

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA – UNIFOA

Rodrigo Santos Bastos

Thales Victor Figueiredo Brito

**ACHADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS RELACIONADOS AO USO DE  
ANTRACICLINAS NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

VOLTA REDONDA

2021

Rodrigo Santos Bastos

Thales Victor Figueiredo Brito

**ACHADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS RELACIONADOS AO USO DE  
ANTRACICLINAS NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de módulo apresentado à comissão avaliadora do curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda como parte dos requisitos para aprovação no Módulo VIII, sob orientação do Prof. Dr. Erivelton Alessandro do Nascimento

VOLTA REDONDA

2021

Dedicamos este estudo às nossas famílias, aos nossos colegas e ao Prof. Dr. Erivelton Alessandro do Nascimento, cujas orientações e discussões foram fundamentais para a realização deste trabalho.

“Daria tudo que sei pela metade do que ignoro”

René Descartes

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

INCA	Instituto Nacional de Câncer
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
RNA	Ácido Ribonucleico
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
ECG	Eletrocardiograma
DeCS	Descritores em Ciência da Saúde
IC	Insuficiência Cardíaca
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
IMA	Albumina Modificada por Isquemia

## LISTA DE IMAGENS

Figura 1 - Descrição da seleção de estudos para o artigo .....	12
Figura 2 - Diferença entre o intervalo QTc normal e o QTc anormal.....	15

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Diferentes métodos utilizados para correção do intervalo QT.....	15
---	----

## RESUMO

**Introdução:** As antraciclina são drogas antineoplásicas de ampla utilização na oncologia. No entanto, a cardiotoxicidade tem se mostrado um efeito colateral importante neste grupo de fármacos e isso vem sendo tema de estudos atuais, principalmente em relação a exames preditores. Entre eles, o eletrocardiograma (ECG) possui bom custo benefício e disponibilidade, porém, necessita de maior validação científica para esse fim. A presente revisão sistemática objetiva identificar achados eletrocardiográficos que o justifiquem como método de rastreio. **Metodologia:** Revisão sistemática utilizando bases de dados digitais (SciELO, PubMed, Medline, Cochrane e Lilacs) no período de 2010 a 2020 e submetidos ao protocolo Prisma. **Resultados:** Após avaliação, foram selecionados 9 artigos, incluindo 3 revisões sistemáticas e 6 estudos de coorte prospectivos. **Discussão:** No ECG, a cardiotoxicidade gerada pelas antraciclina pode variar de mudanças na frequência cardíaca até arritmias graves, como *torsade de pointes*. Os achados mais frequentes incluem encurtamento do complexo QRS e prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc). Esses efeitos dependem da dose acumulada, da formulação e da forma de administração dos fármacos, assim como de alguns padrões genéticos específicos. A dosagem da albumina modificada por isquemia (IMA) pode ser utilizada em conjunto com o ECG para se obter maior acurácia no rastreio da cardiotoxicidade. Muitos fármacos associados às antraciclina em esquemas terapêuticos também possuem efeito cardiotóxico comprovado e isso pode interferir nos resultados dos estudos com antraciclina. **Conclusão:** Os achados eletrocardiográficos mais importantes incluem estreitamento do complexo QRS e um prolongamento do intervalo QTc. Apesar dos achados serem estatisticamente significantes, o método não apresentou sensibilidade suficiente para ser utilizado como principal método de rastreio, podendo ser utilizado como exame complementar, principalmente quando associado a dosagem da IMA.

**Palavras-chave:** Antraciclina, Cardiotoxicidade, Eletrocardiograma.

## ABSTRACT

**Introduction:** Anthracyclines are widely used antineoplastic drugs in oncology. However, cardiotoxicity has been shown to be an important side effect in this drugs group and this has been the subject of current studies, especially about predictive tests. Among them, the electrocardiogram (ECG) is cost-effective and available, however, it needs further scientific validation for this purpose. This systematic review aims to identify electrocardiographic findings that justify it as a screening method. **Methodology:** Systematic review using digital databases (SciELO, PubMed, Medline, Cochrane and Lilacs) from 2010 to 2020 and submitted to the Prisma protocol. **Results:** After evaluation, 9 articles were selected, including 3 systematic reviews and 6 prospective cohort studies. **Discussion:** On ECG, cardiotoxicity generated by anthracyclines can range from changes in heart rate to severe arrhythmias such as *torsade de pointes*. The most frequent findings include shortening of the QRS complex and prolongation of the corrected QT interval (QTc). These effects depend on accumulated dose, formulation and drug administration, as well as specific genetic patterns. The measurement of ischemia-modified albumin (IMA) can be used with ECG to obtain greater accuracy in cardiotoxicity screening. Many drugs associated with anthracyclines in therapeutic regimens have a proven cardiotoxic effect and this can interfere with the results of studies with anthracyclines. **Conclusion:** The most important electrocardiographic findings include narrowing QRS and QTc prolongation. Although the findings are statistically significant, the method does not have sufficient sensitivity to be used as the main screening method. However, it can be used as a complementary test, especially when associated with IMA dosage.

**Keywords:** Anthracyclines, Cardiotoxicity, Electrocardiogram.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
1.2 HIPÓTESE.....	12
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>20</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>23</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são responsáveis por mais de 17 milhões de mortes por ano ao redor do mundo. Segundo a American Heart Association, esse número alcançará mais 23 milhões por volta 2030<sup>1</sup>. No entanto, a transição epidemiológica assistida nos últimos anos indica que o câncer se tornará a causa mais importante de óbitos na população mundial. Dados estatístico-epidemiológicos de 2012 nos Estados Unidos corroboram com essa projeção, pois apontam as neoplasias como líderes de mortalidade em vinte e dois Estados do país, cenário diferente do observado na mesma nação no ano de 2000, quando apenas dois Estados tinham o câncer como principal causa de morte<sup>2</sup>.

Atualmente, o câncer é uma das quatro maiores causas de mortes entre os indivíduos menores de 70 anos. Sua incidência e mortalidade vêm aumentando nos últimos anos, fato que pode ser atribuído ao crescimento populacional, ao aumento da prevalência de fatores de risco, ao envelhecimento e, principalmente, aos hábitos oriundos do processo de urbanização<sup>3</sup>.

No ano de 2018, a incidência mundial de câncer foi de, aproximadamente, 18 milhões de casos e cerca de 9,6 milhões de óbitos<sup>3</sup>. Os números do Brasil para o biênio 2018-2019 acompanham a tendência mundial, com cerca de 224 mil óbitos. Para o triênio de 2020 – 2023 a projeção do INCA é de 650 mil novos casos no país<sup>4</sup>.

As doenças cardiovasculares e o câncer possuem diversos fatores de riscos em comum, tais como hipertensão arterial, obesidade, tabagismo e o padrão alimentar. Essa similaridade permite que haja uma coprevalência elevada e, por isso, os processos de prevenção e diagnósticos devem ser feitos de maneira integrada<sup>5</sup>.

As antraciclina, como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, mitoxantrona e idarrubicina, são antibióticos citostáticos que impedem a multiplicação de células neoplásicas pela inibição da síntese de DNA e RNA<sup>8,12</sup>. A partir de 2012, as antraciclina estavam entre os principais quimioterápicos utilizados no tratamento de neoplasias e, atualmente, são as drogas mais usadas nesse contexto<sup>7,8</sup>. São fármacos extensivamente usados para tratar osteossarcoma, malignidades hematológicas e tumores sólidos, como o câncer de mama<sup>13</sup>.

Entretanto, o uso das antraciclina é frequentemente associado ao surgimento de cardiotoxicidade<sup>9</sup>. Estima-se que 65% dos pacientes pediátricos apresentarão anormalidades ventriculares depois de seis anos do fim do tratamento<sup>10</sup>. Muitos desses efeitos podem se manifestar através de alterações eletrocardiográficas, principalmente prolongamentos no intervalo QT, o que pode ser reconhecido como um marcador de cardiotoxicidade<sup>8</sup>.

A cardiotoxicidade das antraciclina é dose cumulativa, especialmente com doses acima de 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea<sup>6</sup>. Os efeitos agudos podem surgir logo após a primeira dose administrada e costumam durar até duas semanas após o fim do tratamento<sup>8,12</sup>. Geralmente, manifestam-se sob a forma de arritmias, bloqueios de condução, disfunção ventricular, aumento do peptídeo natriurético cerebral (BNP), miocardite e pericardite<sup>8</sup>. Também existem evidências de que a administração rápida desses medicamentos pode ocasionar contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular<sup>12</sup>.

A fibrilação atrial é a arritmia mais comumente associada às antraciclina, estando presente em cerca de 10% dos casos. Ademais, alteração no segmento ST, extrassístoles supraventriculares e ventriculares e prolongamento do intervalo QT também foram registrados. Taquicardia ventricular e fibrilação ventricular são incomuns. Entretanto, casos de torsades de pointes foram descritos em pacientes com hipocalemia ou hipomagnesemia<sup>6</sup>.

Ainda que 16% a 36% dos pacientes com câncer apresentem alterações no ECG basal<sup>6</sup>, a eletrocardiografia pode registrar os efeitos arrítmicos das antraciclina de modo bastante eficiente<sup>8</sup>. Em um estudo prospectivo que envolveu 29 pacientes monitorados com holter, verificou-se a presença de arritmias (65,5%), extrassístoles supraventriculares (41,4%), contrações ventriculares prematuras (31%) e fibrilações atriais paroxísticas (10,3%). Um deles apresentou bloqueio atrioventricular de terceiro grau<sup>14</sup>.

O avanço no tratamento do câncer impõe à cardio-oncologia o desafio de aumentar a sobrevida dos pacientes oncológicos com terapias menos cardiotoxícas. O diagnóstico e a monitorização por meio do eletrocardiograma necessitam de uma padronização para melhor manejo clínico e prevenção da cardiotoxicidade<sup>11</sup>.

## **1.2 HIPÓTESE**

O eletrocardiograma pode atuar como preditor de cardiotoxicidade induzida por antraciclina.

## **2 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática que analisou os dados existentes na literatura atual sobre os achados eletrocardiográficos nos pacientes que utilizam ou utilizaram antraciclina para o tratamento de neoplasias.

A pesquisa utilizou estudos científicos publicados entre os anos de 2010 e 2020, disponíveis nos bancos de dados digitais (Pubmed, Scielo, Lilacs, Medline e Cochrane). Foram utilizados os descritores “Anthracycline”, “Cardiotoxicity” e “Electrocardiogram”, disponíveis nos descritores em ciência da saúde (DeCS). Como critérios de inclusão, selecionou-se estudos que abordam pacientes maiores de 18 anos, portadores de câncer, submetidos à quimioterapia com antraciclina e acompanhados por eletrocardiograma. Além disso, foram utilizados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e coortes prospectivas elaboradas nas línguas inglesa, francesa, espanhola e portuguesa. Simultaneamente, os critérios de exclusão foram estudos duplicados, estudos com animais e relatos de caso. Ademais, adotamos os critérios descritos no protocolo PRISMA na seleção da literatura que embasou a confecção desta revisão bibliográfica.

### 3 RESULTADOS

Inicialmente, foram encontrados 794 artigos nos bancos de dados digitais. Entre eles, 785 foram excluídos pelos critérios de inclusão e exclusão. Os artigos foram selecionados de acordo com as orientações do protocolo PRISMA, seguido pela avaliação do risco de viés por meio dos critérios da Colaboração Cochrane para desenvolvimento de revisões sistemáticas. Ao final, os 9 artigos selecionados incluem 3 revisões sistemáticas e 6 coortes prospectivas, responsáveis pela avaliação de 181.601 pacientes. (figura 1).

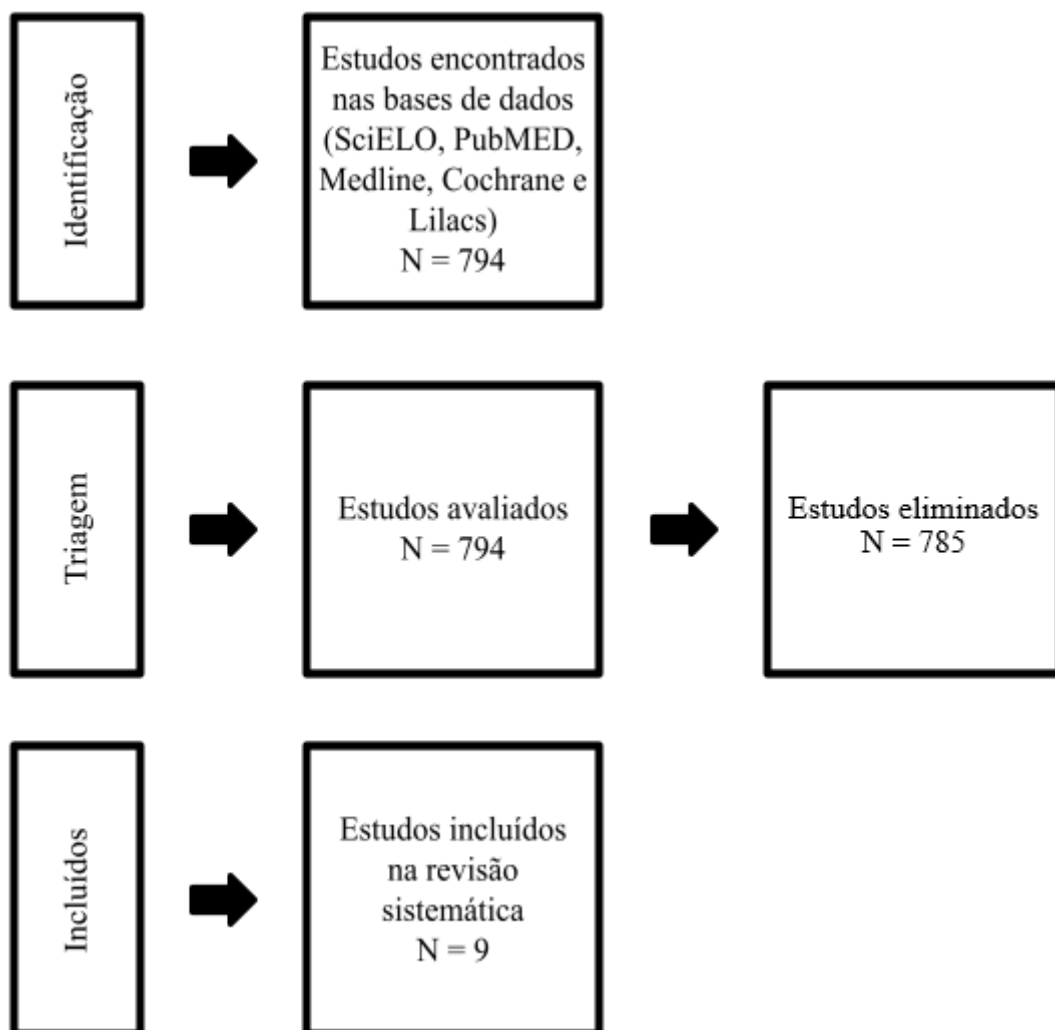


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão. Itens de relatório preferidos para diagramas de fluxo de revisões sistemáticas.

## 4 DISCUSSÃO

As antraciclina são drogas amplamente utilizadas no tratamento do câncer em todo o mundo. No entanto, seu uso tem sido extensamente relacionado ao surgimento de cardiotoxicidade em diversos estudos<sup>9</sup>, o que tem sido um campo de pesquisas bastante amplo e relativamente recente. Esta revisão investigou a utilização do eletrocardiograma como um possível preditor de cardiotoxicidade, principalmente por seu custo acessível e ampla disponibilidade.

A cardiotoxicidade gerada pelas antraciclina pode ser dividida em aguda, subaguda e crônica. As manifestações agudas e subagudas surgem a partir do início do tratamento até 2 semanas após seu término. As manifestações crônicas ocorrem a partir de 2 semanas do término do tratamento e, a depender do marco de 1 ano, são subclassificadas em precoces ou tardias. A definição clínica de cardiotoxicidade inclui sintomas de insuficiência cardíaca (IC) e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)<sup>16</sup>. Em relação ao ECG, as manifestações variam desde alterações brandas, como aumento na frequência cardíaca, até arritmias ventriculares graves, como torsade de pointes<sup>17,18</sup>. Sobre esses achados, uma grande revisão sistemática incluindo 61 estudos e 1.494.271 pacientes tratados com antraciclina apontou que os sintomas de insuficiência cardíaca foram as alterações mais observadas, seguidas pelas as alterações eletrocardiográficas<sup>19</sup>.

Entre os fatores preditores, é bastante conhecido que a cardiotoxicidade das antraciclina é dose cumulativa<sup>20</sup>. Entretanto, alguns genes parecem aumentar o risco de cardiotoxicidade de forma isolada. Uma revisão sistemática avaliou 84 genes e 147 polimorfismos que poderiam estar associados à cardiotoxicidade induzida por antraciclina. Três variantes foram apontadas como provável fator de risco: ABCC2 rs8187710 (odds ratio combinada: 2,20; IC de 95%: 1,36–3,54), CYBA rs4673 (1,55; 1,05–2,30) e RAC2 rs13058338 (1,79; 1,27–2,52)<sup>21</sup>. Outro estudo apontou que o modo de administração dos fármacos também pode influenciar no surgimento da cardiotoxicidade, sendo que a infusão em bolus está associada a um risco maior quando comparada à infusão lenta<sup>18</sup>. Além disso, uma coorte prospectiva concluiu que algumas formulações estão associadas a um menor risco de cardiotoxicidade, como a doxorrubicina peguilada lipossomal. Esse efeito parece ocorrer pela menor disponibilidade do fármaco aos cardiomiócitos e à menor taxa de liberação no sangue<sup>22</sup>.

Em uma coorte prospectiva realizada em Uganda, 64 pacientes submetidos pela primeira vez a doxorubicina associada ou não a ciclofosfamida foram acompanhados com eletrocardiograma e ecocardiograma durante o tratamento e até 3 meses após seu término. As alterações estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) foram encurtamento do QRS ( $84,3 \pm 7,9$  Vs  $82,1 \pm 11,8$  ms) e prolongamento do intervalo QTc ( $411,9 \pm 30,7$  Vs  $447,2 \pm 39,4$  ms). Esses achados são inespecíficos, mas podem atuar como preditores de cardiotoxicidade<sup>16</sup>. Por outro lado, o estudo também concluiu que a redução da FEVE no ecocardiograma ( $66,4 \pm 7,7\%$  Vs  $63,9 \pm 8,4\%$ ,  $p = 0,026$ ) foi um preditor mais sensível da cardiotoxicidade, o que foi coerente com outros estudos analisados nesta revisão<sup>17,21</sup>.

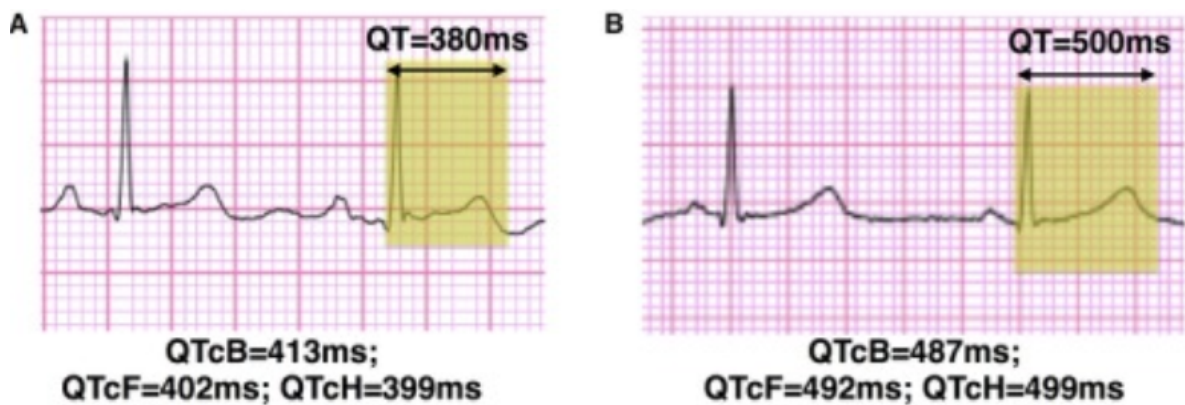


Figura 2 - (A) intervalo QTc normal e (B) intervalo QTc anormal (fonte: adaptado de Porta-Sánchez *et al*)<sup>24</sup>

Tabela 1 - Diferentes métodos utilizados para correção do intervalo QT

Método	Equação
Bazett	$QTcB = QT / \sqrt{RR}$
Fridericia	$QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$
Hodges	$QTcH = QT + 1,75 (FC - 60)$

Fonte: adaptado de Porta-Sánchez *et al*.<sup>24</sup>

A cardiotoxicidade gerada pelas antraciclina foi avaliada em longo prazo por uma coorte prospectiva incluindo 37 sobreviventes de neoplasias malignas durante a infância que

receberam doses distintas de antraciclina durante o tratamento. A avaliação eletrocardiográfica foi feita em repouso e sob estresse físico ou farmacológico com dobutamina (5 ou 30  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ ). Verificou-se que a dispersão do intervalo QT (QTd) sob estresse e o QTc foram mais alterados nos pacientes que receberam doses intermediárias (200 a 400  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) e elevadas ( $> 400 \text{ mg}/\text{m}^2$ ). Esse mesmo estudo concluiu que era preciso uma dose cumulativa de pelo menos 152.9  $\text{mg}/\text{m}^2$  para gerar as alterações no ECG<sup>20</sup>.

A cardiotoxicidade subclínica das antraciclina foi avaliada em uma coorte prospectiva que incluía 51 mulheres submetidas a quimioterapia em doses consideradas seguras para a função cardíaca. As pacientes foram divididas de acordo com os fármacos utilizados e seguiram avaliadas de janeiro a dezembro de 2011 por diferentes exames, incluindo o ECG. Os achados eletrocardiográficos significativos ( $p < 0,05$ ) incluíam aumento do intervalo PR e do intervalo QT, encontrados apenas no braço que utilizou epirrubina como antraciclina de escolha. Portanto, esse achado não parece ser um efeito da classe medicamentosa<sup>17</sup>.

Outros estudos abordavam a cardiotoxicidade induzida por agentes antraciclínicos específicos, como a epirrubina. Uma coorte prospectiva foi elaborada com 101 pacientes, sendo que um dos braços incluía 55 pacientes em uso de epirrubina e ciclofosfamida. Embora o principal exame utilizado para avaliação da cardiotoxicidade tenha sido a albumina modificada por isquemia (IMA), os pacientes também foram avaliados por meio do ECG. As análises foram feitas logo após o primeiro, terceiro e sexto ciclos de quimioterapia, mas as alterações só foram observadas após o terceiro e o sexto ciclos. Os achados incluíam alterações inespecíficas no segmento ST e na onda T, encurtamento do complexo QRS e prolongamento do intervalo QT. Nesse estudo também foi concluído que a IMA mostrou grande valor preditor de cardiotoxicidade, principalmente quando associada aos achados eletrocardiográficos<sup>23</sup>.

Uma revisão sistemática comparou a cardiotoxicidade de drogas antineoplásicas e chegou ao resultado de que as antraciclina são uma das classes mais cardiotoxícas. Sete estudos com antraciclina identificaram aumento de QTc em curto prazo (aumento de 10 a 20 ms). No entanto, muitos casos de insuficiência cardíaca e de cardiotoxicidade aguda ocorreram durante o uso concomitante de outras drogas que também prolongam o intervalo

QTc<sup>24</sup>. Essa interferência farmacológica nos resultados também foi observada durante uma coorte prospectiva que acompanhou 23 pacientes com câncer de mama tratadas com esquema doxorrubicina, ciclofosfamida e taxano. As pacientes foram avaliadas pelo ECG antes do tratamento, depois do ciclo com doxorrubicina e ciclofosfamida (AC) e após a introdução do taxano. Na fase AC, verificou-se um aumento significativo do intervalo QTc ( $439,7 \pm 33,2$  ms vs.  $472,5 \pm 36,3$  ms,  $p = 0,001$ ). Em seguida, logo após a introdução do taxano, o intervalo QTc sofreu uma nova alteração ( $439,7 \pm 33,2$  ms vs.  $467,9 \pm 42,6$  ms,  $p < 0,001$ )<sup>18</sup>. Como resultado, esses estudos apontam que a avaliação da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas pode sofrer interferência dos fármacos associados nos esquemas quimioterápicos, assim como de outras variáveis<sup>18,24</sup>.

## **5 CONCLUSÃO**

Os principais achados eletrocardiográficos encontrados foram encurtamento do complexo QRS e aumento do intervalo QTc. Outros achados como baixa voltagem e alterações no intervalo PR foram observados, mas com valor estatísticos irrelevantes ou inconclusivos. Ainda que os efeitos cardiotóxicos das antraciclina sejam bem conhecidos, existe evidência de que os fármacos utilizados em associação também possuem efeito sobre a função cardíaca e podem interferir nos resultados obtidos. A medida da FEVE por meio do ecocardiograma continua como o método mais sensível para avaliar a cardiotoxicidade induzida por antraciclina, mas o ECG está indicado como exame complementar durante a avaliação, principalmente quando associado à dosagem da IMA. Mais estudos são necessários para embasar o valor preditor do ECG em pacientes submetidos à quimioterapia com antraciclina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Sandeep RD, Rajat D, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(10):e146-603.
2. Heron M, Anderson RN. Changes in the Leading Cause of Death: Recent Patterns in Heart Disease and Cancer Mortality. *NCHS Data Brief*. 2016;(254):1-8.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 68(6):394–424.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
5. Ribeiro ML, Jorge AJ, Nacif MS, Martins W de A. Early Detection and Monitoring of Cancer Chemotherapy-Related Left Ventricular Dysfunction by Imaging Methods. *Arq. Bras. Cardiol*. 2019; 112(3):309-316.
6. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2011; 96 (2 supl.1): 1-52.
7. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020; 7: 26.
8. Cruz M, Duarte-Rodrigues J, Campelo M. Cardiotoxicidade na terapêutica com antraciclina: estratégias de prevenção. *Rev.Port.Cardiol*. 2016; 35:359-371.
9. Fernandes RRA, DeMello Vianna CM, De Freitas PG, Guerra RL, Corrêa FM. Avaliação econômica do uso de dexrazoxano na profilaxia de cardiotoxicidade em crianças em tratamento quimioterápico com antraciclina. *Cad. Saúde Pública*. 2019; 35(9): e00191518.
10. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors: Strategies for Prevention and Management. *Future Cardiol*. 2012; 8(4): 647-670.
11. Michel L, Rassaf T. Cardio-oncology: Need for Novel Structures. *Eur. J. Med. Res*. 2019; 24(1): 1.

12. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009; 11(12):1579–1586.
13. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2016; 66(4): 271-89.
14. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and Late Arrhythmogenic Effects of Doxorubicin. *Southern Medical Journal*. 2007; 100(3):262-265.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009; 6(7): e1000097.
16. Kibudde S, Mondo CK, Kibirige D, Walusansa V, Orem J. Anthracycline induced cardiotoxicity in adult cancer patients: a prospective cohort study from a specialized oncology treatment centre in Uganda. *Afr Health Sci*. 2019;19(1):1647-1656.
17. Alıcı H, Balakan O, Ercan S, Çakıcı M, Yavuz F, Davutoğlu V. Evaluation of early subclinical cardiotoxicity of chemotherapy in breast cancer. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(1):56-60.
18. Veronese P, Hachul DT, Scanavacca MI, et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196763.
19. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SWH. Antineoplastic-related cardiovascular toxicity: A systematic review and meta-analysis in Asia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Sep;141:95-101.
20. Uchikoba Y, Fukazawa R, Ohkubo T, Maeda M, Ogawa S. Early detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity on the basis of QT dispersion. *J Nippon Med Sch* 2010;77:234-43.
21. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate Gene Association Studies of Anthracycline-induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):39.

22. Li R, Tian F, Qi Y, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer (registration number: ChiCTR1900023052). *Sci Rep.* 2019;9(1):18135.
23. Luan XD, Zhao KH, Hou H, et al. Changes in ischemia-modified albumin in myocardial toxicity induced by anthracycline and docetaxel chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(32):e7681.
24. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007724.

## ANEXO A – Checklist do protocolo PRISMA

Seção/tópico	N. Item do checklist	Relatado na página nº
<b>TÍTULO</b>		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
<b>RESUMO</b>		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
<b>INTRODUÇÃO</b>		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
<b>MÉTODOS</b>		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
<b>RESULTADOS</b>		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
<b>DISCUSSÃO</b>		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
<b>FINANCIAMENTO</b>		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.

Fonte: Adaptado de Moher, *et al.*<sup>15</sup>