

Prevenção e monitoramento da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas em pacientes com câncer de mama

Prevention and monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients

Recebido: 11/09/2022 | Aceito: 08/11/2022 | Publicado: 09/11/2022

Paloma Bianca Veras Bastos¹

 <https://orcid.org/0000-0002-1001-8832>

 <http://lattes.cnpq.br/4769257647925119>

Escola Superior de Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: palomaveras@gmail.com

Renata Costa Fortes²

 <https://orcid.org/0000-0002-0583-6451>

 <http://lattes.cnpq.br/5453042571253174>

Escola Superior de Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: renata.fortes@escs.edu.br

Elciane Falcão de Mesquita³

 <https://orcid.org/0000-0002-3189-1083>

 <http://lattes.cnpq.br/7579304876159348>

Escola Superior de Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: falcaoelciane@gmail.com

Resumo

Introdução: Os antracíclicos são os quimioterápicos mais efetivos para o tratamento do câncer de mama, mas eles possuem efeitos cardiotóxicos. **Objetivo:** Investigar métodos utilizados para monitorar e prevenir a cardiotoxicidade causada pelas antraciclinas em pacientes com câncer de mama. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura realizada por meio de buscas na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados:** Recomenda-se verificar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo a cada três meses e a rigidez arterial até o fim do tratamento. O ramipril obteve efeitos cardioprotetores durante o uso de antraciclinas. O lisinopril associado ao bisoprolol obteve bons resultados cardioprotetores. O uso de estatinas durante o tratamento reduziu taxas de internações por insuficiência cardíaca. A Platycondon grandiplorum preveniu a cardiotoxicidade. Como alternativa para substituição de antracíclicos

¹ Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário do Distrito Federal (2020). Pós-graduanda em Oncologia em módulo Residência Multiprofissional pela Secretaria do Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF). Integrante da Liga de Oncologia (2020/2021). Monitora em Saúde da Mulher (2020). Discente participante da iniciação científica com trabalhos relacionados a saúde mental (2019/2020). Atividades de pesquisa científica relacionadas a: saúde mental; oncologia; saúde do adulto; saúde da mulher

² Pós-Doutora em Psicologia com Metodologia de Revisão Sistemática pela Universidad de Flores, Buenos Aires. Doutora em Mestra em Nutrição Humana pelo Curso de Pós-Graduação em Nutrição Humana da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB/DF). Especialista em Nutrição Aplicada à Terceira Idade pelo Centro Universitário Estácio, Especialista em Abordagem Multidisciplinar em Oncologia pela Faculdade Única (Grupo Prominas), Especialista em Manuseio Nutricional na Cirurgia Bariátrica pela Faculdade Unylea, Especialista em Nutrição Clínica pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF), Especialista em Clínica e Terapêutica Nutricional pelo Instituto de Pesquisa Capacitação e Especialização (IPCE), Especialista em Nutrição Clínica, Enteral e Parenteral pelo GANEP, Especialista em Nutrição Clínica pela ASBRAN, Especialista em Gestão de Redes de Atenção à Saúde e possui Aperfeiçoamento em Atenção Domiciliar pela Fiocruz. Graduada em Nutrição pela Universidade Federal de Ouro Preto - Minas Gerais (UFOP/MG)

³ Possui graduação em Bacharelado em enfermagem pela Universidade Federal da Paraíba (2001). Atualmente é enfermeira do Hospital regional de samambaia e do Hospital das Forças Armadas

comuns, utiliza-se antraciclina lipossomais. **Conclusão:** Há necessidade do aumento da produção de estudos acerca dos medicamentos e métodos de monitorização que foram analisados. Palavras-chave: antraciclina, câncer de mama, cardiotoxicidade, prevenção.

Palavras-chave: Antraciclina. Câncer de Mama. Cardiotoxicidade. Prevenção.

Abstract

Introduction: Anthracyclines are the most effective chemotherapy drugs for the treatment of breast cancer, but they have cardiotoxic effects. **Objective:** To investigate methods used to monitor and prevent cardiotoxicity caused by anthracyclines in breast cancer patients. **Methods:** Integrative literature review carried out through searches in the Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Results:** It is recommended to check left ventricular ejection fraction every three months and arterial stiffness until the end of treatment. Ramipril obtained cardioprotective effects during the use of anthracyclines. Lisinopril associated with bisoprolol had good cardioprotective results. The use of statins during treatment reduced hospitalization rates for heart failure. Platycondon grandiplorum prevented cardiotoxicity. As an alternative for replacing common anthracyclines, liposomal anthracyclines are used. **Conclusion:** There is a need to increase the production of studies on the drugs and monitoring methods that were analyzed.

Keywords: Anthracyclines. Breast cancer. Cardiotoxicity. Prevention.

1. Introdução

O câncer de mama é o tipo mais prevalente de câncer em mulheres em todo o mundo. Estima-se, mundialmente, cerca de 1,7 milhão de casos novos a cada ano. Entretanto, com o avanço em terapêuticas voltadas para este tipo de câncer, o número de sobreviventes também aumentou consideravelmente^{1,2}.

Mesmo com o avanço de novas terapias voltadas para o tratamento das neoplasias da mama, os medicamentos antineoplásicos conhecidos como antraciclina ainda são os mais efetivos, sendo capazes de reduzir a mortalidade feminina por câncer mamário em até 38% em regimes terapêuticos².

As antraciclina são antineoplásicos amplamente indicados para o tratamento de uma vasta variedade de neoplasias, incluindo malignidades hematológicas, como por exemplo mieloma múltiplo e linfomas, e tumores sólidos, como câncer de mama e pulmão¹. Nessa classe terapêutica estão incluídos medicamentos como doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina e daunorrubicina, sendo a doxorrubicina a droga mais utilizada³.

O modo de ação dos antracíclicos se dá por meio de diferentes mecanismos, tais como geração de radicais livres que causam danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA), inibição da topoisomerase II, dano à bicamada lipídica, intercalação de DNA e indução da apoptose².

Embora os antineoplásicos antracíclicos sejam responsáveis pela melhora do prognóstico de portadoras de cânceres mamários, evidências científicas apontam efeitos cardiotóxicos capazes de comprometer a taxa de sobrevivência das pacientes, indicando taxas de mortalidade por toxicidade em até 9% em 5 anos e 24% em 10 anos^{2,4}.

Portanto, ante o exposto, a presente revisão integrativa tem como objetivo compreender os métodos utilizados para monitorar e prevenir a cardiotoxicidade causada pelas antraciclinas durante o tratamento de pacientes com câncer de mama.

2. Metodologia

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura realizada em seis etapas: 1ª) elaboração da pergunta norteadora, 2ª) levantamento das postagens primárias nas bases de dados escolhidas, 3ª) análise dos dados extraídos dos estudos, 4ª) avaliação crítica dos estudos filtrados, 5ª) organização dos resultados alcançados e, por fim, 6ª) discussão dos resultados.

Para a elaboração da pergunta norteadora da pesquisa, foi utilizada a estratégia PICO, que se trata de uma estratégia de busca focada em evidências, que considera quatro itens: P - paciente, população ou problema abordado; I - intervenção; C - comparação; O - desfechos⁵.

Desse modo, para direcionar a estratégia, respondeu-se: P - mulheres com câncer de mama tratadas com antraciclinas; I - métodos de monitoramento e prevenção da cardiotoxicidade; C - mulheres com câncer de mama que receberam outra droga ou placebo; O - identificação dos métodos utilizados na atualidade.

A pesquisa foi realizada entre dezembro de 2021 e junho de 2022 norteadora pela seguinte questão norteadora: quais são os métodos empregados para prevenir ou monitorar efeitos cardiotóxicos induzidos pelo uso de antracíclicos em pacientes com câncer de mama?

Realizou-se o levantamento de dados por meio da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) mediante o cruzamento dos seguintes descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS): “cardiotoxicidade”, “câncer de mama” “prevenção” e “antraciclinas”, utilizando o operador booleano “AND” para combinar termos nos idiomas português e inglês.

Os critérios de inclusão foram artigos originais publicados entre 2017 e 2022, capazes de responder à questão norteadora e que continham pelo menos um dos descritores selecionados. Foram excluídos artigos de opinião, monografias, teses, revisões de literatura, capítulos de livros, artigos que abordavam somente outras classes de quimioterápicos e outros efeitos colaterais que não foram contemplados na pergunta norteadora.

3. Resultados e Discussão

Após a realização da busca dos dados mediante a combinação dos descritores, 27 artigos foram encontrados, sendo 96,3% (n=26) da base de dados PUBMED e 2,7% (n=01) da LILACS. Quando adicionados os critérios de inclusão e exclusão, restaram 29,6% (n=8) para a avaliação. Com a análise integral dos artigos, observou-se que 75% (n=06) respondiam à questão norteadora proposta, sendo todos correspondentes à base de dados PUBMED (Figura 1).

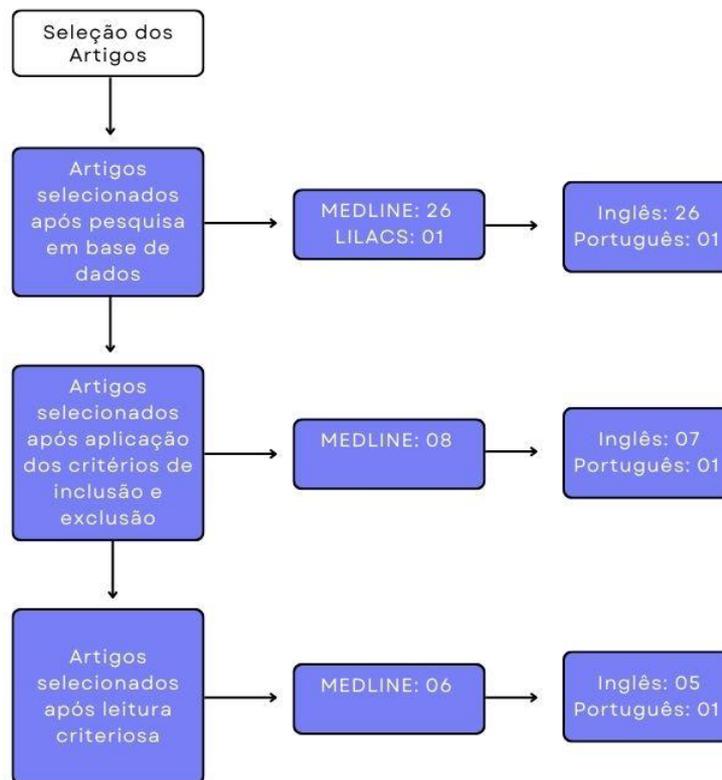


Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção de artigos da revisão integrativa sobre "Prevenção e monitoramento da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas em pacientes com câncer de mama".

Os artigos selecionados para a realização deste estudo foram organizados e descritos de acordo com o nome dos autores, ano, título da publicação, delineamento, resultados e conclusão, conforme descrito no quadro 1.

Artigo	Autores Ano	Amostra	Resultados	Conclusão
A1	Hao W, Shi Y, Qin Y, Sun C, Chen L, Wu C, <i>et al.</i> , 2020.	125 com câncer de mama em estágio inicial que receberam quimioterapia à base de antraciclinas foram escritos e randomizados em um grupo para receber a planta <i>Platycodon grandiflorum</i> (PG) e outro grupo para receber placebo na proporção 1:1.	Apenas 2 pacientes do grupo placebo e 1 do grupo PG apresentaram insuficiência cardíaca classe III ou IV. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos, porém os do grupo PG apresentaram menor incidência de insuficiência cardíaca subclínica (21,9% contra 8,2%, respectivamente), bem como níveis mais baixos de troponina T cardíaca (48,4% contra 31,1%, respectivamente). Não foram observadas diferenças nos efeitos	A PG pode prevenir lesões cardíacas agudas e crônicas induzidas por antraciclinas em pacientes com câncer de mama em estágio inicial sem afetar o efeito antitumoral da droga.

			antitumorais da droga nos dois grupos.	
A2	<p>Ślowik A, Jagielski P, Potocki P, Streb J, Ochenduszkó S, Wysocki P, <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>Foram analisados dados de 96 mulheres com câncer de mama, após cirurgia da mama, sem doenças cardiovasculares significativas, elegíveis para o tratamento com antraciclinas adjuvantes. A cardiotoxicidade foi estimada por meio da ecocardiografia repetida juntamente com a medição dos níveis de troponina I e fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) ao longo de 1 ano. Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1 para um ramipril ou braço controle por meio de um software.</p>	<p>A diminuição da FEVE acima de 10% ocorreu em 6,5% dos pacientes com ramipril e 19,5% dos controles. A porcentagem dos pacientes com níveis elevados de NT-proBNP aumentou com o tempo nos controles e permaneceu inalterada nos pacientes que tomaram ramipril. Não foram encontradas diferenças nos níveis de troponina entre os braços.</p>	<p>O ramipril exerce efeitos potencialmente protetores sobre a cardiotoxicidade.</p>
A3	<p>Gavila J, Seguí MÁ, Calvo L, López T, Alonso JJ, Farto M, Sánchez-de la Rosa R. 2019.</p>	<p>100 oncologistas foram solicitados para definir terapias para pacientes com câncer de mama, definições clínicas e padrões de toxicidade cardíaca derivada do tratamento, bem como protocolos focados na detecção precoce e</p>	<p>A ecocardiografia e a ventriculografia radionuclídica têm sido os métodos propostos para monitorar alterações nas estruturas e função cardíaca. O câncer de mama é geralmente tratado com antracíclicos, de modo que o painel indicou fortemente a necessidade de planejar estratégias de controle da cardiotoxicidade. Um</p>	<p>O relatório produziu um conjunto de importantes afirmações sobre prevenção e monitorização da toxicidade cardíaca induzida por antraciclinas em pacientes com câncer de mama</p>

		monitoramento de danos cardiovasculares.	declínio da FEVE > 10% para um valor de FEVE <53% é sugerido pelos oncologistas como um critério para alterar o esquema posológico dos antracíclicos ou suspender o seu uso. O uso de antraciclina lipossomais foi fortemente sugerido.	
A4	Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, <i>et al.</i> , 2021.	Foi utilizado estudo com base em bancos de dados administrativos, utilizando informações de mulheres com 66 anos ou mais, sem insuficiência cardíaca prévia e que receberam antraciclina ou trastuzumabe para câncer de mama precoce e recém diagnosticado em Ontario entre 2007 e 2017. Mulheres expostas e não expostas a estatina durante o tratamento foram pareadas 1:1 utilizando pontuações de propensão. As mulheres tratadas com trastuzumabe também foram pareadas quanto à exposição à antraciclina.	Revelou-se no estudo que a incidência cumulativa de 5 anos de apresentações hospitalares por IC após antraciclina foi de 1,2% em mulheres expostas a estatina e 2,9% em mulheres não expostas. Após trastuzumabe, a incidência cumulativa em 5 anos de apresentações hospitalares de IC foi de 2,7% em mulheres expostas a estatina e 3,7% em mulheres não expostas.	Mulheres expostas a estatina apresentam menor risco de apresentação hospitalar por IC após quimioterapia precoce para o câncer de mama envolvendo antraciclina.
A5	Wihandono A, Azhar Y, Abdurahman M, Hidayat S. 2021.	Neste estudo, 74 pacientes com câncer de mama localmente avançado foram selecionadas e divididas aleatoriamente para um grupo em que	Não houve diferença na FEVE basal entre os grupos que tomaram a medicação e o controle. No entanto, após 6 ciclos de FAC, a taxa de declínio da FEVE foi maior no grupo controle.	O tratamento combinado de lisinopril e bisoprolol pode prevenir a cardiotoxicidade induzida por antraciclina em pacientes com câncer de mama.

		receberam lisinopril e bisoprolol (n=37) e outro grupo de controle. As medicações foram iniciadas simultaneamente 24 horas antes do primeiro ciclo de quimioterapia. Foram realizados ecocardiogramas antes e após o 6º ciclo com quimioterapia neoadjuvante com antraciclina (FAC)		
A6	Souza CA, Simões R, Borges KB, Oliveira AN, Zogeib JB, Alves B, Malachias MV, <i>et al.</i> , 2018.	Realizado com 24 pacientes com câncer de mama que estavam em tratamento quimioterápico com doxorrubicina e ciclofosfamida. Realizou-se a avaliação da rigidez arterial por meio da mensuração não invasiva de parâmetros hemodinâmicos em três momentos diferentes (pré quimioterapia, após o primeiro ciclo e após o quarto ciclo).	Independente do período avaliado, as avaliações acerca da rigidez arterial por oscilometria e a medida FEVE por ecoDopplercardiograma mostraram-se equivalentes nos resultados.	Os métodos diagnósticos utilizados (oscilometria e ecoDopplercardiograma) podem ser utilizados como marcadores de eventos adversos cardiovasculares associados aos quimioterápicos baseados em doxorrubicina.

Quadro 1 – Características dos artigos elegíveis para a revisão integrativa sobre “Prevenção e monitoramento da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas em pacientes com câncer de mama” publicados entre 2017 e 2022.

AC - Protocolo de quimioterapia que utiliza doxorrubicina associada com ciclofosfamida. PG - Platycodon grandiflorum

FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

NT-proBNP - fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B IC - Insuficiência cardíaca

FAC - Protocolo de quimioterápicos composto por 5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida

Análise dos artigos

Com relação ao idioma dos estudos utilizados, verificou-se que 83,3% (n=5) dos artigos utilizaram o inglês como padrão (A1, A2, A3, A4 e A5) e 16,6% (n=1) o português (A6), fato justificado pela maior prevalência de artigos em inglês nas bases de dados utilizadas para realizar a pesquisa.

Quanto à localização de origem dos artigos, identificou-se a presença de três continentes: Europa (Polônia e Espanha, A2 e A3, respectivamente), Ásia (China e Indonésia, A1 e A5, respectivamente) e América (Canadá e Brasil, A4 e A6, respectivamente).

Das seis publicações elegíveis para composição do artigo, 83,3% (n=5) abordaram uso de medicações para redução do risco cardíaco e, dentre todos os artigos selecionados, 33,3% (n=2) apresentaram métodos de monitoramento da cardiotoxicidade.

Observou-se durante a análise dos artigos que as amostras variaram entre 24 (A6) e 2.545 (A4) participantes, sendo que dentre os seis artigos, somente um relacionou com opinião direta especialistas oncologistas (A3), não contabilizando pacientes. Os estudos A2, A5 e A6 foram compostos de amostras inferiores a cem participantes e os estudos A1 e A4 por amostras superiores a cem.

Efeitos cardiotoxícos das antraciclínas

Os efeitos cardiotoxícos das antraciclínas foram estudados em meados da década de 70, quando foi possível observar o desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca e morte em alguns pacientes que faziam seu uso⁴. A cardiotoxicidade causada pelas antraciclínas é dose-dependente e pode se manifestar de forma aguda, que tem início precoce e se manifesta nos primeiros anos causando taquicardia, bradicardia, alterações da onda ST, e crônica, de início tardio, resultando em redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e/ou insuficiência cardíaca congestiva^{3,6}.

O mecanismo de ação da toxicidade cardíaca induzida pelos antracíclicos tem causas diversas, entre elas o estresse oxidativo, que na presença de ferro pode causar peroxidação lipídica da membrana celular e levando a morte dos cardiomiócitos, e inibição da topoisomerase II, que pode resultar na ativação de vias de morte celular e causar a inibição da proliferação das mitocôndrias^{7,8}.

O coração é um tecido com baixo potencial de regeneração, fazendo com que qualquer que seja a lesão possa causar danos irreversíveis, com efeitos que não regredem mesmo com quimioterápicos mais avançados⁹. Doses cumulativas, radioterapia torácica, combinação com outras terapias adjuvantes, idade, sedentarismo, diabetes, hipertensão e tabagismo podem aumentar o risco cardiovascular¹⁰.

O reconhecimento antecipado do aparecimento de alterações cardiovasculares nas pacientes pode levar ao envolvimento de medidas protetivas para que haja a minimização de eventos cardiotoxícos causados por esses quimioterápicos, devendo essas medidas serem tomadas desde o início da terapia com antraciclínas^{10,11}.

Método de Monitoramento

Especialistas em oncologia afirmam que a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é um importante indicador para a disfunção cardíaca, sendo indicada a sua verificação como parâmetro de triagem¹⁰.

A queda da FEVE pode ser observada em até 50% dos casos de mulheres com câncer de mama que utilizaram antracíclicos e quando há essa queda, já significa que houve dano significativo ao miocárdio^{6,10}.

Recomenda-se a verificação da FEVE no início e a cada 3 meses até o fim do tratamento com antracíclicos em pacientes que não apresentaram fatores de risco predisponentes e se utiliza atualmente como método de triagem para redução da FEVE (antes, durante e após o uso de quimioterápicos cardiotoxícos) o ecocardiograma transtorácico em 2D convencional¹⁰.

O ecocardiograma também pode ser utilizado para verificar a rigidez arterial, que é um importante indicador para averiguar a progressão de doenças cardiovasculares em mulheres com câncer de mama que utilizam antracíclicos como a doxorubicina¹¹.

Medicamentos Cardioprotetores

No que se refere ao uso de medicamentos, o de inibidor da enzima conversora da angiotensina ramipril obteve bons resultados em uma amostra de 97 mulheres com câncer de mama com estágios do I ao III (randomizadas em proporção 1:1) que realizaram o uso de medicamentos antracíclicos adjuvantes, causando efeitos cardioprotetores tanto ao se avaliar a FEVE quanto quando ao se monitorar os níveis de NT-proBNP das pacientes que realizaram o seu uso em uma janela de 1 ano⁶.

Quando associou-se o inibidor da enzima conversora da angiotensina lisinopril ao betabloqueador bisoprolol, obteve-se bons resultados ao fim de 6 ciclos de FAC em um grupo de 74 mulheres com câncer de mama localmente avançado, causando o maior declínio da FEVE na parcela de controle (n=37) do que na parcela que recebeu a medicação (n=37) desde as 24 horas antes do início da quimioterapia, provando que a associação das medicações causa um efeito cardioprotetor¹².

As estatinas, já mencionadas por reduzir o risco da cardiotoxicidade associada a antraciclina, foram avaliadas por meio de bancos de dados administrativos e foi observado que mulheres com câncer de mama que utilizaram a medicação durante o tratamento apresentaram menor média de intervenções hospitalares por IC comparadas a parcela que não utilizou a classe de medicamentos¹³.

O uso da planta herbácea *Platycodon grandiflorum* também demonstrou resultados positivos em uma amostra de mulheres com câncer mamário em estágio inicial que utilizou o regime baseado em antracíclicos, prevenindo a cardiotoxicidade aguda e crônica sem interferir nos efeitos antitumorais da quimioterapia¹⁴.

Como alternativa para mulheres com câncer de mama metastático que já vieram a apresentar risco cardíaco, Gavila et al. (2018) citam as antraciclina lipossomais como uma alternativa, visto que o processo de encapsulação da medicação reduz de forma expressiva seu volume de distribuição, reduzindo sua disseminação e conseqüentemente a toxicidade para tecidos saudáveis.

Como limitações encontradas para a realização da revisão, relata-se uma pequena amostra de artigos originais sobre o tema. Faz-se necessário o constante monitoramento de novas publicações para que se possam sugerir novos métodos de monitoramento e prevenção da cardiotoxicidade das mulheres com câncer de mama que realizam o tratamento quimioterápico com antraciclina.

4. Conclusão

O câncer de mama é o tipo de neoplasia maligna mais prevalente entre as mulheres em todo o mundo e a cardiotoxicidade é o maior motivo de óbito relacionado ao tratamento, devendo ser monitorada e tratada precocemente.

A ecocardiografia deve ser utilizada para se avaliar alterações da FEVE e da rigidez arterial o mais previamente possível e até o fim do tratamento, para que medidas como suspensão do tratamento, alteração da dose ou modificação do medicamento possam ser tomadas.

Quanto a medicamentos utilizados na prevenção da cardiotoxicidade, visualizou-se que dois medicamentos inibidores da angiotensina, o ramipril e o lisinopril (o segundo associado ao betabloqueador bisoprolol), podem ser associados em mulheres que utilizam antracíclicos como tratamentos antitumorais por induzir proteção cardiovascular.

As estatinas e o medicamento fitoterápico à base de *Platycodon grandiflorum* podem ser avaliados como alternativas para inibição de danos cardiovasculares tendo em vista seus resultados positivos em mulheres que receberam ciclos completos com antracíclicos.

Evidencia-se que há necessidade do aumento da produção de estudos acerca dos medicamentos e métodos de monitorização que foram analisados para que haja padronização do uso dos mesmos nos protocolos com antraciclina.

5. Referências

1. Sandamali, J. A. N., Hewawasam, R. P., Fernando, M. A. C. S. S., Jayatilaka, K. A. P. W., Madurawe, R. D., Sathanathan, P. P., Ekanayake, U., & Horadugoda, J. (2020). Anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients from southern sri lanka: An echocardiographic analysis. *BioMed Research International*, 2020, e1847159. <https://doi.org/10.1155/2020/1847159>
2. Varghese, S. S., Eekhoudt, C. R., & Jassal, D. S. (2021). Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 476(8), 3099–3109. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04152-y>
CloseDeleteEdit
3. Bozza, W. P., Takeda, K., Alterovitz, W.-L., Chou, C.-K., Shen, R.-F., & Zhang, B. (2021). Anthracycline-induced cardiotoxicity: Molecular insights obtained from human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (Hipsc-cms). *The AAPS Journal*, 23(2), 44. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00576-y>
4. Semeraro, G. C., Lamantia, G., Cipolla, C. M., & Cardinale, D. (2021). How to identify anthracycline-induced cardiotoxicity early and reduce its clinical impact in everyday practice. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 79(2), 114–122. <https://doi.org/10.33963/KP.15782>
5. Araújo, W. C. O. (2020). *Recuperação da informação em saúde: Construção, modelos e estratégias*. <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/52993>

- 6.** Słowik, A., Jagielski, P., Potocki, P., Streb, J., Ochendusko, S., Wysocki, P., Gajos, G., & Konduracka, E. (2020). Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: Results of a prospective randomized study. *Kardiologia Polska*, *78*(2), 131–137. <https://doi.org/10.33963/KP.15163>
- 7.** Saleh, Y., Abdelkarim, O., Herzallah, K., & Abela, G. S. (2021). Anthracycline-induced cardiotoxicity: Mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Failure Reviews*, *26*(5), 1159–1173. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09968-2>
- 8.** Bojan, A., Torok-Vistai, T., & Parvu, A. (2021). Assessment and management of cardiotoxicity in hematologic malignancies. *Disease Markers*, *2021*, 6616265. <https://doi.org/10.1155/2021/6616265>
- 9.** Lazăr, D. R., Farcaș, A. D., Blag, C., Neaga, A., Zdrenghea, M. T., Căinap, C., Lazăr, F. L., Stef, A., & Căinap, S. S. (2021). Cardiotoxicity: A major setback in childhood leukemia treatment. *Disease Markers*, *2021*, 8828410. <https://doi.org/10.1155/2021/8828410>
- 10.** Gavila, J., Seguí, M. Á., Calvo, L., López, T., Alonso, J. J., Farto, M., & Sánchez-de la Rosa, R. (2017). Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: A Delphi study. *Clinical and Translational Oncology*, *19*(1), 91–104. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1508-y>
- 11.** Souza, C. A. de, Simões, R., Borges, K. B. G., Oliveira, A. N. de, Zogeib, J. B., Alves, B., Malachias, M. V. B., Drummond-Lage, A. P., & Rezende, B. A. (2018). Arterial stiffness use for early monitoring of cardiovascular adverse events due to anthracycline chemotherapy in breast cancer patients. A pilot study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *111*, 721–728. <https://doi.org/10.5935/abc.20180168>
- 12.** Wihandono, A., Azhar, Y., Abdurahman, M., & Hidayat, S. (2021). The role of lisinopril and bisoprolol to prevent anthracycline induced cardiotoxicity in locally advanced breast cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, *22*(9), 2847–2853. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.9.2847>
- 13.** Abdel-Qadir, H., Bobrowski, D., Zhou, L., Austin, P. C., Calvillo-Argüelles, O., Amir, E., Lee, D. S., & Thavendiranathan, P. (2021). Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline- or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: A propensity score–matched cohort study. *Journal of the American Heart Association*, *10*(2), e018393. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.018393>
- 14.** Hao, W., Shi, Y., Qin, Y., Sun, C., Chen, L., Wu, C., Bao, Y., & Liu, S. (2020). Platycodon grandiflorum protects against anthracycline-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients. *Integrative Cancer Therapies*, *19*, 1534735420945017. <https://doi.org/10.1177/1534735420945017>