

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM**

LARISSA VITTORACI BERNARDI

LUIZA HANDERE LORENCINI

YASMIM BATISTA OLIVEIRA

**CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS: IDENTIFICAÇÃO DE
PACIENTES DE ALTO RISCO E AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA**

VITÓRIA

2022

LARISSA VITTORACI BERNARDI
LUIZA HANDERE LORENCINI
YASMIM BATISTA OLIVEIRA

**CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS: IDENTIFICAÇÃO DE
PACIENTES DE ALTO RISCO E AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como
requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Roberto Ramos Barbosa
Co-orientadora: Luana Tamara Pescuite.

VITÓRIA

2022

LARISSA VITTORACI BERNARDI
LUIZA HANDERE LORENCINI
YASMIM BATISTA OLIVEIRA

**CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS: IDENTIFICAÇÃO DE
PACIENTES DE ALTO RISCO E AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 09 de novembro de 2022

BANCA EXAMINADORA

Roberto Ramos Barbosa

Prof. Dr. Roberto Ramos Barbosa
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória EMESCAM ORIENTADOR



Profa. Dra. Luana Tamara Pescuite
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória EMESCAM CO-ORIENTADORA



Prof. Dra. Larissa Novaes Paganini
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória EMESCAM
AVALIADORA



Prof. Dr. Luiz Fernando Machado Barbosa
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória EMESCAM
AVALIADOR

Dedicamos este trabalho aos nossos queridos pais, por não medirem esforços para que chegássemos até aqui, pelo amor e suporte durante toda essa caminhada.

Sem vocês nada disso seria possível.

Agradecemos primeiramente à Deus por toda sabedoria, a EMESCAM pelo ensino e conhecimento ofertado durante todos esses anos, aos mestres por nos engradecerem durante nossa jornada acadêmica. Em especial, somos gratas aos nossos orientadores Dr. Roberto Ramos Barbosa e Dra. Luana Tamara Pescuite, pela paciência, dedicação e tempo disponibilizado para concluirmos nosso projeto. Aos nossos familiares, amigos e pacientes que estiveram conosco, obrigada.

Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana (Carl Jung).

RESUMO

Objetivo: Identificar pacientes considerados de alto risco para cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos em câncer de mama com Doxorrubicina e Ciclofosfamida no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Método:** Estudo longitudinal retrospectivo descritivo, produzido através da análise dos prontuários de pacientes diagnosticados com câncer de mama em acompanhamento. A população incluiu pacientes submetidos a protocolo quimioterápico, com Doxorrubicina e Ciclofosfamida entre janeiro de 2018 a julho de 2022. Foram considerados de alto risco: dose cumulativa, sexo feminino, idade > 65 anos, falência renal, radioterapia prévia ou concomitante, quimioterapia concomitante e comorbidades prévias. A ocorrência de cardiotoxicidade foi definida segundo o Instituto Nacional de Saúde (NIH). **Resultados:** 523 pacientes incluídos no estudo, 100% do sexo feminino. Destes, foram selecionados 220 segundo critérios de inclusão e exclusão, sendo 35 (15,9%) de alto risco para cardiotoxicidade. A idade média foi 52,4 anos, 36 (16,4%) acima dos 65. A prevalência de hipertensão foi 94 (42,7%), diabetes 40 (18,2%), tabagismo 13 (5,9%) e ex-tabagismo 21 (9,5%). Vinte (9,0%) tinham dislipidemia, 1 (0,4%) doença renal crônica e 1 (0,4%) infarto agudo do miocárdio prévio. Onze (5,0%) foram identificadas com cardiotoxicidade. **Conclusão:** Apesar da eficácia contra neoplasias, as antraciclina podem ocasionar danos cardiovasculares, com risco acentuado mediante presença de fatores de risco. Uma pequena parcela foi identificada com cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos. O conhecimento acerca dos pacientes de alto risco de cardiotoxicidade deve direcionar os protocolos de seguimento cardiológico em cada país ou região.

Palavras-chave: Antraciclina; Câncer de mama; Cardiotoxicidade; Insuficiência cardíaca; Quimioterápicos.

ABSTRACT

Objective: Identify patients considered high risk for chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer with Doxorubicin and Cyclophosphamide at Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Method:** A retrospective descriptive longitudinal study, produced by analyzing the medical records of patients diagnosed with breast cancer in follow-up. The population included patients undergoing chemotherapy protocol, with Doxorubicin and Cyclophosphamide between January 2018 to July 2022. Were considered high risk: cumulative dose, female gender, age > 65 years, renal failure, previous or concomitant radiotherapy, concomitant chemotherapy and previous comorbidities. The occurrence of cardiotoxicity was defined according to the National Institute of Health (NIH). **Results:** 523 patients were included in the study, 100% female. Of these, 220 were selected according to inclusion and exclusion criteria, of which 35 (15.9%) were at high risk for cardiotoxicity. The mean age was 52.4 years, 36 (16.4%) over 65. The prevalence of hypertension was 94 (42.7%), diabetes 40 (18.2%), smoking 13 (5.9%) and former smoking 21 (9.5%). Twenty (9.0%) had dyslipidemia, 1 (0.4%) chronic kidney disease, and 1 (0.4%) prior acute myocardial infarction. Eleven (5.0%) were identified with cardiotoxicity. **Conclusion:** Despite their efficacy against neoplasms, anthracyclines can cause cardiovascular damage, with increased risk in the presence of risk factors. A small proportion was identified with chemotherapy-induced cardiotoxicity. Knowledge about patients at high risk of cardiotoxicity should guide cardiologic follow-up protocols in each country or region.

Keywords: Anthracyclines; Breast cancer; Cardiotoxicity; Heart failure; Chemotherapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Comorbidades de pacientes com câncer de mama submetidos ao tratamento quimioterápico. -----	14
Tabela 2- Terapia oncológica utilizada no tratamento dos pacientes com câncer de mama. -----	15
Tabela 3- Fração de ejeção média dos ecocardiogramas pré-quimioterapia e durante o tratamento. -----	15

LISTA DE SIGLAS

BRA's: Bloqueadores do receptor de angiotensinogênio
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa
ECO: Ecocardiograma
FE: Fração de ejeção
IAM: Infarto agudo do miocárdio
IC: Insuficiência cardíaca
IECA's: Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IRC: Insuficiência renal crônica
NIH: Instituto Nacional de Saúde
QT: Quimioterapia
VE: Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS.....	11
2 MÉTODO	12
2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	12
2.2 POPULAÇÃO.....	12
2.3 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS ANALISADAS.....	12
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	13
2.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	13
3 RESULTADOS	14
4 DISCUSSÃO	16
5 CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

É notório que a terapêutica oncológica evoluiu exponencialmente no decorrer dos últimos anos. O progresso e a implementação de protocolos com agentes antineoplásicos melhoraram significativamente o prognóstico dos pacientes com diagnóstico de câncer. Contudo, embora o benefício clínico seja inegável, muitos destes fármacos podem ocasionar efeitos indesejáveis no sistema cardiovascular. Um dos efeitos mais significativos é a cardiotoxicidade, responsável por uma importante morbimortalidade (MINAMI M et al, 2010; YEH ET e BICKFORD CL, 2009; RUI A et al, 2013).

Antraciclina como Doxorrubicina, Daunorrubicina, Epirrubicina e Idarrubicina, drogas de uso rotineiro na oncologia com eficácia atestada em diversos tipos de tumores, agem como potentes agentes antineoplásicos. Os principais efeitos cardiotoxicos dessa classe estão associados a doses cumulativas mais elevadas, contudo, doses mais baixas também podem ser lesivas (KALIL FILHO R et al, 2011).

Dados sugerem que as taxas de sobrevivência dos pacientes oncológicos aumentaram de 30% para 70% após a inserção do esquema terapêutico. Isto posto, o rastreamento, com a realização de ecocardiograma prévio e durante a terapia antineoplásica para acompanhamento da fração de ejeção e consequente identificação precoce dos pacientes com risco para desenvolvimento de cardiotoxicidade culmina em melhor prognóstico (GATTA G et al, 2002).

1.1 OBJETIVOS

O trabalho tem como objetivo identificar pacientes com neoplasia de mama considerados de alto risco para cardiotoxicidade, dentre aqueles submetidos a quimioterapia com potencial cardiotoxic no Serviço de Oncologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

2 MÉTODO

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo descritivo, de caráter longitudinal retrospectivo, produzido através da análise dos prontuários eletrônicos.

2.2 POPULAÇÃO

A população do estudo incluiu pacientes com diagnóstico de câncer de mama (CID10 C-50) em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Oncologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, submetidos a protocolo quimioterápico (neoadjuvante ou adjuvante) com Doxorubicina e Ciclofosfamida no período entre janeiro de 2018 a julho de 2022.

Os critérios adotados para inclusão foram: idade superior a 18 anos completos, com diagnóstico de câncer de mama e submetidos a quimioterapia. Foram excluídos pacientes com fração de ejeção (FE) menor ou igual a 50% previamente, pacientes que perderam o seguimento no serviço de oncologia e aqueles que manifestaram doença cardiovascular de outra origem durante o tratamento.

2.3 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS ANALISADAS

Os dados extraídos dos prontuários eletrônicos foram organizados em planilha do software Microsoft Excel nas categorias: dados cadastrais, avaliação de comorbidades prévias, medicações em uso, história oncológica, análise dos resultados de ecocardiogramas prévios e posteriores ao tratamento oncológico.

As variáveis analisadas no estudo foram: sexo, idade, presença de comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana), uso de medicações e doses, data do diagnóstico câncer de mama, estadiamento oncológico, proposta terapêutica e dose do quimioterápico, presença de fatores de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade por Doxorubicina e Ciclofosfamida e resultados obtidos com

realização de ecocardiogramas prévios e ecocardiogramas pós quimioterapia. Foram considerados de alto risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade, a presença de dois ou mais dos seguintes fatores de risco, segundo as I e II Diretrizes Brasileiras de CardioOncologia: dose cumulativa, sexo feminino, idade > 65 anos, falência renal, radioterapia prévia ou concomitante, quimioterapia concomitante e comorbidades prévias. Já a estratificação de cardiotoxicidade foi definida segundo o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América (NIH), em vigência de redução da fração de ejeção em pelo menos 10%.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi obtida através do software Epi Info®. As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e percentual. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão quando tiveram distribuição normal, e como mediana e intervalo interquartis quando tiveram distribuição anormal.

2.5 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), com parecer de número 4.167.374.

3 RESULTADOS

A população inicial do estudo contemplou 523 pacientes, os quais foram submetidos a critérios de inclusão e exclusão, resultando em 220 eleitos.

Foram identificados 35 pacientes de alto risco, correspondendo a 15,9% da amostra. A média de idade foi de 52,4 anos, sendo 36 (16,4%) acima dos 65 anos. Conforme representado na Tabela 1, a comorbidade mais prevalente foi hipertensão, seguido por diabetes, tabagismo e ex-tabagismo, dislipidemia, doença renal crônica e infarto agudo do miocárdio prévio. Ademais, 24 (10,9%) dos participantes faziam uso de betabloqueadores antes da quimioterapia, 52 (23,6%) utilizavam anti-hipertensivos da classe IECA ou BRA e 2 (0,9%) espironolactona.

Tabela 1 – Comorbidades de pacientes com câncer de mama submetidos ao tratamento quimioterápico

Condição Clínica	Frequência	
	Absoluta	Relativa (%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	94	42,7
Diabetes	40	18,2
Dislipidemia	20	9,0
Ex-tabagistas	21	9,5
Tabagistas	13	5,9
Infarto Agudo do Miocárdio prévio	1	0,4
Doença Renal Crônica	1	0,4

Acerca da terapia oncológica, a maioria das pacientes fez uso de Ciclofosfamida e Doxorrubicina. Mais da metade da amostra foi submetida a radioterapia e uma pequena parcela realizou terapia com Trastuzumabe, segundo Tabela 2.

Tabela 2 – Terapia oncológica utilizada no tratamento dos pacientes com câncer de mama

Terapia Oncológica	Frequência	
	Absoluta	Relativa (%)
Ciclofosfamida	204	92,7
Doxorrubicina	198	90,0
Radioterapia	149	67,7
Trastuzumabe	26	11,8

Em relação ao rastreio para identificação precoce de cardiotoxicidade, a maior parte da amostra realizou ecocardiograma antes do tratamento. Entretanto, o estudo evidenciou uma porcentagem inferior de realização do exame de controle. Trinta e cinco (15,9%) tiveram tanto ecocardiograma pré quanto pós QT realizados, dados descritos na Tabela 3. Isto posto, foram identificadas 11 (5,0%) pacientes com cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos.

Tabela 3 – Fração de ejeção média dos ecocardiogramas pré-quimioterapia e durante o tratamento

Pacientes	Fração de Ejeção Média (%)	Ecocardiograma Realizado	
		Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Pré-Quimioterapia	68	144	65,4
Ecocardiograma Controle	61	57	25,9

4 DISCUSSÃO

Conforme Albini et al (2010), indivíduos com FE inferior a 50%, insuficiência cardíaca, angina instável, história prévia de cirurgia de revascularização miocárdica ou que já desenvolveram acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, eventos tromboembólicos, hipertensão arterial sistêmica de difícil controle medicamentoso ou arritmias graves possuem risco aumentado para desenvolver cardiotoxicidade associada aos antineoplásicos. Alguns fatores de risco podem estar associados com uma maior probabilidade de toxicidade pelas antraciclinas, sendo os principais a idade > 65 anos, sexo feminino, doenças cardiovasculares prévias, distúrbio hidroeletrólíticos, dose acumulativa e irradiação mediastinal. Sob essa ótica, o presente estudo evidencia uma amostra, com potencial risco de cardiotoxicidade, composta em sua totalidade por mulheres portadoras de comorbidades crônicas.

Foi observado que a maioria das participantes foram submetidas à terapia oncológica com Doxorrubicina, Ciclofosfamida e radioterapia. O Trastuzumabe, por sua vez, foi reservado para uma pequena parcela das pacientes. Em relação à dose, Kalil Filho et al (2011) ratificam que os mecanismos de ação causadores da cardiotoxicidade inerente ao uso de doses cumulativas de antraciclinas ainda não foram totalmente esclarecidos. Usualmente é vista a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doses cumulativas de 200 mg/m², ao passo que a disfunção sistólica é observada em doses cumulativas acima de 400 mg/m². Entretanto, inúmeros mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos. O principal é o dano direto aos cardiomiócitos através da produção de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (EWER MS e LENIHAN DJ, 2008).

Ainda, com o emprego crescente de novos medicamentos biológicos, outros mecanismos de cardiotoxicidade foram vistos, com drogas que afetam o coração através de mecanismos secundários. Os medicamentos biológicos atuais são administrados de forma sequencial a terapias antineoplásicas tradicionais, a citar o anticorpo anti-receptor HER-2 Trastuzumabe, que pode acarretar cardiotoxicidade associada a disfunção ventricular esquerda, potencialmente reversível, em indivíduos que não possuem cardiopatias prévias, como também evidenciar e

agravar a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) naqueles submetidos à terapia prévia com antraciclinas (ZAMORANO JL, et al 2016; STERBA M, et al 2013).

O avanço e o estágio da cardiotoxicidade inerente ao uso destes tipos de agentes variam de acordo com cada paciente, uma vez que a predisposição familiar e diversos outros fatores de risco possuem influência sobre o desfecho do indivíduo. O grau da cardiotoxicidade é alterado, além da dose acumulada, por outros fatores como a frequência e a via de administração, o uso concomitante de outras drogas, a exposição à radioterapia e fatores referentes ao paciente (EWER MS e LENIHAN DJ, 2008).

No que se refere a cardiotoxicidade, o Instituto Nacional de Saúde (NIH) a classifica em: grau I, com redução assintomática da FE entre 10% e 20%; grau II, com redução da FE abaixo de 20% ou abaixo do normal; e grau III, uma insuficiência cardíaca sintomática. Também pode ser dividida em aguda, subaguda e crônica. As duas primeiras são representadas por modificações súbitas na repolarização ventricular, variações no intervalo QT, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, miocardite e pericardite, usualmente vistas desde o início até 14 dias após o término da terapia. Já a crônica, pode ser distinguida em duas formas, conforme o início dos sintomas clínicos: uma ocorre no primeiro ano após o término da terapêutica, enquanto a outra, comumente após um ano do término (ALBINI A et al, 2010).

Constatou-se que uma pequena parcela das participantes foram identificadas com cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, com redução de pelo menos 10% da fração de ejeção. Não foi possível classificar quanto ao grau ou tempo de início das manifestações, como sugerido pelo NIH, devido a ausência da descrição detalhada nos prontuários eletrônicos. O estudo evidenciou, ainda, que a maioria das pacientes realizou ecocardiograma previamente ao início da quimioterapia. Entretanto, a realização dos ecocardiogramas de controle foi consideravelmente inferior ao esperado, possivelmente justificado pela ausência de protocolos hospitalares.

Segundo Cardinale et al (2000), o desfecho mais típico de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode acarretar insuficiência

cardíaca congestiva até a morte cardiovascular. Um estudo coorte de 2018 atestou que o seguimento com o strain longitudinal, por meio da realização de ecocardiograma após os intervalos de três e seis meses desde o início da terapia com antracilinas e/ou Trastuzumabe, poderia identificar precocemente os pacientes com risco de desenvolver cardiotoxicidade, quando constatada a redução de 14% na fração de ejeção (GRIPP et al, 2018). No presente estudo, não foi possível detectar de forma precoce, uma vez que não houve o rastreio rotineiro na totalidade da amostra com ecocardiograma, bem como o acompanhamento com strain longitudinal, o que demonstra ausência de um diagnóstico precoce e de um protocolo estabelecido.

Dentre as limitações encontradas no estudo, é importante citar o tamanho amostral reduzido e o caráter observacional e retrospectivo, que pode acarretar vieses de informação. Também, o caráter unicêntrico do estudo não reflete necessariamente dados gerais de toda a população. Ainda, a perda de seguimento em relação ao ecocardiograma configura uma lacuna de informação e impossibilita a análise precisa dessa variável. Isso demonstra a relevância de um acompanhamento adequado, com a realização de ecocardiograma antes, durante e após a terapia, visando a redução dos danos cardiovasculares. Por fim, apesar das limitações, este estudo traz um retrato atual da realidade local, com dados que corroboram para o conhecimento do perfil do paciente e dos riscos da terapia antineoplásica, o que pode otimizar os esforços médicos para rastreio e seguimento da cardiotoxicidade.

5 CONCLUSÃO

Apesar da eficácia contra o câncer, as antraciclina podem causar cardiotoxicidade e insuficiência cardíaca, e, mesmo que o risco dependa da dose nenhuma é necessariamente segura. Tal risco é acentuado na presença de comorbidades, como hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia, doença renal crônica e terapia associada a outras drogas, como o Trastuzumabe. Isto posto, embora exista uma alta prevalência de pacientes com alto risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade na amostra, foi constatada uma incidência inferior.

REFERÊNCIAS

1. ALBINI A, PENNESI G, DONATELLI F, CAMMAROTA R, DE FLORA S, NOONAN DM. **Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention.** J Natl Cancer Inst. 2010 Jan 6.
2. CARDINALE D, SANDRI MT, MARTINONI A, TRICCA A, CIVELLI M, LAMANTIA G, CINIERI S, MARTINELLI G, CIPOLLA CM, FIORENTINI C. **Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy.** J Am Coll Cardiol. 2000 Aug.
3. EWER MS, LENIHAN DJ. **Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground?** J Clin Oncol. 2008 Mar 10.
4. GATTA G, CAPOCACCIA R, COLEMAN MP, RIES LA, BERRINO F. **Childhood cancer survival in Europe and the United States.** Cancer. 2002 Oct 15.
5. GRIPP EA, OLIVEIRA GE, FEIJO LA, GARCIA MI, XAVIER SS, SOUZA AS. **Global longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment.** Arq Bras Cardiol. 2018 Feb;110(2):140-150.
6. HAJJAR, Ludhmila Abrahão; COSTA, Isabela Bispo Santos da Silva da; LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; HOFF, Paulo Marcelo Gehm; DIZ, Maria Del Pilar Estevez; FONSECA, Sílvia Moulin Ribeiro; BITTAR, Cristina Salvadori; REHDER, Marília Harumi Higuchi dos Santos; RIZK, Stephanie Itala; ALMEIDA, Dirceu Rodrigues; FERNANDES, Gustavo dos Santos; BECK-DA-SILVA, Luís; CAMPOS, Carlos Augusto Homem de Magalhães; MONTERA, Marcelo Westerlund; ALVES, Sílvia Marinho Martins; FUKUSHIMA, Júlia Tizue; SANTOS, Maria Verônica Câmara dos; NEGRÃO, Carlos Eduardo; SILVA, Thiago Liguori Feliciano da; FERREIRA, Sílvia Moreira Ayub; MALACHIAS, Marcus Vinícius Bolívar; MOREIRA, Maria da Consolação Vieira; VALENTE NETO, Manuel Maria Ramos; FONSECA, Verônica

Cristina Quiroga; SOEIRO, Maria Carolina Feres de Almeida; ALVES, Juliana Barbosa Sobral; SILVA, Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho; SBANO, João; PAVANELLO, Ricardo; PINTO, Ibraim Masciarelli F.; SIMÃO, Antônio Felipe; DRACOUidakis, Marianna Deway Andrade; HOFF, Ana Oliveira; ASSUNÇÃO, Bruna Morhy Borges Leal; NOVIS, Yana; TESTA, Laura; ALENCAR FILHO, Aristóteles Comte de; CRUZ, Cecília Beatriz Bittencourt Viana; PEREIRA, Juliana; GARCIA, Diego Ribeiro; NOMURA, César Higa; ROCHITTE, Carlos Eduardo; MACEDO, Ariane Vieira Scarlatelli; MARCATTI, Patrícia Tavares Felipe; MATHIAS JÚNIOR, Wilson; WIERMANN, Evanius Garcia; VAL, Renata do; FREITAS, Helano; COUTINHO, Anelisa; MATHIAS, Clarissa Maria de Cerqueira; VIEIRA, Fernando Meton de Alencar Câmara; SASSE, André Deeke; ROCHA, Vanderson; RAMIRES, José Antônio Franchini; KALIL FILHO, Roberto. **Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020**. Arq. Bras. Cardiol., v. 115, n. 5, pág. 1006-1043, nov. 2020.

7. KALIL FILHO R et al. **I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 22 Mar 2011.

8. MINAMI M, MATSUMOTO S, HORIUCHI H. **Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy**. Circ J. 2010 Aug 12.

9. RUI A, GILLES K, ADELINO L, CARMEN B. **Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção**. Revista Portuguesa de Cardiologia. Maio 2013.

10. STERBA M, POPELOVÁ O, VÁVROVÁ A, JIRKOVSKÝ E, KOVARÍKOVÁ P, GERSL V, SIMUNEK T. **Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection**. Antioxid Redox Signal. 2013 Mar 10.

11. YEH ET, BICKFORD CL. **Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management**. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 16.

12. ZAMORANO JL, LANCELLOTTI P, RODRIGUEZ MUÑOZ D, ABOYANS V, ASTEGGIANO R, GALDERISI M, HABIB G, LENIHAN DJ, LIP GYH, LYON AR, LOPEZ FERNANDEZ T, MOHTY D, PIEPOLI MF, TAMARGO J, TORBICKI A, SUTER TM; ESC Scientific Document Group. 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)**. Eur Heart J. 2016 Sep 2.