

Cardiotoxicidade associada à terapia quimioterápica oncológica: Identificação dos fatores de risco

Cardiotoxicity associated with oncological chemotherapy: Identification of risk factors

Cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia oncológica: Identificación de factores de riesgo

Recebido: 23/01/2021 | Revisado: 24/01/2021 | Aceito: 27/01/2021 | Publicado: 06/02/2021

Paloma Geralda Mizael de Paula Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0167-0861>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: palomamizael@yahoo.com.br

Vanessa Galdino de Paula

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7147-5981>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: vanegalpa@gmail.com

Luana Ferreira de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8433-4160>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: luana.almeida3011@gmail.com

Eloá Carneiro Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1099-370X>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: eloacarvalhogrossi@gmail.com

Thereza Christina Mó y Mó Loureiro Varela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9389-1161>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
Email: thereza1208@gmail.com

Samira Silva Santos Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9133-7044>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: samira_opg@hotmail.com

Norma Valéria Dantas de Oliveira Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2936-3468>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: norval_souza@yahoo.com.br

Sandra Regina Maciqueira Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0550-2494>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: sandregina@gmail.com

Karla Biancha Silva de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6216-484X>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: karla.biancha@gmail.com

Resumo

Objetivo: Identificar os fatores de risco para cardiotoxicidade nos pacientes oncológicos em tratamento antineoplásicos. **Metodologia:** revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, SCIELO E BVS por meio do cruzamento dos descritores Neoplasias, Protocolos Clínicos, Fatores de Risco e Cardiotoxicidade e seus respectivos entretermos interligados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”, com um recorte temporal de 2017 a 2019. **Resultados:** após leitura e análise das obras (n: 30) encontradas surgiram sete categorias: sobrepeso e obesidade; arritmias cardíacas; doença preexistente, irradiação mediastinal, predisposição genética; inatividade física; hipertensão arterial sistólica, diabetes, dislipidemia e tabagismo; tempo longo da terapia e dose cumulativa; associação das classes dos quimioterápicos. **Conclusão:** muitos fatores de risco estão presentes nos pacientes oncológicos, contribuindo para o desenvolvimento da cardiotoxicidade. Dessa maneira, é essencial que a enfermagem oncológica tenha em sua prática foco na identificação precoce dos mesmos a fim de prevenir e controlar a cardiotoxicidade.

Palavras-chave: Neoplasias; Protocolo clínico; Fatores de risco; Cardiotoxicidade.

Abstract

Objective: To identify the risk factors for cardiotoxicity in cancer patients undergoing antineoplastic treatment. **Methodology:** Integrative literature review, performed in the MEDLINE/PUBMED, SCIELO AND VHL databases, by crossing the descriptors: neoplasms, clinical protocols, risk factors and cardiotoxicity and their respective interconnected terms by the Boolean operators “AND” and “OR”, with a time frame from 2017 to 2019). **Results:** After reading and analyzing the works (n: 30) found, seven categories emerged: Overweight and obesity; cardiac arrhythmias; preexisting disease, mediastinal irradiation, genetic predisposition; physical inactivity; systolic arterial hypertension, diabetes, dyslipidemia and smoking; long therapy time and cumulative dose; association of chemotherapy classes. **Conclusion:** Many risk factors are present in cancer patients, thus contributing to the development of cardiotoxicity. Accordingly, it is essential that oncological nursing has, in its practice, focus on early identification of them, in order to prevent and control cardiotoxicity.

Keywords: Neoplasms; Clinical protocol; Risk factors; Cardiotoxicity.

Resumen

Objetivo: Identificar los factores de riesgo de cardiotoxicidad en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento antineoplásico. **Metodología:** Revisión integradora de la literatura, efectuada en las bases de datos MEDLINE/PUBMED, SCIELO y BVS, mediante el cruce de los descriptores: neoplasias, protocolos clínicos, factores de riesgo y cardiotoxicidad y sus respectivos términos interconectados por los operadores booleanos “AND” y “OR”, con un corte temporal de 2017 a 2019. **Resultados:** Después de la lectura y el análisis de los trabajos (n: 30), surgieron siete categorías: sobrepeso y obesidad; arritmias cardíacas; enfermedad preexistente, irradiación mediastínica, predisposición genética; inactividad física; hipertensión sistólica, diabetes, dislipidemia y tabaquismo; largo tiempo de terapia y dosis acumulada; asociación de clases quimioterápicas. **Conclusión:** Hay muchos factores de riesgo en los pacientes con cáncer que contribuyen al desarrollo de la cardiotoxicidad. Así, es fundamental que la enfermería oncológica tenga, en su práctica, enfoque en su identificación precoz, con miras a prevenir y controlar la cardiotoxicidad.

Palabras clave: Neoplasias; Protocolo clínico; Factores de riesgo; Cardiotoxicidad.

1. Introdução

A mortalidade de pacientes acometidos pelas doenças crônicas não transmissíveis soma uma totalidade de aproximadamente 36 milhões de mortes, representando uma porcentagem de 63% de óbitos em todo o mundo. Dentre as principais causas de falecimentos estão as doenças cardiovasculares (48%), doenças oncológicas (21%), doenças respiratórias crônicas (12%) e diabetes (3%) (Folha informativa – Câncer, 2018).

No que se refere à doença oncológica, a estimativa para o Brasil no triênio de 2020-2022 aponta a ocorrência de 625 mil casos novos de câncer, o de pele não melanoma previsto para 177 mil casos novos, seguido pelo câncer de mama e próstata, com 66 mil cada, o de cólon e reto 41 mil, pulmão 30 mil e estômago 21 mil. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil (Instituto Nacional de Câncer 2019).

Atualmente são instituídos diversos tipos de tratamento para a doença oncológica, sendo as mais tradicionais a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia convencional. Além dessas modalidades, existe a terapia molecularmente direcionada e imunoterapia, essas duas últimas são mais recentes (ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer, 2020).

O cenário das doenças oncológicas vem se transformando e devido aos avanços da terapia antineoplásica houve um aumento na sobrevivência das pessoas acometidas por essa doença. No entanto, associado a essa mudança o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares relacionados à toxicidade da droga quimioterápica se torna mais comum nessa população (Departamento de Atenção Básica, 2013).

A cardiotoxicidade é uma das mais graves toxidades e pode se apresentar de três formas: aguda, subaguda e crônica. As formas aguda e subaguda podem surgir até 14 dias após o término do tratamento, é representada pelas alterações na repolarização dos ventrículos e no intervalo Q-T, arritmia supra e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite. A forma crônica inclui dois subtipos, varia de acordo com o início dos sintomas clínicos, o primeiro subtipo acontece em um período de 12 meses após o término do tratamento quimioterápico e o segundo após 12 meses do final do

tratamento. A manifestação mais comum da cardiotoxicidade crônica é a insuficiência cardíaca, podendo levar à morte (Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020).

Os efeitos cardiotoxícos possuem relação direta com a dose e velocidade de infusão da droga, estando relacionados também com a associação das drogas antineoplásicas, insuficiência hepática e renal. A disfunção ventricular sistólica e diastólica assintomática ou sintomática varia e é mais frequente em pacientes com fatores de risco já bem fundamentados, como extremos de idade, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, uso de associação de quimioterápicos, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética. Esses fatores de riscos associados com as drogas cardiotoxícas podem levar à agressão miocárdica, disfunção sistólica e insuficiência cardíaca (Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020).

A fim de conhecer os fatores de risco que podem induzir a toxicidade cardíaca, este estudo teve por objetivo identificar, a partir da literatura científica, fatores de risco para a cardiotoxicidade nos pacientes oncológicos em tratamento.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa de literatura, direcionado para o levantamento dos fatores de riscos em pacientes com diagnósticos de câncer e em tratamento oncológico, com enfoque na cardiotoxicidade. Com base no objetivo apresentado, priorizou-se a análise a partir de uma perspectiva qualitativa, sendo descrita por Köche (2011) como aquela que não pode ser quantificada, os fatos podem ser determinados pela experiência e percepção sensível. Corroborando, para Pereira et al. (2018), na pesquisa qualitativa é importante a interpretação do pesquisador com suas opiniões sobre os fenômenos estudados.

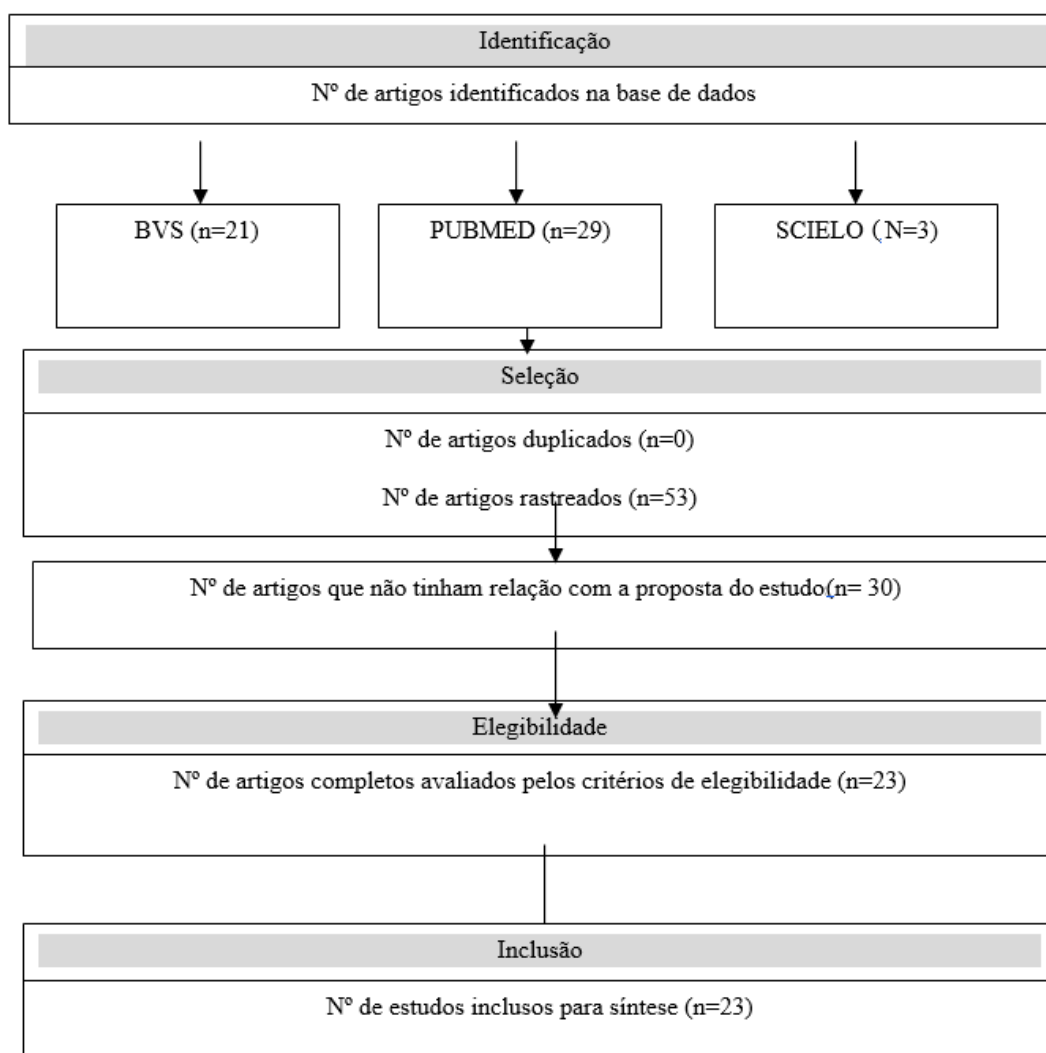
A pergunta que direcionou o estudo foi formulada por meio da estratégia PIO, representada por um acrônimo cuja letra P relaciona-se ao paciente, a letra I à intervenção e O a Outcomes (desfecho/ resultados). Esse método orienta o pesquisador para uma melhor busca da literatura disponível de forma completa e eficaz. A partir disso, adequando ao estudo em questão o caractere P: paciente oncológico; I: tratamento antineoplásico; O: Cardiotoxicidade, o que originou a seguinte pergunta: quais os fatores de riscos para o desenvolvimento de cardiotoxicidade nos pacientes oncológicos em tratamento antineoplásicos?

Para este estudo, realizou-se a elaboração do conteúdo embasado em evidências científicas. Depois de estabelecidas a temática e delimitação da questão norteadora, definiram-se os seguintes critérios de inclusão: artigos completos e disponíveis na base de dados; publicados no recorte temporal de 2017-2019; nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola; e que possuíssem como sujeito de pesquisa pacientes adultos. Excluíram-se editoriais, carta-resposta, monografia, documentos informativos, livros, dissertações e teses. A coleta de dados foi realizada no período de junho a setembro de 2020.

A estratégia de busca foi realizada utilizando os descritores e seus entretermos, referenciados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading (MeSH) definidos como “neoplasia”, “cardiotoxicidade”, “protocolos clínicos” “fatores de riscos”. Realizou-se o cruzamento a partir dos operadores booleanos “and” e “or” a fim de obter uma busca mais específica. Os termos foram correlacionados na seguinte estratégia final: (P) AND (I) AND (C) AND (O). A pesquisa foi realizada em publicações indexadas nas seguintes bases de dados: PubMed (PUBMED), na qual se obteve o resultado de 29 artigos; Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com 21 artigos; e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), com 3 artigos.

Após a busca realizada na base de dados e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, chegou-se a um total de 53 artigos, excluíram-se 30 de acordo com os critérios de elegibilidade, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: autores.

A figura acima ilustra o trajeto percorrido de busca, a começar dos resultados iniciais por cada base de dados, até o quantitativo total de publicações encontradas após a aplicação do critério de inclusão e exclusão.

A terceira etapa compreendeu a elaboração de um método mais preciso e específico com o propósito de organizar os dados do estudo. Construiu-se uma tabela no software Microsoft Office Excel 2010 com as seguintes variáveis: título do artigo; revista; ano de publicação; e principal percepção.

Na quarta etapa, os artigos selecionados foram lidos na íntegra de forma exaustiva, e as características do estudo foram sintetizadas e analisadas de forma narrativa.

Para apresentação e discussão dos resultados, optou-se pela categorização da temática. Por se tratar de uma revisão de literatura, este estudo não necessitou da aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa, entretanto foram considerados aspectos éticos no que diz respeito aos direitos autorais dos artigos selecionados.

3. Resultados

A amostra foi composta de 23 artigos, que foram distribuídos para análise, conforme o título, ano, autor, periódico e temática principal.

Quadro 1 - Distribuição dos artigos selecionados para análise segundo título, ano, autor, periódico e temática principal.

	TÍTULO	ANO	AUTOR	PERIÓDICO	TEMÁTICA PRINCIPAL
1	Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study	2019	Kabore	Plos Medicine	O grupo obeso foi mais propenso à cardiotoxicidade do que o grupo com peso normal. A obesidade pode estar associada ao aumento significativo da cardiotoxicidade.
2	Anthracycline Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review	2019	Lin	OncolNursForum	Antraciclina podem trazer prejuízo para o funcionamento sistólico e diastólico de ventrículo esquerdo e ventrículo direito, condução elétrica atrial prejudicada, miopatia e insuficiência cardíaca. Principais fatores de risco foram dose cumulativa de antraciclina, terapia prévia com trastuzumabe, hipertensão, aumento do índice de massa corporal, área de superfície corporal e idade.
3	Impact of exercise training on cardiotoxicity and cardiac health outcomes in women with breast cancer anthracycline chemotherapy: a study protocol for a randomized controlled trial.	2019	Antunes	Trials,	Estudo prospectivo. O exercício físico foi proposto como uma ferramenta protetora em pacientes com câncer de mama que utilizam as antraciclina como tratamento, embora permaneça incerto, existem mais estudos em animais do que em humanos.
4	Role of Speckle Tracking Echocardiography in the Evaluation of Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Review and Meta-analysis of the Literature	2019	Bergamini	Cardiovascular Toxicology	A técnica de imagem cardíaca auxilia na detecção precoce e subclínica de lesões cardíacas, servindo de auxílio no manejo dos profissionais da área da cardiologia.
5	Persistent Impairment in Cardiopulmonary Fitness after Breast Cancer Chemotherapy.	2019	Foulkes	Medicine & Science In Sports & Exercise	Redução da função cardíaca após o exercício físico pode indicar precocemente comprometimento cardíaco e risco aumentado de insuficiência cardíaca após tratamento quimioterápico. Pacientes que fazem exercícios físicos obtêm melhores resultados funcionais, principalmente após o tratamento, pois o comprometimento cardíaco surgiu mais tardiamente. A quimioterapia está associada à diminuição da aptidão cardiopulmonar que coincide com um prejuízo tardio da função cardíaca.
6	One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2- positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis	2018	Inno	Breast Cancer Research and Treatment	Não há nenhum benefício negativo significativo do tratamento com a duração de 1 ano com trastuzumabe em relação a um período mais curto de tratamento (6 meses) em doença em estágio I, receptor de estrogênio-positivo e linfonodo negativo, pacientes de baixo risco ou alto risco de toxicidade cardíaca. A redução mais curta com trastuzumabe está associada à diminuição significativa do risco de eventos cardíacos.
7	Early diastolic strain rate measurements by cardiac MRI in breast cancer patients treated with trastuzumab: a	2018	Gong	International Journal of	Não existe correlação consistente entre a taxa de esforço diastólico e a redução da fração de ejeção. As frações de ejeção ventricular têm maior potencial para identificar

	longitudinal study.			Cardiovascular Imaging	os primeiros sinais de lesão miocárdica.
8	Cardiovascular Toxicities with Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis of 77 Randomized Controlled Trials.	2018	: Li	Clinical Drug Investigation	A hipertensão e disfunção cardíaca foram um dos efeitos cardiovasculares mais comuns encontrados nos pacientes em uso de inibidores de tirosina quinase do receptor.
9	The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: A systematic review and meta-analysis.	2018	Yuan	Cardiovascular Therapeutics	A fibrilação atrial pode ser mais facilmente encontrada em pacientes mais velhos por serem mais sintomáticos em relação aos jovens, portanto mais propensos a descontinuar a terapia com trastuzumabe. A associação do trastuzumabe com antraciclina pode provocar cardiotoxicidade com insuficiência cardíaca sintomática grave e disfunção cardíaca em imagens ecocardiográficas.
10	Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction.	2018	Nowsheen	Of the American Heart Association	O uso do trastuzumabe pode ser considerado em pacientes com função cardíaca reduzida, no entanto esses pacientes precisam ser acompanhados de perto e precisam estar informados sobre os riscos cardíacos da terapia. Os sintomas de insuficiência cardíaca ocorrem de forma mais frequentes em pacientes com a fração de ejeção reduzida. Amortalidade tardia após o uso de trastuzumabe também foi mais frequente nesse perfil de paciente.
11	Prevention of Cardiotoxicities With Traditional and Novel Chemotherapeutic Agents.	2018	Sharalaya	Current Heart Failure Reports	O uso de terapia individualizada para cada paciente, o acesso a programas de cardi-oncologia e detecção precoce dos efeitos colaterais cardíacos fazem parte da terapia cardioprotetora . A limitação da dose de antraciclina para reduzir o risco de cardiotoxicidade.
12	When and how to treat women with HER2-positive, small (pT1a-b), node-negative breast cancer?	2018	Gori	Critical Reviews in Oncology/hematology	Houve uma redução significativa dos eventos adversos cardíacos em pacientes que faziam quimioterapia com trastuzumabe em menos de 1 ano. O uso do trastuzumabe em curto período pode ser indicado para pacientes com risco baixo de recidiva e alto risco de cardiotoxicidade. A redução da fração de ejeção e a insuficiência cardíaca são um dos efeitos cardiotoxicos. O sobrepeso e obesidade são fatores de risco para cardiotoxicidade em pacientes que fazem uso de trastuzumabe e antraciclina
13	Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention	2018	Dessalvi	Of Cardiovascular Medicine	Estratégias farmacológicas e não farmacológicas para prevenção e tratamento da cardiotoxicidade. Mudanças no estilo de vida e exercícios físicos, além de promover impacto em fatores de riscos cardiovasculares, como hipertensão, dislipidemia, obesidade e diabetes. O Dextrazoxano é um quelante de ferro configurado como um dos melhores cardioprotetores. As estratégias farmacológicas incluem betabloqueadores, bloqueados dos receptores de angiotensina II, estatinas, inibidores da fosfodiesterase-5 e inibidor da enzima conversora de angiotensina.

14	Everolimus as cancer therapy: Cardiotoxic or an unexpected antiatherogenic agent? A narrativerewiew	2018	Karvelas	Hellenic Journal of Cardiology	O Everolimus provoca cardiotoxicidade levando a eventos coronários agudos, como redução da FE, arritmias, sinais de insuficiência cardíaca aguda e reação pericárdica. Alguns dos efeitos adversos mais encontrados foram a hiperglicemia, hiperlipidemiae hipertensão. A droga não tem efeito cardiotoxíco direto, porém influencia diretamente nos fatores de risco cardiovasculares.
15	Effect of candesartan andmetoprolol on myocardial tissue composition during anthracycline treatment: the PRADA trial	2017	Heck	European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	A cardiotoxicidade provocada por antraciclina depende da dose e aumentou a fração de extração de volume extravascular.Pacientes que receberam candesartan experimentaram menos declínio na função sistólica do que os pacientes que não receberam candesartan.
16	Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study	2018	Swain	Annals of Oncology	Quimioterapia contendo antraciclina comum para o tratamento neoadjuvante de câncer de mama resultou em perfis cardíacos e de segurança geral e taxas de parada cardiorrespiratória.
17	Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTTOsub-study (BIG 1-06)	2017	Ponde	Breast Cancer Research And Treatment,	Troponinas e NT-proBNP são marcadores de lesão cardíaca.No estudo, o aumento desses marcadores foi baixo, o que impossibilitou correlacionar com possíveis eventos cardíacos. Hipótese sugere que a elevação dos biomarcadores está mais relacionada ao uso de antraciclina, trastuzumabe, lapatinibe ou sua combinação sugere ser uma terapia segura no ponto de vista cardíaco.
18	Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study	2019	Lynce	Breast Cancer Research And Treatment	Os pacientes com disfunção cardíaca tratados com terapia direcionada a HER2associada à medicação cardioprotetora não desenvolveram efeitos colaterais, possibilitando a continuação do tratamento oncológico e impacto na qualidade de vida.
19	11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial	2017	Cameron	The Lancet	Não foi observada diferença significativa nos efeitos cardíacos primários relacionados ao uso de transtuzumabe em 1 ano comparado a dois; já os efeitos cardíacos secundários ocorreram com maior frequência no grupo que fez uso de transtuzumabe por 2 anos. Em todos os grupos os desfechos cardíacos foram diminuídos após a conclusão do tratamento do que no período de tratamento, e após um longo tempo de finalização do tratamento. Não houve evidência de benefício de longo prazo de 2 anos em comparação com 1 ano de trastuzumabe quando administrado como tratamento sequencial após a quimioterapia.
20	Long-Term Follow-Up of Cardiac Function and Quality of Life for Patients in NSABP Protocol B-31/NRG Oncology: A Randomized Trial Comparing the Safety and Efficacy of Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) Followed by Paclitaxel With AC Followed by Paclitaxel and Trastuzumab in Patients With Node-Positive Breast Cancer	2017	Ganz	Journal of Clinical Oncology	Em mulheres que sobreviveram ao câncer de mama e que não possuem história cardíaca prévia quando otrastuzumabe é incorporado na terapia adjuvante com antraciclina, não tem repercussão cardíaca em longo prazo.

	With Tumors Overexpressing Human Epidermal Growth Factor Receptor 2				
21	Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study	2018	Conte	Annals of Oncology	Terapia com trastuzumabe durante 9 semanas também pode contribuir na redução significativa da recorrência do câncer de mama. Um tratamento com um período de tempo mais curto está associado a uma menor toxicidade cardíaca.
22	Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study	2016	Gavila	Clinical and Translational Oncology	O trastuzumabe está associado a um risco grande de induzir cardiotoxicidade em longo prazo, quando associado às antraciclina possui um risco ainda maior. A função cardíaca deve ser avaliada antes do início do tratamento e acompanhada durante. Fatores como hipertensão, idade, diabetes, obesidade, tabagismo, sedentarismo e hipercolesterolemia também foram avaliados.
23	Development of anthracycline-induced dilated cardiomyopathy due to mutation on LMNA gene in a breast cancer patient: a case report	2018	Barros	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	O tratamento com antraciclina pode ser considerado um fator de risco para cardiotoxicidade e desenvolvimento precoce de cardiomiopatia dilatada devido à sua predisposição genética

Fonte: Dados da pesquisa.

O Quadro 1 expõe uma síntese dos estudos incluídos nesta revisão, evidenciando a temática, ano, autor e temática principal de cada estudo. Essas variáveis foram utilizadas como ferramenta para embasamento na construção da discussão corroborando achados de outros autores que abordaram a mesma temática

A análise dos estudos conduziu a elaboração de sete categorias relacionadas aos fatores de riscos e à classe dos quimioterápicos: 1 - Sobrepeso e obesidade; 2 - Arritmias, 3 - Doença cardíaca preexistente, irradiação mediastinal, predisposição genética; 4 - Inatividade física; 5 - Hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo; 6 - Tempo longo de terapia, dose cumulativa; 7 - Associação das classes dos quimioterápicos.

Os artigos foram identificados com a letra A, seguida do número identificador (1,2,3,4 e assim sucessivamente), de acordo com a ordem em que foram encontrados nas bases de dados.

Quadro 2 - Categorização dos artigos selecionados de acordo com os fatores de risco, tipo de câncer e classe de quimioterápicos identificados relacionados à terapia oncológica cardiotoxicidade.

ARTIGOS	CATEGORIAS	FATOR DE RISCO	TIPO DE CÂNCER	CLASSE DE QUIMIOTERÁPICOS
A1 A12	Categoria 1	Sobrepeso obesidade	Mama	Antraciclina trastuzumabe
A9	Categoria 2	Arritmias	Mama	Antraciclina Trastuzumabe
A3 A4 A10 A20 A23	Categoria 3	Doença cardíaca preexistente Irradiação mediastinal Predisposição genética	Mama Linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin	Antraciclina
A5 A13	Categoria 4	Inatividade física	Mama	Antraciclina
A2 A7 A8 A11 A14 A17 A18	Categoria 5	Hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo	Mama	Trastuzumabe Antraciclina Lapatinibe
A 6 A15 A19 A 21 A22	Categoria6	Tempo longo de terapia Dose cumulativa	Mama	Trastuzumabe Antraciclina
A16	Categoria 7	Associação das classes dos quimioterápicos	Mama	Trastuzumabe Antraciclina

Fonte: Dados da pesquisa.

O Quadro 2 apresenta os principais fatores de risco descritos nos estudos, bem como a associação com os alguns tipos de câncer, sendo o de mama o mais prevalente no contexto da busca. Outro fator a ser considerado diz respeito à classe de quimioterápicos com risco para a cardiotoxicidade, sendo eles trastuzumabe, antraciclina e lapatinibe.

4. Discussão

Categoria 1-Sobrepeso e obesidade (A1, A12)

Os artigos pertencentes a esta categoria são referentes ao fator de risco sobrepeso e obesidade. O estudo A1, observacional do tipo coorte, utilizou dados prospectivos. Teve como cenário 26 centros de oncologia e acompanhou 929 pacientes com diagnóstico de câncer de mama tratados com antraciclina e trastuzumabe. O objetivo do estudo foi analisar a associação do índice de massa corporal com a cardiotoxicidade. Demonstrou-se que a obesidade pode estar fortemente associada à cardiotoxicidade. No estudo, compararam pacientes com peso normal e indivíduos com sobrepeso e obesos, sendo a cardiotoxicidade mais evidenciada em indivíduos com sobrepeso e obesos (G. Kaboré et al., 2019).

O estudo A12, de caráter prospectivo e randomizado, sugere que o trastuzumabe pode melhorar os resultados de pacientes diagnosticados com câncer de mama, no entanto enfatiza que o medicamento tem forte associação com toxicidade cardíaca. Além disso, o estudo aponta o risco significativo do sobrepeso e a obesidade para o desenvolvimento da toxicidade cardíaca, principalmente em esquemas conjunto de trastuzumabe e antraciclina (Goriet et al., 2018).

Categoria 2 -Arritmias (A9)

O estudo A9, uma revisão sistemática com meta-análise, utilizou a pesquisa bibliográfica para investigar a incidência da fibrilação atrial (FA) em pacientes com câncer de mama que receberam como forma de tratamento o trastuzumabe. Nos seus resultados, observou-se uma discreta incidência de FA, e a progressão do câncer e da terapia antineoplásica pode aumentar o risco de desenvolvimento dessa arritmia (Yuan et al., 2018).

Além disso, a classe das antraciclina são os quimioterápicos mais usados na terapia contra o câncer, sendo claramente a classe mais relacionada à toxicidade cardíaca, inclusive no risco de arritmias (Yaylali et al., 2016). Produz disfunção no sistema de condução, interrompendo uma via molecular, causando uma arritmia específica, ou provocando danos ao tecido do miocárdio, como fibrose, isquemia, apoptose, reação imunológica, inflamação, distúrbio de eletrólitos, metabólicos e endócrinos (Sánchez & Milián, 2020).

Categoria 3 - Doença cardíaca preexistente, irradiação mediastinal e predisposição genética (A3, A4, A10, A20, A23)

O estudo A3, um ensaio clínico randomizado, ressaltou o impacto do treinamento físico na cardiotoxicidade em mulheres com câncer de mama em uso de antraciclina. Além disso, mencionou a dose cumulativa, doenças preexistentes e irradiação mediastinal como um importante fator de risco (Antunes et al., 2019).

Em relação ao artigo A4, estudo de revisão sistemática com metanálise em um total de 186 pacientes com câncer de mama, linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin tratados com antraciclina teve por objetivo avaliar se o estado basal de tiol/dissulfeto pode prever a ocorrência de toxicidade cardíaca induzida por antraciclina. Em seus achados, os autores identificaram que pacientes que possuem um nível de dissulfeto mais alto ou nível de tiol de linha de base mais baixo pode indicar que está mais propício a alterações estruturais e celulares cardíacas (Bergamini et al., 2019).

Já o A10, estudo de coorte prospectivo realizado em um centro de pacientes com câncer, analisou mulheres em uso de trastuzumabe. O objetivo foi questionar o uso do trastuzumabe em pacientes com função cardíaca basal reduzida. Em seu

resultado, constatou-se que a fração de ejeção não é reduzida quando se utiliza o trastuzumabe como opção de tratamento, entretanto o desenvolvimento da insuficiência cardíaca sintomática é mais frequente (Nowsheen et al., 2018).

O artigo A20 menciona paciente em estágio inicial de câncer de mama em tratamento com antraciclina e taxano com ou sem trastuzumabe. O ensaio clínico randomizado descreve mulheres sobreviventes ao câncer de mama e que não possuem história cardíaca prévia quando o trastuzumabe é incorporado na terapia adjuvante com antraciclina não têm repercussão cardíaca em longo prazo (Ganz et al., 2010).

Em um relato de caso (A23) de uma paciente com diagnóstico de câncer de mama que apresentou sinais clínicos de insuficiência cardíaca grave, sugeriu-se uma associação em pacientes em uso de antraciclinas com mutações no gene LMNA para predisposição genética à cardiomiopatia induzida (Kuruc et al., 2019).

De acordo com a revista da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, pacientes com a história de doença cardíaca preexistente apresentam uma maior incidência de surgimento de efeitos cardiotoxícos, comprovando esses achados (Adão et al., 2013).

Segundo Bittar e Fonseca (2017), a radiação mediastinal se configura como uma das principais preocupações referentes à toxicidade durante o tratamento. O autor enfatiza também que a doença cardíaca induzida pela radioterapia pode comprometer qualquer estrutura cardíaca, como pericárdio, miocárdio, valvas, sistema de condução e coronárias. Além disso, a própria radiação intensificou as propriedades cardiotoxícas de alguns quimioterápicos, por exemplo, os pertencentes à classe das antraciclinas.

A própria predisposição genética influencia como fator de risco para cardiotoxicidade. Cruz et al. (2016) mencionam os fatores de risco da cardiotoxicidade induzida por antraciclina ligados à predisposição genética, sexo feminino e pacientes de raça negra.

Categoria 4 - Inatividade física (A5, A13)

Um estudo do tipo ensaio clínico não randomizado que investigou a terapêutica do exercício físico em mulheres com câncer de mama em uso de antraciclinas teve por objetivo avaliar a relação da quimioterapia com a aptidão cardiopulmonar demonstrou em seus resultados que pacientes em uso de quimioterápico obtiveram prejuízo progressivo da função cardíaca, associando a quimioterapia à diminuição da aptidão cardiopulmonar durante o exercício. Além disso, enfatizou a inatividade física como um preditor de risco da cardiotoxicidade (STEPHEN J et al., 2019). Corroborando, Dessalviet et al. (2018) mencionam o exercício físico como um fator protetor direcionado aos fatores de risco cardiovascular.

Sugere-se que a atividade física como treinamento aeróbico e de força muscular está relacionada à diminuição de efeitos negativos dos quimioterápicos, principalmente referentes ao sistema cardiovascular (Corrêa et al., 2019), sendo um importante cardioprotetor e adjunto de estratégias para a segurança cardíaca nos pacientes oncológicos em tratamento.

Categoria 5 - Hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo (A2, A7, A8, A11, A14, A17, A18)

Uma revisão sistemática A2 publicada em setembro de 2019 relacionou a toxicidade induzida por quimioterapia à base de antraciclina. Neste estudo, os autores identificaram os fatores de risco de cardiotoxicidade, dentre eles risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, caracterizado pela redução da FE, pressão arterial basal moderadamente elevada e tempo de contração isovolumétrico aumentado (Lin & Lengacher, 2019).

O estudo A7, do tipo observacional, prospectivo, multicêntrico e longitudinal, realizado com 41 mulheres com câncer de mama tratadas com trastuzumabe, elencou em seus resultados os fatores de risco das participantes do estudo. A hipertensão e o tabagismo foram os fatores mais presentes, o diabetes e a dislipidemia assumiram a terceira e quarta opções, respectivamente, em último a doença coronariana (Gong et al., 2018).

Revisão sistemática (A8), com o objetivo de revisar o risco de toxicidades cardiovasculares, sugeriu um significativo risco de toxicidade cardíaca em pacientes com câncer tratados com inibidores da tirosina quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (Li e Gu, 2018).

O estudo A11, de revisão, registrou a relevância da avaliação pré-quimioterápica focada nos fatores de risco cardiovascular, sobretudo a avaliação da medição da pressão arterial (Sharalaya & Collier, 2018).

A revisão (A14) teve como objetivo resumir o efeito cardiotoxíco induzido por Everolimus. Identificou-se que o único efeito adverso relacionado a essa terapia é indireto. Entretanto, estão diretamente associados a fatores de risco cardiovasculares como hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertensão (Karvelas et al., 2018).

Já o estudo A17, randomizado e multicêntrico, avaliou lapatinibe e trastuzumabe em pacientes com câncer de mama, tendo como objetivo a avaliação dos níveis de biomarcadores cardíacos TnT e NTproBNP após semanas de quimioterapia. Um dos seus resultados demonstrou que pacientes com histórico de hipertensão apresentavam mais alterações de biomarcadores cardíacos comparados àqueles indivíduos com níveis pressóricos normais. Além disso, um paciente diabético igualmente apresentou alterações de biomarcadores (Ponde et al., 2017).

O artigo A18, um estudo piloto realizado entre o ano de 2013 e 2017, em três centros nos EUA, avaliou a segurança cardíaca do trastuzumabe em 30 pacientes com disfunção cardíaca. Em seus resultados, levantaram-se os fatores associados à cardiotoxicidade, como sobrepeso (32,3%)/obeso (51,6), hipertensão (4,9), diabetes (16,1) e dislipidemia (38,7) (Lynce et al., 2019).

Condições como hipertensão, fatores de risco cardiovasculares preexistentes e dislipidemia têm forte ligação no impacto do risco da cardiotoxicidade relacionado ao uso da quimioterapia, em especial quimioterápicos da classe das antraciclinas (Reinbolt et al., 2015). Gavila et al. (2017) ressaltam, além da hipertensão, o tabagismo, idade, diabetes e sedentarismo como fatores vulneráveis à toxicidade cardíaca.

Categoria 6 - Tempo longo de terapia e Dose cumulativa (A6, A15, A19, A21, A22)

O estudo (A6), revisão sistemática, objetivou identificar estudos que comparavam a duração do tratamento com trastuzumabe em um ano e em um menor período em pacientes com diagnóstico de câncer de mama. O estudo identificou que pacientes com câncer de alto risco que fazem uso da terapia durante um ano possuem melhor desfecho no tratamento, no entanto os eventos cardíacos foram significativamente menores em pacientes que fizeram a terapia quimioterápica em um período mais curto que um ano (Inno et al., 2018).

Já no artigo A15, ensaio controlado, duplo cego, com 69 mulheres tratadas com terapia adjuvante do câncer de mama, testou-se a hipótese de que o tratamento adjuvante para o câncer de mama precoce com a antraciclina e epirrubicina está associado à dose dependente do aumento da fração de extração do volume extravascular. A cardiotoxicidade provocada por antraciclinas depende da dose e aumentou a fração de extração de volume extravascular. Os pacientes que receberam candesartan apresentaram menos declínio na função sistólica do que os pacientes que não receberam candesartan (Hecket al., 2018).

Outro artigo encontrado (A19), estudo randomizado e multicêntrico, comparou o efeito do tratamento com trastuzumabe, utilizado com duração de um e dois anos de diferença. Em seus resultados, não houve evidências de um benefício adicional de um segundo ano de trastuzumabe, mas existem algumas evidências de toxicidade cardíaca adicional com maior duração do tratamento (Cameron et al., 2017).

Um estudo randomizado e multicêntrico (A21) procurou comparar a efetividade do trastuzumabe utilizado durante nove semanas versus a utilização durante um ano. Os resultados mostraram a melhor efetividade do quimioterápico utilizado

por um ano. Contudo, a administração do trastuzumabe por nove semanas diminuiu o risco de toxicidade cardíaca e pode ser uma opção para pacientes com risco cardíaco e baixo risco de recidiva (Conte et al., 2018).

Já o artigo A22, um estudo multicêntrico Delphi, envolvendo 100 oncologistas, destacou que a dose cumulativa de antraciclina em combinação com outras drogas é um fator de risco e importante preditor para cardiotoxicidade, podendo aumentar a vulnerabilidade cardiovascular e relação direta com a insuficiência cardíaca (Gavilaet al., 2016).

As doses cumulativas de antraciclina têm relação direta com a presença de insuficiência cardíaca. Ela recomenda que o uso de antraciclina deva ser reduzido, mantendo uma dose cumulativa menor que o limite recomendado ao longo da vida do paciente em tratamento oncológico (Gavilaet al., 2016).

Categoria7- Associação das classes dos quimioterápicos

O estudo não randomizado (A16), de fase II, aberto, multicêntrico e multinacional em pacientes com função cardíaca normal, com o objetivo de avaliar a segurança cardíaca do trastuzumabe, pertuzumabe em oito ciclos de quimioterapia neoadjuvante, mostrou que tratamento com pertuzumabe, trastuzumabe e regimes de quimioterapia contendo antraciclina, comum para o tratamento neoadjuvante, resultou em perfis cardíacos e de segurança geral. Todavia, o trastuzumabe está associado a um risco de toxicidade cardíaca, principalmente quando administrado com antraciclina (Swain et al., 2018).

Os agentes antineoplásicos cardiotoxícos são classificados em duas particularidades. Tipo I, fármacos pertencentes à classe das antraciclina, dependente da dose utilizada, são responsáveis por gerar lesões irreversíveis. E do tipo II, pertencentes à classe dos trastuzumabe, que não dependem da dose utilizada e geralmente seus efeitos são reversíveis após o final ou interrupção do tratamento (Cruz et al., 2016).

As modalidades terapêuticas, como a classe das antraciclina, e os anticorpos monoclonais, como o trastuzumabe, são os antineoplásicos mais utilizados como forma de tratamento do câncer. Representa uma das classes mais conhecidas por induzir a cardiotoxicidade (Cruz et al., 2016).

Ratificando, para Reinbolt et al. (2015), os efeitos prejudiciais advindos dos quimioterápicos pertencentes às antraciclina podem ser potencializados por outros medicamentos, particularmente o anticorpo monoclonal trastuzumabe (Reinbolt et al., 2015).

Sendo assim, a cardio-oncologia revela-se com uma nova subespecialidade, emergiu da intercessão da cardiologia e a oncologia. Nos últimos anos, houve uma mudança epidemiológica, na medida em que a doença oncológica vem assumindo destaque e liderança, sendo a principal causa de morte da população, ultrapassando as doenças cardiovasculares, de acordo com dados epidemiológicos dos Estados Unidos (Heron & Anderson, 2016).

Nos últimos anos vem sendo um assunto de interesse para muitos profissionais da saúde, dada as complicações cardiovasculares observadas em pacientes oncológicos. A cardiotoxicidade é um dos eventos adversos mais expressivos durante o tratamento oncológico, sendo responsável pelas complicações cardiovasculares no paciente com câncer e pode se apresentar de forma aguda, subaguda ou crônica. As formas agudas e subagudas usualmente aparecem no início do tratamento, até duas semanas depois de finalizada a terapêutica, sendo expressas por alterações de repolarização ventricular, variações no intervalo QT, arritmias, síndromes coronarianas agudas, infecções do pericárdio e miocárdio (Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020 2011) (Adão et al., 2013).

A condição crônica possui dois grupos e se diferencia através do início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo é caracterizado por ocorrer no primeiro ano após o término do tratamento quimioterápico, e o segundo subtipo, acontece após um ano do término. A manifestação mais presente da forma crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica, podendo induzir a insuficiência cardíaca e apoptose cardiovascular (Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020).

5. Considerações Finais

No presente trabalho, explanaram-se os principais fatores de riscos associados à cardiotoxicidade e as principais classes de quimioterápicos responsáveis pelo efeito cardiotóxico, sendo eles o sobrepeso e obesidade, arritmias cardíacas, doença cardíaca preexistente, irradiação mediastinal, predisposição genética, inatividade física, hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo, tempo longo de terapia, dose cumulativa e associação das classes dos quimioterápicos (antraciclina, anticorpos monoclonais e inibidores da tirosina quinase).

Os efeitos cardiotóxicos do tratamento quimioterápico podem ser reversíveis e irreversíveis. Por esse motivo, a elaboração de estratégias para prevenção e redução desses efeitos é extremamente importante, no sentido de melhorar o prognóstico e qualidade de vida do paciente oncológico.

Entende-se que a prevenção da cardiotoxicidade deverá iniciar antes do início do tratamento quimioterápico. Os pacientes tratados com drogas cardiotóxicas devem ser acompanhados continuamente antes, durante e após o início do seu tratamento. O rastreio dos fatores de risco e o seu controle tornam-se essenciais, uma vez que existem fatores de risco modificáveis, tais como hipertensão, sobrepeso, dislipidemia, tabagismo, passíveis de monitoramento e manejo pelo enfermeiro.

No decorrer da revisão, pode-se observar a carência de pesquisas relacionadas à cardiotoxicidade no âmbito da enfermagem de origem nacional, entretanto são encontrados artigos de origem médica em revistas internacionais. Nessa perspectiva, surge a necessidade da realização de mais pesquisas na área de Enfermagem que abordem o contexto dos fatores de risco na cardiotoxicidade, visto que, é o enfermeiro quem acompanha continuamente o paciente em todo o ciclo quimioterápico. A carência de estudos abordando essa temática deixa como sugestão para realização de novas pesquisas.

O estudo pretendeu contribuir com a prática da enfermagem que atua com essa população, possibilitando a reflexão sobre os fatores de risco capazes de prever e facilitar o desenvolvimento da cardiotoxicidade e as principais drogas que podem induzir a toxicidade. Além de enfatizar a importância da vigilância cardiovascular contínua no paciente oncológico em tratamento antineoplásico.

Referências

- Adão, R., et al (2013). Cardiotoxicidade associada à terapia antineoplásica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32(5), 395-409. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.002>
- Antunes, P., et al (2019). Impact of exercise training on cardiotoxicity and cardiac health outcomes in women with breast cancer anthracycline chemotherapy: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 20(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3499-9>
- Bergamini, C., et al (2019). Role of Speckle Tracking Echocardiography in the Evaluation of Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Review and Meta-analysis of the Literature. *Cardiovascular Toxicology*, 19(6), 485-492. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09523-y>
- Bittar, Cristina Salvadori, & Fonseca, Silvia Moulin Ribeiro. (2017, November). RADIOTERAPIA E CARDIOTOXICIDADE. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 4(29), 274-277. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20172704274-7>
- Cameron, D., et al. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*, 389(10075), 1195-1205.
- Conte, P., Frassoldati, A., Bisagni, G., Brandes, A. A., Donadio, M., Garrone, Ó., Piacentini, F., Cavanna, L., Giotta, F., Aieta, M., Gebbia, V., Molino, A., Musolino, U. M., Ferro, A., Maltoni, R., Danese, S., Zamagni, C., Rimanti, A., Cagossi, K., Russo, U. M., Pronzato, P., Giovanardi, F., Moretti, G., Lombardo, L., Schirone, A., Beano, A., Amaducci, L., Bajardi, E. A., Vicini, R., Balduzzi, S., D'Amico, R., & Guarneri, V. (2018). Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Annals Of Oncology*, 29(12), 2328-2333. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy414>
- Corrêa, M. V. dos S., Chermont, S. L. S. M. da C., Marinho, T. A. S., & Quintão, M. M. P. (2019). Importância da Prática de Atividade Física para Prevenção do Risco de Cardiotoxicidade: Revisão Sistemática. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 65(3), 1-10. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.433>
- Cruz, M., Rodrigues, J. D., & Campelo, M. (2016). Cardiotoxicidade na terapêutica com antraciclina: estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 35(6), 359-371. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.12.004>

Departamento de Atenção Básica., Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. (2013). Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias. Ministério da Saúde. https://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes%20_cuidado_pessoas%20_doencas_cronicas.pdf

Dessalvi, C. C., et al (2018). Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention. *Journal Of Cardiovascular Medicine*, 19(7), 315-323. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000667>

Diretriz Brasileira de Cardio- Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2020). Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1-38. http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/1678-4170-abc-115-05-1006/1678-4170-abc-115-05-1006.x64000.pdf

Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. (2019). INCA. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

European Heart Journal. (2016). ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), 2768-2801. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/36/2768/2197413>

Lynce, F., Barac, A., Geng, X., Dang, C., Yu, A., Smith, K., Gallagher, C., Pohlmann, P., Nunes, R., & Herbolzheimer, P. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Research And Treatment*, 175(3), 595-603. <https://doi.org/doi: 10.1007/s10549-019-05191-2>.

Folha informativa ? Câncer. (2018). OPAS BRASIL. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094

G. Kaboré, E., et al. (2019). Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *Plos Medicine*, 16(12), 1-12. <https://doi.org/doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989>

Ganz, P. A., et al (2010). Long-Term Follow-Up of Cardiac Function and Quality of Life for Patients in NSABP Protocol B-31/NRG Oncology: A Randomized Trial Comparing the Safety and Efficacy of Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) Followed by Paclitaxel With AC Followed by Paclitaxel and Trastuzumab in Patients With Node-Positive Breast Cancer With Tumors Overexpressing Human Epidermal Growth Factor Receptor 2. *Journal Of Clinical Oncology*, 35(35), 3942-3948. <https://doi.org/DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1165>

Gavila, J., Segui, M. A., Calvo, L., López, T., Alonso, J. J., Farto, M., & Rosa, R., Sánchez-de la . (2016). Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. *Clinical And Translational Oncology*, 19(1), 91-104. <https://doi.org/DOI 10.1007/s12094-016-1508-y>

Gong, I. Y., et al. Early diastolic strain rate measurements by cardiac MRI in breast cancer patients treated with trastuzumab: a longitudinal study. *The International Journal Of Cardiovascular Imaging*, 35(4), 653-662. <https://doi.org/DOI: 10.1007/s10554-018-1482-2>

Gori, S., et al. When and how to treat women with HER2-positive, small (pT1a-b), nodenegative breast cancer? *Critical Reviews In Oncology/hematology*, 128, 130-138. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.010>

Heck, S. L., et al (2018). Effect of candesartan and metoprolol on myocardial tissue composition during anthracycline treatment: the PRADA trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 19(5), 544-552. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex159>

Heron, M., & Anderson, R. N. (2016, August). Mudanças na causa principal de morte: padrões recentes em Doença cardíaca e mortalidade por câncer. *de Controle e Prevenção de Doenças*, 254, 1-8. <file:///D:/Meus%20Documentos/Downloads/dados%20epidemiol%C3%B3gicos.en.pt.pdf>

Inno, A., et al.(October). One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research And Treatment*, 173(2), 247-254. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5001-x>

Karvelas, G., et al. (July). Everolimus as cancer therapy: Cardiotoxic or an unexpected antiatherogenic agent? A narrative review. *Hellenic Journal Of Cardiology*, 59(4), 196-200.

Köche, J. K. (2011). Fundamentos de metodologia científica: teoria da ciência e iniciação à pesquisa (ed. Original). Vozes. http://www.brunovivas.com/wp-content/uploads/sites/10/2018/07/K%C3%B6che-Jos%C3%A9-Carlos0D0AFundamentos-de-metodologia-cient%C3%ADfica_-teoria-da0D0Aci%C3%A2ncia-e-inicia%C3%A7%C3%A3o-C3%A0-pesquisa.pdf

Kuruc, J. C., Archibold, A. A. D., Motta, J., Rao, K. S., Trachtenberg, B., Ramos, C., Wang, H., Gorenstein, D., Vannberg, F., & Jordan, K. (2019). Desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada induzida por antraciclina por mutação no gene LMNA em paciente com câncer de mama: relato de caso. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19 (1), 1-5. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1155-7>

Li, J., & Gu, J. (2018). Cardiovascular Toxicities with Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis of 77 Randomized Controlled Trials. *Clinical Drug Investigation*, 38(12), 1109-1123. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0709-2>

Lin, K., & Lengacher, C. A . (2019). Anthracycline Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Oncol Nurs Forum*, 46(5), 145-158. <https://doi.org/10.1188/19.ONF.E145-E158>

Lins de Barros, M. V., et al (2018). Left Ventricular Regional Wall Motion Abnormality is a Strong Predictor of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 50-56. <https://doi.org/10.5935/abc.20180220>

Nowsheen, S., et al (2018). Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal Of The American Heart Association*, 7(15), 1-12. <https://doi.org/doi: 10.1161/JAHA.118.008637>

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da Pesquisa Científica. UAB / NTE / UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1

Pina, L. C. de O., et al. Cardiotoxicidade nas Terapias Neoadjuvante e Adjuvante do Câncer de Mama. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 65(3), 1-8. <https://doi.org/doi:https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.404>

Ponde, N., et al. Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTTO sub-study (BIG 1-06)., 168(3), 631-638.

Reinbolt , R. E., et al. (2015). Risk factors for anthracycline-associated cardiotoxicity. *Supportive Care In Cancer*, 24(5), 2173-2180. <https://doi.org/doi:10.1007/s00520-015-3008-y>

Sánchez, M. D., & Milián, M. B. (2020). Sinais elétricos de arritmias ventriculares malignas e morte súbita .: importância em pacientes recebendo terapia anticâncer. *Revista Cubana do Cardiologia y Cirurgia Cardiovascular*, 23(15), 1-5. file:///D:/Meus%20Documentos/Downlo ads/arrtimia%20fator%20de%20risco.es.pt.pdf

Sharalaya, A., & Collier, P. (2018). Prevention of Cardiotoxicities With Traditional and Novel Chemotherapeutic Agents. *Current Heart Failure Reports*, 5(4), 260-269. <https://doi.org/DOI:10.1007/s11897-018-0400-1>

Siewert, J. S., Rodrigues, D. B., de Malfussi, L. B. H., de Andrade, S. R., & Erdmann, A. L. (2017). Gestão do Cuidado Integral em Enfermagem: Reflexões sob a Perspectiva do Pensamento Complexo. *Revista Mineira de Enfermagem* , 21 , 1-5.

Stephen J., ey al (2019). Persistent Impairment in Cardiopulmonary Fitness after Breast Cancer Chemotherapy. *Medicine & Science In Sports & Exercise*, 51(8), 1573-1581. <https://doi.org/doi:10.1249/MSS.0000000000001970>

Swain, S. M., et al (2018). Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Annals Of Oncology*, 29(3), 646-653. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx773>

Turato, Egberto Ribeiro. (2019). Tratado da pesquisa clínico- qualitativa: construção teórico-epistemológica, discussão comparada e aplicação nas áreas de saúde e humana. (3ª reimpressão). Vozes.

Yaylali , Y. T., et al (2016). Atrial Function in Patients with Breast Cancer After Treatment with Anthracyclines. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 411-419. <https://doi.org/10.5935/abc.20160146>

Yuan, M., et al (2018). The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Therapeutics*, 36(6), 12475-1280. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12475>