967>
  26. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, Nakamura S, Takeshima M, Takamatsu H, et al. Brain Natriuretic Peptide Is a Predictor of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Acta Haematol* [Internet]. 2000[citado em 2022 jun. 30];104(4):158–63. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/46508>
  27. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* [Internet]. 1997[citado em 2022 jun. 30];17(4):729–36. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1875-9114.1997.tb03748.x?sid=nlm%3Apubmed>
  28. Keefe DL, Roistacher N, Pierri MK. Clinical Cardiotoxicity of 5-Fluorouracil. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 1993[citado em 2022 jun. 30];33(11):1060–70. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1552-4604.1993.tb01943.x>
  29. Eskilsson J, Albertsson M, Mercke C. Adverse cardiac effects during induction chemotherapy treatment with cis-platin and 5-fluorouracil. *Radiother Oncol* [Internet]. 1988 [citado em 2022 jun. 30];13(1):41–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0167814088902964>
  30. Landys K, Borgstrom S, Andersson T, Noppa H. Mitoxantrone as a first-line treatment of advanced breast cancer. *Invest New Drugs* [Internet]. 1985[citado em 2022 jun. 30];3(2). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF00174160>
  31. Sharifi R, Lee M, Ojeda L, Ray P, Stobnicki M, Guinan P. Comparison of leuprolide and diethylstilbestrol for stage D2 adenocarcinoma of prostate. *Urology* [Internet]. 1985[citado em 2022 jun. 30];26(2):117–24. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0090429585900421>
  32. Cornblett MA, Stuart-Harris RC, Smith IE, Coleman RE, Rubens RD, McDonald M, et al. Mitoxantrone for the treatment of advanced breast cancer: Single-agent therapy in previously untreated patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* [Internet]. 1984[citado em 2022 jun. 30];20(9):1141–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0277537984901226>
  33. Lahtinen R, Uusitupa M, Kuikka J, Länsimies E. Non-invasive Evaluation of Anthracycline-induced Cardiotoxicity in Man. *Acta Med Scand* [Internet]. 2009[citado em 2022 jun. 30];212(4):201–6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0954-6820.1982.tb03201.x>
  34. Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020[citado em 2022 jun. 30];115(5):1006–43. Disponível em: <http://abccardiol.org/article/diretriz-brasileira-de-cardio-oncologia-2020/>
  35. Hajjar LA, Kalil FR, Hoff PGM. Manual de condutas em cardio-oncologia. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018.
  36. Meattini I, Guenzi M, Fozza A, Vidali C, Rovea P, Meacci F, et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* [Internet]. 2017[citado em 2022 jun. 30];24(1):52–62. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12282-016-0694-3>
  37. Osataphan N, Phrommintikul A, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function: insights for future interventions. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020[citado em 2022 jun. 30];24(12):6534–57. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.15305>
  38. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: a herceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017[citado em 2022 jun. 30];35(8):878–84. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.65.7916>
  39. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* [Internet]. 2019[citado em 2022 jun. 30];40(22):1756–63. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/22/1756/5066804>
  40. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J* [Internet]. 2019[citado em 2022 jun. 30];40(48):3898–900. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/48/3898/5637731>