

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Biomarcadores cardíacos na detecção precoce de cardiotoxicidade
induzida pela terapia anticâncer: revisão sistemática da literatura**

RIBEIRÃO PRETO

2021

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Biomarcadores cardíacos na detecção precoce de cardiotoxicidade
induzida pela terapia anticâncer: revisão sistemática da literatura**

Carolina Buzzulini

Orientador: Prof. Dr. André Schmidt

Coorientador: Dr. Leonardo Pippa Gadioli

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Ciências Biomédicas da Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo, como requisito para obtenção do
título de Bacharel em Ciências Biomédicas com
Ênfase em Ciências Básicas da Saúde.

RIBEIRÃO PRETO – 2021

Autorizo a reprodução e divulgação total deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

A inclusão deste trabalho foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Curso em sua 57ª Sessão Ordinária, realizada em 04/10/2021.

Aos meus pais, Ricardo (*in memoriam*) e Maria Lúcia,
Ao meu irmão, Emerson e a minha cunhada Vânia
Pelo amor, dedicação e apoio,

Ao Prof. Dr. Alvimar José da Costa (FCAV-UNESP)
Por todo o incentivo, amizade e confiança,

DEDICO

AGRADEÇO...

A Deus, pela vida; por todas as oportunidades de aprendizado e evolução concedidas; por ser a luz e a força do meu caminhar e por permitir alcançar os meus objetivos e realizar os meus sonhos.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP, por toda a contribuição em minha formação profissional e pessoal e por me permitir fazer parte desta grande Instituição (um dos meus sonhos!!).

Ao curso de graduação em Ciências Biomédicas, representado pela Coordenadora Prof^ª. Dr^ª. Leticia Fröhlich Archangelo, pelo imenso aprendizado e oportunidades.

A todos os Professores e Funcionários da FMRP, pela dedicação, ensinamentos e amizade. Agradeço especialmente às Professoras Dr^ª. Angela Kaysel Cruz e Dr^ª. Lucila Leiko Kagohara Elias pela atenção e gentileza constantes.

Ao Prof. Dr. André Schmidt, pela oportunidade, orientação, amizade, confiança, incentivo, ensinamentos e paciência ao longo deste período. Muito obrigada!

Ao Dr. Leonardo Pippa Gadioli, pela amizade, conselhos e contribuição para a minha formação.

Aos Professores que participaram da Banca de Defesa deste trabalho, Prof. Dr. Marcus Vinicius Simões, Prof. Dr. Leandro Machado Colli e Prof. Dr. Fernando Silva Carneiro, pelo aceite do convite, pelas valiosas sugestões que muito contribuíram para a melhoria deste e por estarem sempre dispostos a ajudar.

À Nadine P. Médici Carlucci, Chefe da Seção de Alunos da FMRP, por toda a atenção, dedicação e por ter se tornado uma amiga muito querida.

À Prof^ª. Dr^ª. Juliana Meola Lovato, pela atenção, conselhos e amizade.

Aos Professores e pós-graduandos da FMRP que me receberam em seus laboratórios para a realização dos estágios rotativos.

A todos os colegas de turma, com os quais convivi ao longo desta jornada e compartilhei momentos especiais e inesquecíveis.

À Fernanda Turaça, Julie Vargas Ladvocat Cintra e Stéphanie Reichen Rosa, amigas construídas na FMRP para a vida toda!!

Aos queridos amigos, Gislaine Calegari, Prof. Dr. Gilson Pereira de Oliveira, Willian Maciel, Gustavo Felippelli, Pedro V. F. Lasmar, Lucas V. C. Gomes, Edilaine Miranda e Ana Paula Oliveira, que sempre me incentivaram e torceram por mim.

Enfim, a todos com os quais convivi e muito aprendi nos últimos anos e àqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram com esta etapa da minha vida.

Muito, muit obrigada!

Biomarcadores cardíacos na detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pela terapia anticâncer: Revisão sistemática da literatura

RESUMO – Atualmente, o câncer e as doenças cardiovasculares são responsáveis por elevados números de morbidade e mortalidade, sendo considerados problemas de saúde pública em vários países. Em paralelo ao aumento do número de pacientes diagnosticados com neoplasias, a terapia oncológica vem se desenvolvendo consideravelmente nas últimas décadas. Todavia, tal terapêutica pode desencadear efeitos adversos cardiotóxicos que comprometem a qualidade e a expectativa de vida do paciente. A cardiotoxicidade pode se apresentar sob diferentes manifestações clínicas, sendo a insuficiência cardíaca o quadro de maior gravidade. **Objetivos:** discutir aspectos relacionados à toxicidade cardiovascular induzida por terapias anticâncer; analisar os dados de publicações recentes sobre o uso clínico de biomarcadores específicos no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade e, adicionalmente, elaborar os perfis demográfico e clínico dos pacientes que desenvolveram tal condição, além de estimar os fatores de risco associados. **Metodologia:** o trabalho foi estruturado em dois Capítulos, assim definidos: Capítulo I – revisão narrativa que aborda os diferentes aspectos relacionados à cardiotoxicidade, incluindo, conceitos, fisiopatologia, mecanismos cardiotóxicos das principais classes de fármacos antineoplásicos, diagnóstico e prevenção; Capítulo II - revisão sistemática da literatura recente (últimos cinco anos) que analisa a utilização dos biomarcadores cardíacos, troponina e peptídeo natriurético tipo-B (BNP/NT-proBNP), como preditores no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade.

Palavras-chave: cardiotoxicidade, terapia oncológica, troponina, BNP, NT-proBNP

Cardiac biomarkers in the early detection of cardiotoxicity induced by anticancer therapy:

Systematic review of the literature

ABSTRACT – Cancer and heart diseases are the leading causes of morbidity and mortality and are considered public health problems in several countries. In parallel with the increase in the number of patients diagnosed with cancer, anticancer therapies has developed considerably in recent decades. However, such therapies may trigger cardiovascular adverse effects that compromise the quality and life expectancy of patients. Cardiotoxicity could present under different clinical manifestations, with heart failure being the most severe condition. **Objectives:** to discuss aspects related to cardiovascular toxicity induced by anticancer therapies; to analyze data from recent publications on the clinical use of specific biomarkers in the early diagnosis of cardiotoxicity and, additionally, to elaborate the demographic and clinical profiles of patients who developed this condition, besides estimating the associated risk factors. **Methods:** this research was structured in two Chapters, defined as follows: Chapter I - narrative review that addresses the different aspects related to cardiotoxicity, including concepts, pathophysiology, cardiotoxic mechanisms of the main classes of anticancer drugs, diagnosis and prevention; Chapter II - systematic review of recent literature (last five years) that analyzes the ability of cardiac biomarkers, troponin and B-type natriuretic peptide (BNP/NT-proBNP), as predictors in the early diagnosis of cardiotoxicity.

Keywords: cardiotoxicity, cardiac biomarkers, troponin, BNP, NT-proBNP

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

Figura 1. Representação ilustrativa da evolução da terapia antineoplásica. 3

Figura 2. Cardiotoxicidades tipos I e II - diferenças fundamentais. 9

Capítulo II

Figura 1. Fluxograma dos processos de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática. Adaptado da ferramenta PRISMA – Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement (Page et al., 2021).....77

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais (de acordo com a ferramenta AXIS).....85

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (de acordo com “Checklist for Randomized Controlled Trials” - Joanna Briggs Institute).....87

LISTA DE TABELAS

Capítulo I

Tabela 1. Principais causas de morte nos Estados Unidos, entre 2015 e 2020a.	3
Tabela 2. Diferentes definições de cardiotoxicidade.	6
Tabela 3. Terapias antineoplásicas associados à cardiotoxicidade. (<i>Continua</i>)	11
Tabela 4. Resumo das principais manifestações cardiotóxicas associadas à terapia antineoplásica.	30
Tabela 5. Fatores de risco associados à cardiotoxicidade.	32

Capítulo II

Tabela 1. Características demográficas da população avaliada (estudos observacionais sem formação de subgrupos).....	88
Tabela 2. Características demográficas da população avaliada (estudos observacionais com subgrupos).....	89
Tabela 3. Características demográficas da população avaliada (ensaio clínico randomizado).....	90
Tabela 4. Presença de fatores de risco na população avaliada (estudos observacionais sem formação de subgrupos).....	91
Tabela 5. Presença de fatores de risco na população avaliada (estudos observacionais com subdivisão de grupos).....	92
Tabela 6. Presença de fatores de risco na população avaliada (ensaio clínico randomizado).....	93
Tabela 7. Neoplasia e esquema terapêutico (estudos observacionais sem formação de subgrupos).....	95
Tabela 8. Neoplasia e esquema terapêutico (estudos observacionais com a formação de subgrupos).....	96
Tabela 9. Neoplasia e esquema terapêutico (ensaio clínico randomizado).....	97
Tabela 10. Pacientes com diagnóstico de cardiotoxicidade (resultados Mihalcea et al. (2020)).....	115

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estruturação da pesquisa de acordo com os componentes do acrônimo PICO:....	68
Quadro 2. Estratégia de busca utilizada para pesquisa na plataforma Cochrane (descritores e resultados obtidos)	70
Quadro 3. Estratégia de busca utilizada para pesquisa na plataforma PubMed (descritores.	71
Quadro 4. Estratégia de busca utilizada para pesquisa na plataforma Scopus (descritores e	72
Quadro 5. Critérios de elegibilidade para inclusão na pesquisa	73
Quadro 6. Caracterização dos estudos incluídos na revisão (classificados pela cronologia e tipo de biomarcador avaliado.....	78
Quadro 7. Caracterização dos estudos incluídos na revisão (título e periódico) - <i>Continua</i> ...	80
Quadro 8. Definição de cardiotoxicidade e/ou endpoint dos 29 estudos avaliados nesta revisão. (<i>Continua</i>).....	99
Quadro 9. Síntese das avaliações (bioquímicas e cardiovasculares) realizadas nos estudos que avaliaram troponina (T e/ou I).	102
Quadro 10. Síntese das avaliações (bioquímicas e cardiovasculares) realizadas nos estudos que avaliaram o peptídeo natriurético tipo-B (BNP/NT-proBNP).....	103
Quadro 11. Síntese das avaliações (bioquímicas e cardiovasculares) realizadas nos estudos que avaliaram os dois biomarcadores (troponina e BNP/NT-proBNP). (<i>Continua</i>)	104

SUMÁRIO

Capítulo I – Cardiotoxicidade: considerações gerais	1
1. INTRODUÇÃO	2
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1. Cardiotoxicidade – Conceito e fisiopatologia	5
2.2 Mecanismos cardiotoxícos dos diferentes fármacos antineoplásicos	10
2.2.1 Agentes Alquilantes	13
2.2.2 Antimetabólitos	14
2.2.3 Antraciclinas	16
2.2.4 Taxanos.....	18
2.2.5 Terapia-alvo anti-HER2	19
2.2.6 Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular- VEGF	22
2.2.7 Inibidores de proteassoma	24
2.2.8 Inibidores de checkpoint.....	24
2.2.9 Radioterapia	27
2.3 Fatores de risco	31
2. 4 Diagnóstico	33
2.5 Prevenção farmacológica.....	34
3. REFERÊNCIAS	38
Capítulo II - Biomarcadores cardíacos na detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pela terapia anticâncer: Revisão sistemática da literatura	52
1. INTRODUÇÃO	56
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	59
2.1 Diagnóstico precoce de cardiotoxicidade	59
2.2 Uso de biomarcadores no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade	60
2.2.1 Troponina	62
2.2.2 Peptídeo natriurético tipo-B	64
3. OBJETIVO	66
4. MATERIAL E MÉTODOS	67
4.1 Revisão Sistemática	67
4.2 Formulação da questão de pesquisa de acordo com o acrônimo PICO	68
4.3 Bases de dados consultadas	68
4.4 Estratégias de busca nas diferentes plataformas	69
4.5 Critérios de elegibilidade dos estudos	72
4.6 Critérios de exclusão dos estudos	73
4.7 Seleção das publicações	73
4.8 Extração dos dados.....	74
4.9 Avaliação do risco de viés.....	75
4.10 Síntese e apresentação dos resultados	75
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	76
5.1 Seleção das publicações	76
5.2 Dados bibliográficos	77
5.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão.....	82
5.4 Características demográficas	88

5.5 Fatores de risco	90
5.6 Neoplasias	94
5.7 Caracterização de cardiotoxicidade	98
5.8 Resultados obtidos – biomarcadores e cardiotoxicidade	101
6. CONCLUSÃO	116
7. REFERÊNCIAS	117

1. INTRODUÇÃO

O câncer e as doenças cardiovasculares são considerados problemas de saúde pública em vários países, especialmente por serem responsáveis por elevadas morbidade e mortalidade dos pacientes. Os hábitos de vida da sociedade moderna e o envelhecimento da população contribuem para o aumento da incidência de tais doenças. No ano de 2019, em todo o mundo, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por, aproximadamente, 17,9 milhões de mortes, representando 32% do total de óbitos (WHO, 2019).

Segundo estimativas do projeto Globocan (2020), uma iniciativa da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (International Agency for Research on Cancer- IARC), ligada a World Health Organization (WHO) o número de óbitos relacionados ao câncer, em 2020, situa-se próximo a 10 milhões. Até 2040 são esperados 28,4 milhões de novos casos de câncer, por ano, em todo o mundo, o que representa um aumento de 47% em relação a 2020, cuja taxa estimada foi de 19,3 milhões de novos casos (Sung et al., 2021).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que o número de casos novos para o triênio 2020-2022 será de 625 mil, sendo o câncer de pele não-melanoma, o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil).

Mesmo em um cenário tão atípico imposto pela pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2), em 2020, dados preliminares divulgados pelo National Center for Health Statistics (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), por meio do National Vital Statistics System, indicam que as doenças cardiovasculares e o câncer permanecem como as principais causas de morte nos Estados Unidos, seguidos pela COVID-19. Os números absolutos estão registrados na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1. Principais causas de morte nos Estados Unidos, entre 2015 e 2020a.

Cause of death	No. of deaths by year					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Total deaths	2 712 630	2 744 248	2 813 503	2 839 205	2 854 838	3 358 814
Heart disease	633 842	635 260	647 457	655 381	659 041	690 882
Cancer	595 930	598 038	599 108	599 274	599 601	598 932
COVID-19 ^b						345 323
Unintentional injuries	146 571	161 374	169 936	167 127	173 040	192 176
Stroke	140 323	142 142	146 383	147 810	150 005	159 050
Chronic lower respiratory diseases	155 041	154 596	160 201	159 486	156 979	151 637
Alzheimer disease	110 561	116 103	121 404	122 019	121 499	133 382
Diabetes	79 535	80 058	83 564	84 946	87 647	101 106
Influenza and pneumonia	57 062	51 537	55 672	59 120	49 783	53 495
Kidney disease	49 959	50 046	50 633	51 386	51 565	52 260
Suicide	44 193	44 965	47 173	48 344	47 511	44 834

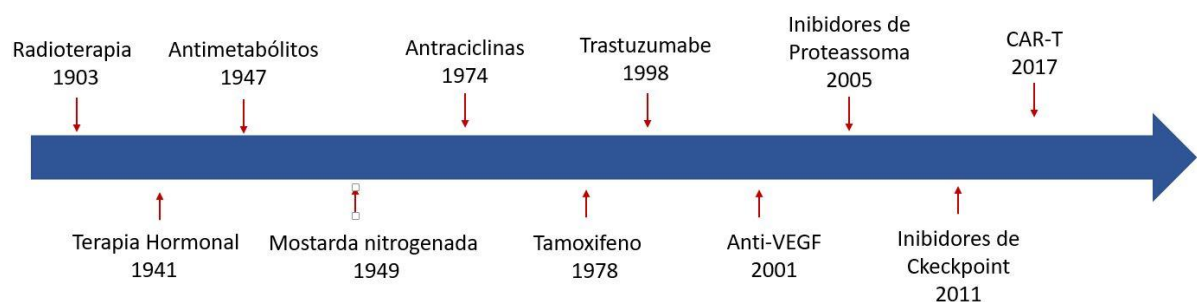
^a Leading causes are classified according to underlying cause and presented according to the number of deaths among US residents. For more information, see the article by Heron.⁴ Source: National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System: mortality statistics (<http://www.cdc.gov/nchs/deaths.htm>). Data for 2015-2019 are final; data for 2020 are provisional.

^b Deaths with confirmed or presumed COVID-19, coded to *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision* code U07.1 as the underlying cause of death.

Fonte: Ahmad e Anderson (2021).

Nas últimas décadas tem-se observado avanços na terapêutica oncológica, incluindo o desenvolvimento de novos fármacos e terapias (imunoterapia, terapia-alvo, inibidores de checkpoint, terapia com células CAR-T), além da associação das diferentes formas de tratamento (cirurgia, quimioterapia e radioterapia).

De forma, simplificada é possível traçar uma linha do tempo ilustrando a evolução da terapia antineoplásica, incluindo o primeiro uso da radioterapia, em 1903, até a aprovação da terapia com células CAR-T, em 2017.

**Figura 1.** Representação ilustrativa da evolução da terapia antineoplásica.

Fonte: National Cancer Institute – Milestones in Cancer Research and Discovery

In: <https://www.cancer.gov/research/progress/250-years-milestones>

A evolução da terapêutica oncológica implica em qualidade de vida e aumento da sobrevida dos pacientes. Bluethmann et al. (2016) estimaram que, nos Estados Unidos, em 2016, havia cerca de 15,5 milhões de sobreviventes ao câncer, sendo que destes, 62% estavam com 65 anos ou mais. Os autores fizeram a previsão de que essa população aumente para 26,1 milhões até 2040, sendo 73% destes com 65 anos ou mais.

O aumento da sobrevida dos pacientes resulta em maior exposição a fatores de risco cardiovascular e, também, aos efeitos adversos associados às diferentes modalidades de tratamento do câncer. A cardiotoxicidade, um dos mais importantes destes efeitos, pode ser decorrente da ação direta dos fármacos na estrutura e/ou função do músculo cardíaco ou ser causada pelo desenvolvimento progressivo de doenças cardiovasculares, especialmente na presença de fatores de risco (Kostakou et al., 2019). Embora sua evolução não esteja totalmente definida, promove impactos negativos na vida dos pacientes, a curto ou longo prazo (Silva et al., 2017; Nebigil e Désaubry, 2018). Dentre os efeitos cardiotóxicos mais significativos, destaca-se a insuficiência cardíaca com disfunção ventricular devido a frequência e gravidade, caracterizando-se por elevadas taxas de morbimortalidade (Hajjar et al., 2020). Entretanto, outras complicações graves também podem ocorrer, incluindo, arritmias, hipertensão arterial e pulmonar, tromboembolismo arterial e venoso, doença arterial coronariana, isquemia miocárdica, doenças do pericárdio e valvar (Ananthan e Lyon, 2020; Koutsoukis, et al., 2018; Silva et al., 2017).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Cardiotoxicidade – Conceito e fisiopatologia

Originalmente, a cardiotoxicidade foi definida como um declínio da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). De acordo com o Comitê de Avaliação e Revisão Cardíaca, que supervisiona estudos com trastuzumabe, a disfunção cardíaca induzida por quimioterápicos pode ser caracterizada por pelo menos um dos seguintes critérios: sinais e/ou sintomas de insuficiência cardíaca; declínio da FEVE (cardiomiopatia); redução de 5% da FEVE, em relação ao basal, abaixo de 55%, acompanhado de sinais e sintomas de IC; declínio $\geq 10\%$, em relação ao basal, abaixo de 55% na ausência de sinais e sintomas de IC (Seidman et al., 2002).

Em 2016, a Sociedade Europeia de Cardiologia (European Society of Cardiology – ESC - Cardio-Oncology) elaborou um posicionamento que definiu a disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer como qualquer redução da FEVE para menos de 50% ou redução $>10\%$ em relação ao basal, abaixo do limite inferior de normalidade – 50% (Zamorano et al., 2017). Recente publicação da ESC (Celutkiene et al, 2020) incluiu alterações no parâmetro de deformação miocárdica (*global longitudinal strain* – GLS) como um sinal precoce de cardiotoxicidade. (Detalhes sobre as mensurações e acurácia da FEVE e do GLS serão abordados no item Diagnóstico de cardiotoxicidade).

Contudo, mesmo entre as associações especializadas e seus respectivos guidelines, ainda há variação nas definições de cardiotoxicidade, conforme ilustrado na Tabela 2, a seguir.

Tabela 2. Diferentes definições de cardiotoxicidade.

Associação (Guideline)	Ano	Definição
Cardiac Review and Evaluation Committee	2002	Declínio da FEVE global ou mais severa no septo; Sinais e/ou sintomas de insuficiência cardíaca; Declínio da FEVE (cardiomiopatia); Declínio $\geq 5\%$ da FEVE, em relação ao basal, abaixo de 55%, acompanhado de sinais e sintomas de IC; Declínio $\geq 10\%$, em relação ao basal, abaixo de 55% na ausência de sinais e sintomas de IC.
American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging	2002	Declínio da FEVE $\geq 10\%$ para um valor absoluto de FEVE $< 53\%$.
European Society of Cardiology	2016	Declínio da FEVE para menos de 50% ou redução $> 10\%$ em relação ao basal, abaixo do limite inferior de normalidade (50%);
	2020	Redução GLS $> 15\%$ em relação ao basal.
American Society of Clinical Oncology	2017	Declínio da FEVE para menos de 55%; Redução GLS $> 15\%$ em relação ao basal.

Fonte: Adaptado de Grinberg (2018); Celutkiene et al. (2020).

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *global longitudinal strain*.

Pesquisadores do Royal Brompton Hospital, de Londres, propuseram uma nova conceituação/classificação para aprimorar o diagnóstico e o tratamento da cardiotoxicidade em pacientes de alto risco. As concentrações séricas de biomarcadores específicos de lesão miocárdica, BNP (peptídeo natriurético tipo-B) e troponina – I foram incluídas na estratificação dos pacientes (Sendón et al., 2020). (Detalhes sobre a importância dos biomarcadores serão abordados no item Diagnóstico de cardiotoxicidade e no Capítulo II).

Embora muitas definições tenham sido propostas, a cardiotoxicidade, pode ser entendida, conceitualmente, como uma nova lesão miocárdica, agravamento de lesão

existente ou alteração dos parâmetros funcionais após o início do tratamento antineoplásico (López-Sendón et al., 2020).

A cardiotoxicidade pode ser classificada em três tipos, de acordo com o intervalo de tempo no qual ela surge, sendo: aguda, subaguda ou crônica. A manifestação aguda ocorre após a primeira dose ou ciclo de tratamento; a subaguda pode surgir em até um ano do tratamento e a crônica ocorre anos após o fim do tratamento quimioterápico. Alterações na repolarização ventricular e no intervalo QT, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardites e miocardites caracterizam as manifestações aguda e subaguda. Disfunção ventricular sistólica ou diastólica, que pode evoluir para a insuficiência cardíaca, caracteriza a manifestação crônica da cardiotoxicidade (Veronese, 2017).

Ressalta-se que o início tardio da cardiotoxicidade pode ocorrer em sobreviventes do câncer pediátrico, especialmente em pacientes cujo tratamento incluiu antraciclina e/ou radioterapia (irradiação torácica) sendo necessários protocolos específicos de seguimento para essa população, assim como, estratégias de prevenção e tratamento (Harake, et al., 2012; Ryan et al., 2019).

Inicialmente, foram descritos dois mecanismos fisiopatológicos classificando a cardiotoxicidade em tipos I e II. O tipo I é o resultado da ação direta do fármaco sobre os cardiomiócitos, levando a sua destruição e, conseqüentemente, a um dano permanente e irreversível. A classe farmacológica clássica relacionada a este mecanismo é representada pelas antraciclina. A cardiotoxicidade tipo II é caracterizada pela inibição fisiológica das células miocárdicas, resultando em dano reversível, tendo como representante farmacológico o trastuzumabe (Koutsoukis et al., 2018). O conceito de cardiotoxicidade tipo

II, relacionada ao trastuzumabe, foi introduzido por Ewer e Lippman em um editorial publicado pelo Journal of Clinical Oncology, em 2005.

Diferenças no mecanismo fisiopatológico da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas e trastuzumabe foram confirmadas pelo estudo realizado por Ewer et al. (2005). Os autores acompanharam 38 pacientes em tratamento oncológico de câncer de mama HER2 positivo, com tratamento prévio de antraciclina. De forma sucinta, o estudo ocorreu da seguinte forma: a FEVE das pacientes foi avaliada antes e após o tratamento com trastuzumabe, verificando-se declínio deste parâmetro no período posterior ao tratamento. Após a suspensão do trastuzumabe observou-se aumento da FEVE, sendo o tempo médio para a sua recuperação 1,5 meses. Vinte e cinco pacientes receberam novamente trastuzumabe, sendo observada recorrência em três delas. Nove pacientes foram submetidas à biopsia endomiocárdica, não sendo observadas alterações estruturais semelhantes às promovidas pela antraciclina. Dessa forma, os autores apontam que o mecanismo de ação da cardiotoxicidade difere entre os fármacos e que ocorre reversibilidade dos sintomas após a suspensão do tratamento com trastuzumabe. (Detalhes sobre o mecanismo de ação cardiotóxico dos fármacos serão discutidos no item 2.2 Mecanismos cardiotóxicos dos diferentes fármacos antineoplásicos).

Suter e Ewer (2013) elaboraram um modelo didático descrevendo as principais diferenças nos dois tipos de cardiotoxicidade, ilustrado a seguir.

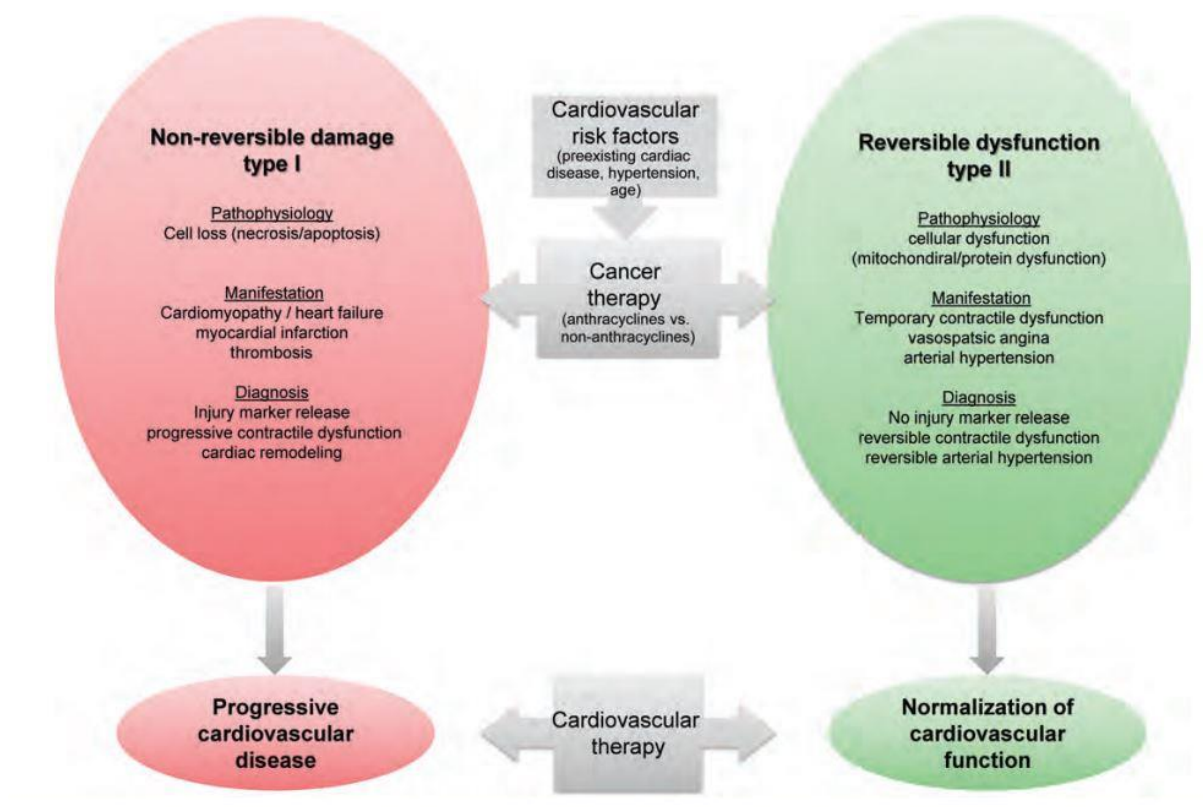


Figura 2. Cardiotoxidades tipos I e II - diferenças fundamentais.

Fonte: Suter e Ewer (2013).

Ressalta-se, de acordo com os autores, que o dano irreversível está associado à perda de cardiomiócitos, enquanto a disfunção reversível pode ser resultante de um desarranjo dos elementos contráteis, tendo maior probabilidade de recuperação funcional. Adicionalmente, relaciona-se a cardiotoxicidade tipo I à terapia com quimioterápicos convencionais, como antraciclinas, antimetabólitos e ciclofosfamida, responsáveis por danos permanentes aos cardiomiócitos. Por outro lado, os fármacos mais modernos, especialmente relacionados à inibição de vias de sinalização e angiogênese, podem alterar a contratilidade cardíaca gerando disfunção transitória.

Nos últimos anos, as pesquisas em cardio-oncologia se intensificaram e os resultados especialmente relacionados à incidência e reversibilidade da disfunção cardíaca apontam para que esta categorização seja incompleta. Estudos recentes realizados com pacientes que

receberam trastuzumabe indicam que a cardiotoxicidade não foi apenas transitória, mas desencadeou sequelas clinicamente significativas a longo prazo. Além disso, as inovações na terapêutica oncológica trazem fármacos que não se enquadram nesta classificação (Witteles, 2018).

2.2 Mecanismos cardiotóxicos dos diferentes fármacos antineoplásicos

O uso de substâncias químicas no tratamento das neoplasias data do início do século 20. Entretanto, seu desenvolvimento é acelerado após a II Guerra Mundial, com a observação acidental do efeito mielossupressor promovido pelo gás mostarda (mostrada nitrogenada). Durante a década de 1960 observou-se que a associação de procedimentos cirúrgicos e a radioterapia não eram suficientes para elevar as taxas de cura, devido à presença de micrometástases e, que a inclusão do tratamento quimioterápico poderia resultar em benefícios aos pacientes. Surgiu, assim, a quimioterapia adjuvante, caracterizando os anos de 1970. As últimas décadas foram marcadas por avanços científicos, sobretudo na genômica, possibilitando o conhecimento da biologia tumoral e a elucidação de novos alvos terapêuticos, contribuindo, dessa forma, para o desenvolvimento de novos fármacos e terapias direcionadas (DeVita Jr. e Chu, 2008; Baguley, 2001).

Diversos fármacos utilizados na terapia oncológica já foram relacionados a danos cardiovasculares, conforme sintetizado na Tabela 3, a seguir.

Tabela 3. Terapias antineoplásicas associados à cardiotoxicidade. (*Continua*)

Agente quimioterápico / Toxicidade		
Grupo químico/Classe	Fármaco	Toxicidade
Antibióticos citotóxicos: Antraciclinas	doxorrubicina, epirubicina, daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona	Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Miocardite Pericardite Arritmias atriais e ventriculares
Alcalóides: Agente alquilante	ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan	Arritmias Disfunção ventricular Doença arterial coronariana
Antimetabólitos: Fluoropirimidinas	5-fluorouracil, capecitabina	Isquemia miocárdica Vasoespasma coronário Arritmias atriais e ventriculares
Antimicrotúbulos: Taxanos	paclitaxel, docetaxel	Arritmias Cardiomiopatia
Platina	cisplatina, carboplatina, oxaliplatina	Trombose coronária Isquemia miocárdica Hipertensão arterial
Terapias-alvo anti-HER2	trastuzumabe, pertuzumabe, T-DM1, lapatinibe, neratinibe	Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Hipertensão arterial
Inibidores de sinalização VEGF: - Inibidores de tirosina quinase	sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe, axitinibe, tivozanibe, cabozantinibe, regorafenibe, lenvatinibe, vandetinibe	Hipertensão arterial Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Isquemia e infarto do miocárdio Prolongamento do QTc
- Anticorpos monoclonais	bevacizumabe, ramucirumabe	
Inibidores de tirosina quinase multi-alvo: Inibidores de tirosina quinase de segunda e terceira geração BCR-ABL	ponatinibe, nilotinibe, imatinibe, dasatinibe, bosutinibe	Trombose arterial (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica oclusiva*) Tromboembolismo venoso Hipertensão arterial Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Aterosclerose** Prolongamento do QTc** Hipertensão pulmonar***

*Associado ao ponatinibe; **Associado ao ponatinibe e nilotinibe; ***Associado ao dasatinibe.

Adaptado de Hajjar et al. (2020).

Tabela 3. Terapias antineoplásicas associados à cardiotoxicidade. (Continuação)

Agente quimioterápico / Toxicidade		
Grupo químico/Classe	Fármaco	Toxicidade
Outros inibidores de tirosina quinase multi-alvo: - Inibidores de ALK)	crizotinibe, ceritinibe	Bradicardia, prolongamento do QTc
Inibidores de PI3-AKT-mTor	everolimus, sirolimus	Hiperglicemia, dislipidemia
Inibidores de tirosina quinase de Bruton	ibrutinibe	Fibrilação atrial
Inibidor de tirosina quinase EGFR	osimertinibe	Insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, prolongamento do QTc Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca
Terapia do mieloma múltiplo: Inibidores de proteassoma	carfilzomibe, bortezomibe, ixazomibe	Insuficiência cardíaca**** Disfunção ventricular assintomática**** Isquemia e infarto do miocárdio Arritmias atriais e ventriculares
Imunomoduladores	lenalidomide, talidomida, pomalidomide	Tromboembolismo venoso Trombose arterial Hipertensão artéria
Inibidores BRAF e MEK:	dabrafenibe + trametinibe, vemurafenibe + cobimetinibe, encorafenibe + binimetinibe	Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Hipertensão arterial Prolongamento QTc*****
Terapias antiandrogênicas:		Aterosclerose
Agonistas GnRH	goserelina, leuprolide	Isquemia e infarto do miocárdio Diabetes mellitus Hipertensão artéria
Antagonistas GnRH	degarelix	
Antiandrogênicos	abiraterone	
Inibidores de checkpoint imunológicos:	nivolumabe, ipilimumabe, durvalumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, avelumabe	Miocardite Insuficiência cardíaca Arritmias atriais e ventriculares Isquemia miocárdica
Radioterapia		Isquemia e infarto do miocárdio Doença pericárdica Doença valvar Miocardite Arritmia cardíaca

****Associado ao carfilzomibe; *****Associado ao vemurafenibe e cobimetinibe. EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; QTc: QT corrigido; T-DM1: ado-trastuzumabe entansina; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular. Adaptado de Hajjar et al. (2020).

Os mecanismos cardiotoxícos dos agentes alquilantes, antimetabólitos, antraciclinas, taxanos, fármacos direcionados a alvos moleculares (incluindo terapia-alvo anti-HER2, inibidores de tirosina quinase, inibidores de proteassoma e inibidores de checkpoint) e da radioterapia, devido à importância (frequência de uso, incidência e gravidade) serão analisados separadamente.

2.2.1 Agentes Reguladores dos Microtúbulos

A classe de fármacos com atividade reguladora dos microtúbulos inclui três grupos: as mostardas nitrogenadas de cloroetila, representadas pela ciclofosfamida e ifosfamida; fármacos que transferem radicais metila para o DNA, incluindo a procarbazina e dacarbazina e os análogos de platina, destacando-se a cisplatina e a carboplatina.

Os agentes alquilantes, representados pelos dois primeiros grupos anteriormente citados, possuem grupos químicos que formam ligações covalentes com substâncias nucleofílicas da célula. No DNA, o nitrogênio na posição sete (N7) da guanina apresenta essa característica e, provavelmente, seja o principal alvo molecular da alquilação, a qual promove excisão da base de guanina ou erros de emparelhamento (guanina alquilada com timina e não citosina). Tal efeito é mais pronunciado quando a célula se encontra em replicação (fase S), quando algumas regiões do DNA estão “não pareadas” e mais suscetíveis à alquilação. Como resultado ocorre bloqueio em G2 e subsequente morte celular apoptótica (Rang e Dale, 2012).

O mecanismo de ação dos fármacos análogos da platina simula a ação dos agentes alquilantes, formando intermediários reativos que atacam os mesmos sítios nucleofílicos no DNA (Chabner e Longo, 2015).

Representantes deste grupo químico são responsáveis por raros casos de cardiotoxicidade, ocorrendo especialmente quando administrados em elevadas doses ou associados a outros fármacos. A ciclofosfamida foi associada ao desenvolvimento de alterações cardiovasculares em transplantados de medula óssea, especialmente quando submetidos a um protocolo terapêutico com doses mais elevadas (Braverman et al., 1991).

2.2.2 Antimetabólitos

Os antimetabólitos atuam bloqueando ou subvertendo as vias da síntese de DNA. Este grupo se divide em três classes: antagonistas do folato; análogos de pirimidina e análogos de purina (Rang e Dale, 2012).

Os antagonistas do folato são os antimetabólitos mais antigos, sendo o metotrexato seu representante com maior destaque na terapêutica antineoplásica de tumores sólidos e hematológicos. O mecanismo de ação desse fármaco está relacionado à inibição da via da síntese de *novos* de purinas e pirimidinas, formação de poliaminas, transmetilação de DNA, RNA, fosfolípidos e proteínas (Seitz, 1999). O metotrexato possui elevada afinidade pela enzima diidrofolato redutase (DHFR), que reduz o folato a tetraidrofolato. Como resultado da inibição da DHFR ocorre acúmulo de diidrofolato e depleção de tetraidrofolato, forma ativa do ácido fólico e cofator da timidilato sintetase, interferindo nos processos de síntese e reparo do DNA e ciclo celular (Chibber et al., 2011).

O 5-fluorouracil ou fluoropirimidina é um análogo de pirimidina (análogo da uracila) que se converte em falso nucleotídeo, inibe a timidilato sintase e, consequentemente, a síntese de timidina. É o terceiro fármaco mais utilizado na terapêutica de tumores sólidos e o segundo mais associado a graves complicações cardiovasculares, que podem se manifestar

como dor torácica, síndrome coronariana aguda/infarto do miocárdio, cardiomiopatia dilatada, lesão miocárdica direta, arritmia ventricular, disfunção endotelial vascular e morte súbita (Sara et al., 2018; Yuan et al., 2019). A dor torácica é o sintoma mais relatado e pode se apresentar como dor torácica atípica, angina típica, síndrome coronariana aguda e infarto do miocárdio (Sara et al., 2018).

Zafar et al. (2021) em uma análise retrospectiva, ao longo de 10 anos (2009 a 2019), avaliaram informações clínicas de 4019 pacientes que receberam 5-fluorouracil e verificaram que 87 destes (2,16%) desenvolveram vasoespasma. Comparativamente, os pacientes que apresentaram tal manifestação eram mais jovens e menos propensos a complicações cardiovasculares.

Os mecanismos cardiotóxicos da fluoropirimidina ainda não estão totalmente elucidados. Acredita-se que o vasoespasma coronário esteja associado à proteína quinase C e a endotelina-1 induzidas pela fluoropirimidina. Adicionalmente, os cardiomiócitos podem sofrer danos diretos deste fármaco (apoptose), assim como o endotélio vascular, resultando na formação de trombos (Yuan et al., 2019).

Os análogos de purina possuem estrutura química semelhante à adenosina ou à guanosina e constituem importantes fármacos no tratamento de neoplasias hematológicas, desde sua introdução no início da década de 1950. Destaca-se, na classe das tiopurinas, a 6-mercaptopurina, que é convertida pela enzima hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferase em monofosfato de 6-tiinosina, o qual pode ser convertido em 6-tioguanosina-5'-monofosfato (TGMP) pela inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) e pela guanosina 5'-monofosfato sintase (GMPS), e inibe a primeira etapa da síntese de *novο* de purinas (Karin et al., 2013).

2.2.3 Antraciclinas

A descoberta acidental de propriedades citotóxicas do produto da fermentação do fungo *Streptomyces peucetius*, na década de 1960, deu origem a um grupo de fármacos de reconhecida eficácia e ampla utilização no tratamento de tumores sólidos e neoplasias hematológicas, as antraciclinas (Chabner e Longo, 2015; Zamorano et al., 2016; McGowan et al., 2017). Os principais fármacos representantes desta classe incluem doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina.

Não muito tempo após o início do uso das antraciclinas na terapêutica oncológica, este grupo foi associado a danos cardiovasculares. Estudo realizado por Von Hoff et al. (1979) foi o primeiro a associar doxorrubicina e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Os autores avaliaram 4018 registros de pacientes e observaram tal ocorrência em 88 destes, ou seja, incidência geral de 2,2% de cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina. Adicionalmente, verificou-se que o risco estava associado à dose, sendo o desenvolvimento da toxicidade dose-dependente (índices de 3%, 7% e 18%, respectivamente, para as doses de 400, 500 e 700mg/m²).

A cardiotoxicidade induzida por antraciclinas pode se apresentar com diferentes manifestações clínicas, incluindo arritmias, isquemia, miocardite, pericardite, disfunção sistólica, e insuficiência cardíaca (Mitry e Edwards, 2016; Brown, 2020). McGowan et al. (2017) apontam que em pacientes tratados com este grupo farmacológico a insuficiência cardíaca sintomática ocorra em 2-4%, o declínio assintomático da FEVE em 9-11%, arritmias em 12% ou mais e aumento na concentração de biomarcadores cardíacos em 30-35%.

Alterações estruturais, como desarranjo miofibrilar e deterioração mitocondrial podem ser observadas nos cardiomiócitos, caracterizando este tipo de cardiotoxicidade

(Nebigil e Désaubry, 2018). Adicionalmente, vacuolização citoplasmática, inchaço do retículo sarcoplasmático, degeneração miofibrilar, diminuição da atividade ATPase da actomiosina, alteração da matriz extracelular e aumento da concentração de metaloproteinases matriciais interferindo na integridade do colágeno, indicam remodelação cardíaca induzida por antraciclinas (Mitry e Edwards, 2016).

O mecanismo cardiotoxico das antraciclinas ainda não está totalmente elucidado, entretanto, a superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), gerando, respectivamente, estresse oxidativo e estresse nitrosativo caracteriza-se como um evento central na cardiotoxicidade induzida por antraciclina. A superprodução de ROS e RNS resulta em danos ao DNA; carbonilação de proteínas; peroxidação lipídica levando a disfunção celular e morte de cardiomiócitos; e interferência na atividade da NADPH oxidase e óxido nítrico sintase culminando na produção de radicais livres. Outro mecanismo de extrema importância que resulta em cardiotoxicidade é a interação das antraciclinas com a enzima topoisomerase (TOP) 2 β , altamente expressa nos cardiomiócitos. Tal interação forma o complexo TOP2 β -fármaco (doxorubicina)-DNA, tornando a enzima não funcional, gerando quebras de DNA que se acumulam e ativam a proteína supressora tumoral p53. A ativação de p53 pode gerar disfunção mitocondrial e produção de ROS, resultando na morte de cardiomiócitos. Adicionalmente, a inibição da neuregulina-1 (NRG1)-HER2, via de sinalização de sobrevivência em cardiomiócitos, também desempenha papel importante neste processo de toxicidade. Dessa forma, além das alterações estruturais, a cardiotoxicidade está associada a diferentes eventos celulares e moleculares que modificam o fluxo de cálcio, interferem no metabolismo de ferro, promovem apoptose/necrose e, conseqüentemente, perda da capacidade de regeneração do músculo cardíaco e de células endoteliais coronarianas (Varrichi et al., 2018; McGowan et al. 2017).

Fatores como doença cardiovascular pré-existente (especialmente IC e cardiomiopatia), fração de ejeção <50, extremos de idade, exposição prévia à antraciclinas, irradiação mediastinal prévia estão associados ao maior risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade (Lyon et al., 2020). A associação a outros fármacos e/ou terapias, doses elevadas, infusão rápida, hipertensão, obesidade e tabagismo também podem elevar o risco para o desenvolvimento de toxicidade cardiovascular. (Detalhes sobre os fatores de risco associados à cardiotoxicidade estão discutidos no item 2.3).

2.2.4 Taxanos

Os taxanos atuam estabilizando os microtúbulos mantendo-os no estado polimerizado, interferindo na mitose e, conseqüentemente, levando a falhas na divisão celular. Segundo Chabner e Longo (2015) além dos efeitos citotóxicos diretos, os taxanos inibem fortemente a proliferação das células endoteliais vasculares e intensificam os efeitos da citotóxicos da radiação em concentrações terapêuticas.

A manifestação clínica da cardiotoxicidade devido ao uso dos taxanos é caracterizada por arritmias. Em associação às antraciclinas, a cardiotoxicidade ocorre em doses mais baixas do que normalmente observado com o uso isolado das antraciclinas. Os taxanos interferem no metabolismo e excreção de antraciclinas, aumentando sua concentração plasmática e promovendo a formação do metabólito, dexarrubicinol, tóxico aos cardiomiócitos (Bloom et al, 2016; Silva et al., 2017).

2.2.5 Terapia-alvo anti-HER2

Os anticorpos monoclonais são relativamente recentes no tratamento do câncer, tendo seu início por volta do final da década de 1990, porém seu uso é amplo. O trastuzumabe é o primeiro representante dessa nova classe farmacológica de terapia direcionada. Este fármaco é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à região justamembrana do domínio extracelular do receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) inibindo a ativação da sua tirosina quinase intracelular (Albanell et al., 1996).

A família HER (Human EGF Receptor - receptor de fator de crescimento humano) é uma família de proteínas transmembrana que atua como receptores de fatores de crescimento com atividade tirosina quinase, desempenhando função importante em processos de proliferação, adesão, migração, diferenciação e sobrevivência celular (Normanno et al. 2006). Essa família de receptores é formada por quatro representantes homólogos HER1, HER2, HER3 e HER4, também chamados de receptores do fator de crescimento epidérmico humano (epidermal growth factor receptor) ErbB-1, ErbB-2, ErbB3 e ErbB4.

O proto-oncogene HER-2 encontra-se amplificado em 25% a 30% das neoplasias mamárias e, conseqüentemente, a proteína codificada (HER2) está presente em elevada concentração nestes casos. A superexpressão de HER2 está relacionada a prognóstico desfavorável (sobrevida global, tempo de recidiva) e maior agressividade do tumor (Slamon et al., 1987).

O primeiro relato associando o trastuzumabe a complicações cardiovasculares surgiu a partir do estudo conduzido por Slamon et al. (2001). Os autores avaliaram a segurança e

eficácia do trastuzumabe, em diferentes esquemas terapêutico, em pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo. Neste estudo foi relatada a ocorrência de disfunção cardíaca, como evento adverso, em: 27% das pacientes que receberam tratamento composto por antraciclina, ciclofosfamida e trastuzumabe; 8% das pacientes que receberam antraciclina e ciclofosfamida; em 13% paclitaxel e trastuzumabe; 1% somente paclitaxel. Embora a cardiotoxicidade tenha se manifestado, em alguns casos de forma grave, ocorreu remissão dos sintomas com o tempo.

HER2 é expressa constitutivamente nos cardiomiócitos desempenhando funções no metabolismo energético, *turnover* de proteínas do sarcômero e proteção no estresse químico e hemodinâmico do miocárdio (Salvatorelli et al., 2015). A ligação do trastuzumabe ao receptor HER2 pode interromper estas atividades cardioprotetoras, resultando em cardiotoxicidade (Bloom et al., 2016). Os mecanismos de cardiotoxicidade induzida pela terapia anti-HER2 ainda não estão totalmente elucidados, mas, incluem alterações estruturais e funcionais nas proteínas contráteis e nas mitocôndrias (depleção de ATP) devido ao estresse oxidativo e desregulação na homeostasia de cálcio. Notadamente, um dos mecanismos mais importantes relaciona-se à interfereência na sinalização de neuregulina, uma família de fatores de crescimento semelhante ao fator de crescimento epidérmico, que atua em diferentes processos celulares (Suter, Cook e Barton, 2004). No sistema cardiovascular, a neuregulina 1 (NRG1) é altamente expressa e atua no crescimento, organização e sobrevivência de cardiomiócitos, estimulação da angiogênese, exerce efeito ateroprotetor, além de interagir com o sistema de sinalização da endotelina-1, entre outros (Lopes-Conceição et al., 2011).

A associação antraciclina-trastuzumabe, frequentemente utilizada no tratamento das neoplasias mamárias, promove aumento da cardiotoxicidade do trastuzumabe quando a

antraciclina é administrada previamente ou quando os fármacos são utilizados ao mesmo tempo. O provável mecanismo relacionado ao aumento da toxicidade do trastuzumabe, acredita-se ocorrer porque o bloqueio do receptor HER2 e seu domínio quinase promove o silenciamento de vias de sinalização tais como: Grb2, ras, Raf, MAPK, P13K, Akt, que modulam a expressão gênica, o crescimento celular, a captação de glicose e o *turnover* da proteína sarcomérica. Além, da interferência na sinalização de neuregulina, que exerce efeitos protetores no miocárdio danificado pela ação da antraciclina (Rayson et al., 2008). Dessa forma, a terapia anti-HER2 agrava a cardiotoxicidade da antraciclina ao diminuir a sobrevida e os mecanismos de reparo do tecido cardíaco (Salvatorelli, 2015).

Outras terapias direcionadas, anti-HER2, foram desenvolvidas nos últimos anos e incluem: um inibidor de tirosina quinase do fator de crescimento epidérmico – lapatinibe; um anticorpo conjugado formado por trastuzumabe, um ligante tio éster e um derivado antimitótico de maitansina – trastuzumabe entansina (T-DM1); e um anticorpo monoclonal que se liga ao subdomínio II do domínio extracelular HER2 e previne a homo e a heterodimerização do HER2 com outros receptores HER – pertuzumabe (Zamorano et al., 2020; Dhillon, 2014).

A associação terapêutica de dois agentes anti-HER2 melhora as taxas de resposta patológica em condição neoadjuvante e a sobrevivência em cenários metastáticos (Zamorano et al., 2020). O uso recente das novas terapias anti-HER2 ainda não permitiu estabelecer o risco e os mecanismos de cardiotoxicidade dos novos fármacos. Entretanto, Jerusalem et al. (2019) avaliando resultados de estudos clínicos (fases II e III) observaram taxas de cardiotoxicidade inferiores do pertuzumabe, lapatinibe e T-DM1 em relação ao trastuzumabe.

2.2.6 Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular- VEGF

O fator de crescimento endotelial – VEGF é uma família de proteínas com atividade mitogênica direcionada às células endoteliais, com capacidade de induzir angiogênese tanto em condições fisiológicas quanto patológicas. A ação do VEGF é ativada por receptores tirosina quinase denominados VEGFR (Paavonen et al., 1996).

O processo angiogênico é de extrema importância para o desenvolvimento tumoral, sendo incluído como uma das capacidades integrantes das hallmarks do câncer (Hanahan e Weinberg, 2011). Elevada expressão de fatores pró-angiogênicos e aumento da vascularização tumoral estão associados a estágios tumorais mais avançados e pior prognóstico (Clarke e Sharma, 2006).

Os fármacos inibidores do VEGF atuam inibindo a angiogênese, especialmente por bloquear (inibir) os receptores tirosina quinase ou bloquear a ligação do VEGF ao seu respectivo receptor. Os representantes dessa classe incluem os inibidores de tirosina quinase (TKI) direcionados a VEGFR (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, axitinibe, vandetanibe, cabozantinibe e lenvatinibe); TKI direcionado ao VEGFR2 e a BCR-ABL1 (imatinibe, ponatinibe) (Zamorano et al., 2020) e os anticorpos monoclonais (bevacizumabe e ramucirumabe).

O primeiro relato de cardiotoxicidade associado aos TKIs foi descrito por Kerkela et al. (2006) em dez pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento com imatinibe.

Os inibidores de VEGF tem sido associados à hipertensão, isquemia, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. Choueiri et al. (2011) avaliaram dados clínicos de estudos randomizados, incluindo 3784 pacientes em tratamento de neoplasia mamária com

bevacizumabe. Os autores estimaram que pacientes em tratamento com bevacizumabe tiveram 4,74 mais chance de desenvolver insuficiência cardíaca do que os pacientes do grupo placebo.

O VEGF é responsável por funções importantes no tecido cardíaco, especialmente relacionadas a proliferação e angiogênese. O bloqueio desta via pode promover a interrupção na remodelação do tecido e, conseqüentemente, induzir a insuficiência cardíaca Choueiri et al. (2011).

A associação dos TKIs com a hipertensão foi avaliada em um estudo retrospectivo realizado por Waliany et al. (2019). Os autores analisaram registros pressóricos de pacientes recebendo inibidores de tirosina quinase no tratamento de câncer renal, entre os anos de 2007 a 2018. O aumento da pressão arterial (sistólica e diastólica) foi observado em pacientes recebendo TKIs, sendo o axitinibe associado ao maior aumento. Segundo os autores, os mecanismos responsáveis pela hipertensão estão relacionados a: desequilíbrio nas concentrações de vasodilatadores (diminuição de óxido nítrico e prostaglandina I₂) e vasoconstritores (aumento de endotelina-1); dano às células endoteliais promovendo aumento da resistência vascular sistêmica; e dano à vasculatura renal resultando em diminuição da taxa de filtração glomerular. A redução da concentração de óxido nítrico ocorre porque o processo de ativação do VEGFR-2 pelo VEGF, que induz a expressão da enzima óxido nítrico sintase, está bloqueado.

2.2.7 Inibidores de proteassoma

O proteassoma é um complexo proteico, responsável pela degradação proteolítica dependente de ATP, que mantém a célula em homeostase. Pode estar presente no núcleo ou citoplasma e, devido a sua importância tanto em mecanismos fisiológicos quanto patológicos, tem sido alvo para o desenvolvimento de novos fármacos (Amanso, 2009). Dentre estes, destacam-se o bortezomibe e carfilzomibe utilizados no tratamento do mieloma múltiplo.

Um dos mecanismos de ação dos inibidores de proteassoma é o bloqueio da ativação do fator nuclear NF-kappa B, promovendo diminuição da proliferação celular e da produção de citocinas angiogênicas, inibindo a adesão da célula tumoral e levando a morte (Nalepa et al., 2006).

Apesar do uso recente na clínica, a cardiotoxicidade associada aos inibidores de proteassoma já foi relatada para ambos os fármacos. Em um destes, relatou-se insuficiência cardíaca congestiva grave em paciente, em tratamento de mieloma múltiplo, após cinco ciclos de carfilzomibe (Méndez-Toro et al., 2020). Embora, os mecanismos cardiotóxicos não estejam totalmente esclarecidos, a apoptose e regulação negativa da enzima óxido nítrico sintase podem estar envolvidas nesta condição.

2.2.8 Inibidores de *checkpoint*

O papel do sistema imunológico no desenvolvimento das neoplasias é alvo de estudos há muitas décadas. Nos anos de 1950 surgiram evidências experimentais da atuação do sistema imunológico frente às neoplasias. A provável existência de antígenos associados a

tumores permitiu a formulação da hipótese de vigilância imunológica ou imunovigilância por Burnet e Thomas (Burnet, 1957). O avanço da pesquisa científica, com a introdução de novos modelos experimentais e o desenvolvimento da imunoterapia, permitiu que o conceito de imunovigilância fosse aprimorado, a partir da década de 1990. De acordo com Hanahan e Weinberg (2011) a teoria da vigilância imunológica propõe que as células e tecidos são constantemente monitorados por um sistema imunológico alerta e que tal mecanismo é responsável por reconhecer e eliminar a grande maioria das células tumorais nascentes, representando uma barreira significativa contra a formação e a progressão tumoral não induzida por vírus. Entretanto, alguns tumores são capazes de evitar a destruição pelo sistema imunológico, ou seja, evadindo-se dos mecanismos do sistema imune.

A importante atuação do sistema imune contra as neoplasias pode ser exemplificado com o que ocorre em tumores ovarianos infiltrados por células T ativadas, no momento do diagnóstico. Pacientes com infiltrados densos de células T apresentam melhores índices de sobrevida livre de progressão e sobrevida global (Nelson, 2008).

Na tentativa de evitar que as células tumorais utilizem diferentes mecanismos e consigam evadir da atuação do sistema imune, recentemente, foram desenvolvidos os fármacos inibidores de *checkpoint*. Essa nova classe terapêutica de anticorpos impede que as células tumorais se evadam da resposta imune, removendo o “disfarce” destas células e sinalizando para a sua destruição pelas células T ativadas (Bayer et al., 2017).

Atualmente estão em uso imunoterápicos que atuam em diferentes mecanismos ou “pontos de verificação” (Hu et al., 2019), sendo:

- inibição do CTLA-4 (ipilimumabe): proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos – CTLA-4;

- inibição do PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe): proteína de morte celular programada 1 – PD-1;
- inibição do PDL-1 (atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe, cemiplimabe): ligante de morte programada 1 – PDL-1.

Apesar do uso recente, os inibidores de *checkpoint* têm sido associados à cardiotoxicidade, a qual pode se manifestar, predominantemente, como miocardite, pericardite, vasculite, insuficiência cardíaca (Hu et al., 2019), distúrbios de condução, arritmias atriais e ventriculares e aterosclerose (Zhang et al., 2021). De forma didática, a cardiotoxicidade promovida por essa classe de fármacos pode ser agrupada em duas categorias: efeitos adversos inflamatórios (miocardite, pericardite e vasculite) e toxicidade cardiovascular não inflamatória (síndrome Takotsubo-like, disfunção ventricular assintomática não inflamatória e arritmias) (Hajjar et al., 2020).

Embora ainda não totalmente elucidados, os prováveis mecanismos cardiotoxícos induzidos pelos inibidores de *checkpoint* estão relacionados a inibição e/ou alteração de funções protetoras exercidas pelas moléculas alvo, demonstrados em modelos animais. PD-1 desempenha importante papel na resposta imune miocárdica e protege contra inflamação e danos aos cardiomiócitos. Sua depleção leva a cardiomiopatia causada por autoanticorpos contra a troponina cardíaca. PD-L1 é um cardioprotetor induzido por citocinas. Seu bloqueio anula esse mecanismo (Johnson et al., 2016). O bloqueio a CTLA-4 em tecidos com alta homologia ao tecido tumoral pode permitir a formação de antígenos fora do alvo, aumentando os níveis de citocinas circulantes e promover a formação de anticorpos fora do alvo. Tal mecanismo pode acelerar a progressão da aterosclerose induzida por uma inflamação predominantemente dirigida por células T e resultou em placas com núcleos necróticos maiores e menos colágeno (Zhang et al., 2021).

2.2.9 Radioterapia

A radioterapia é a modalidade terapêutica que utiliza radiação ionizante no combate às neoplasias. Seu mecanismo básico de ação é a quebra do DNA tumoral, induzindo morte celular por necrose e/ou apoptose. A radiação pode promover lesão direta à dupla fita de DNA ou promover a formação de radicais livres superóxido no núcleo celular, por meio da interação com o oxigênio. Os radicais livres ligam-se de maneira irreversível ao DNA, danificando-o e levando a morte da célula. É uma terapia local que pode ser utilizada com intenção curativa ou paliativa, de acordo com o quadro do paciente.

A dose de radiação, o volume do coração exposto e o método de aplicação utilizado influenciam sobremaneira na ocorrência das doenças cardíacas. Estimar a incidência da cardiotoxicidade induzida pela radiação pode ser limitada, pois fatores como o longo período da exposição até a manifestação clínica da doença e o uso concomitante de fármacos reconhecidamente cardiotóxicos podem interferir na identificação da origem (Zamorano et al., 2016).

A irradiação pode danificar todas as células, tanto as tumorais quanto as saudáveis, e afetar vasos sanguíneos de qualquer calibre. Tal processo terapêutico pode causar diretamente o rompimento da cadeia respiratória das mitocôndrias, promover a decomposição de moléculas de água, levando à disfunção da cadeia respiratória, além de outros mecanismos bioquímicos que levam a superprodução de ROS e resultam em estresse oxidativo (Ping et al., 2020). O aumento agudo das espécies reativas de oxigênio e/ou nitrogênio, que atuam como sinalização intra e intercelular, altera as funções celular e tecidual. Adicionalmente, as espécies reativas de oxigênio podem interagir com macrobiomoléculas, promovendo oxidação de DNA, proteínas e lipídios. No sistema vascular

os danos, macro e microvasculares, incluem aumento da permeabilidade capilar, processo inflamatório e a disfunção endotelial. Processo semelhante ocorre na vasculatura cardíaca, que além da função endotelial prejudicada, também apresenta estimulação de fatores de crescimento e eventual fibrose. A remodelação tecidual envolve a interação de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. Inflamação, disfunção das células endoteliais, trombogênese, disfunção orgânica e falha final do coração caracterizando a doença cardíaca induzida por radiação (Slezak et al., 2017).

Todas as estruturas cardíacas podem ser afetadas contribuindo, dessa forma, para que a manifestação clínica seja variada. Jaworski et al. (2013) dividiram os efeitos da radioterapia e, suas respectivas manifestações, em três grupos:

- vascular: doença arterial coronariana e disfunção microvascular;
- estrutural: doença valvular, estenose e insuficiência mitral e aórtica, pericardite e distúrbios do sistema de condução cardíaca,
- miocárdico: disfunção ventricular (sistólica e diastólica), cardiomiopatia restritiva e fibrose miocárdica.

Isquemia e infarto do miocárdio são graves complicações da radioterapia relacionadas à aterosclerose. Tal associação pode ser explicada por meio de duas hipóteses formuladas por Darby et al. (2010). Na primeira, sugere-se que a radiação aumenta a frequência de isquemia miocárdica ao interagir com a patogênese da aterosclerose, resultando no aparecimento da doença em pacientes mais jovens. A segunda hipótese sugere que a radiação aumenta a letalidade da isquemia miocárdica relacionada à idade, reduzindo a tolerância do coração a infartos agudos, em decorrência de dano microvascular ao miocárdio.

A radiação pode promover fibrose intersticial miocárdica por meio da insuficiência microvascular e isquemia, alterando a conformação do miocárdio, resultando em disfunção sistólica e diastólica (Jaworski et al., 2013).

A associação da radioterapia à quimioterapia sistêmica, especialmente antraciclina e trastuzumabe, pode ter um impacto sinérgico. Estudo realizado por Boekel et al. (2018) evidenciou que o risco de cardiotoxicidade, em mulheres em tratamento de neoplasia mamária, foi 9,23 vezes maior após esquema terapêutico que incluiu irradiação torácica e antraciclina.

Estudo realizado por Hoening et al. (2007) analisou a incidência de doenças cardiovasculares em 4414 sobreviventes ao câncer de mama por um período médio de 18 anos. Os autores observaram que a radioterapia do lado esquerdo ou direito da cadeia mamária interna foi associada ao aumento do risco de doença cardiovascular (infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca) em pacientes tratadas entre 1970-1979. Pacientes que receberam o tratamento oncológico entre 1980-1986 apresentaram menor risco de infarto, porém, permaneceu elevado o risco de insuficiência cardíaca congestiva. Radioterapia e quimioterapia adjuvante (ciclofosfamida, fluorouracil) concomitantes foram fortemente associadas ao maior risco de insuficiência cardíaca do que a radioterapia isolada, após 1980. Tais resultados indicam a evolução da técnica radioterápica ao longo do tempo.

Em resumo, a toxicidade cardiovascular induzida pelas terapias antineoplásicas pode afetar tanto o coração quanto a vasculatura, sendo as principais manifestações reunidas na Tabela 4, a seguir (Tabela complementar à Tabela 3, porém simplificada):

Tabela 4. Resumo das principais manifestações cardiotoxícas associadas à terapia antineoplásica.

Cardiotoxicidade - Manifestação clínica	Terapia antineoplásica
Aterosclerose	Agentes alquilantes, inibidores de tirosina-quinase (TKIs), radiação
Doença valvar	Antraciclina, radiação
Alterações elétricas (condução anormal)	Agentes alquilantes, antraciclina, antimetabólitos, taxanos, TKIs, inibidores de checkpoint, radiação
Vasoespasm / Isquemia miocárdica	Taxanos, agentes alquilantes, antimetabólitos, TKIs
Cardiomiopatia	Agentes alquilantes, antraciclina, antimetabólitos, TKIs, inibidores de checkpoint, terapia-alvo anti-HER2, radiação
Pericardite	Agentes alquilantes, antraciclina, inibidores de checkpoint, radiação
Miocardite	Agentes alquilantes, antraciclina, inibidores de checkpoint
Tromboembolismo	Agentes alquilantes, análogos da platina, TKIs, antimicrotúbulos
Hipertensão	Agentes alquilantes, TKIs, antimicrotúbulos
Vasculites	Inibidores de checkpoint
Vasoespasm	Agentes alquilantes, antimetabólitos, antimicrotúbulos
Estenose	TKIs

Adaptado de de Boer et al. (2021).

2.3 Fatores de risco

Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de uma determinada doença podem ser decorrentes de aspectos comportamentais, estilo de vida, herança genética, fatores socioeconômicos, demográficos, entre outros. Dessa forma, podem ser classificados como modificáveis (por exemplo, obesidade, tabagismo, etilismo, sedentarismo) e não modificáveis (gênero, idade, hereditariedade).

Diversos estudos epidemiológicos permitiram estimar os fatores de risco e estabelecer escores de classificação dos pacientes, resultando, inclusive em diretrizes e guidelines específicos. Idade, gênero, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, hipertensão, diabetes mellitus e obesidade são considerados os fatores mais importantes para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Da mesma forma, etnia, idade, gênero, obesidade, histórico familiar, tabagismo e sedentarismo têm sido associados às neoplasias (Meijers e de Boer, 2019).

As doenças cardiovasculares e o câncer compartilham alguns fatores de risco citados anteriormente, como: idade, gênero, obesidade. Entretanto, ainda ocorre a sobreposição do tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus, poluição ambiental e estilo de vida. Hábitos saudáveis como praticar atividade física, manter uma alimentação equilibrada com redução da ingestão de açúcar e sal, controlar o peso, parar de fumar, manter a pressão arterial em níveis adequados, entre outros, podem influenciar na incidência de doenças cardiovasculares e neoplasias (Rasmussen-Torvik et al., 2013).

Os fatores de risco cardiovasculares e/ou a presença de doença cardiovascular associados à neoplasias prévias, cujo esquema terapêutico tenha incluído fármacos e/ou

terapia potencialmente cardiotóxicos representam elevado risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade.

Na Tabela 5, a seguir, estão listados os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de toxicidade cardiovascular, durante ou após o tratamento oncológico.

Tabela 5. Fatores de risco associados à cardiotoxicidade.

Fator de risco			
Demográfico / Estilo de vida	Cardiovascular	Doença cardíaca pré- existente	Tratamento antineoplásico prévio
Extremos de idade*	Diabetes mellitus	Insuficiência cardíaca (FEVE reduzida ou preservada)	Uso prévio de antraciclina
Gênero feminino	Dislipidemia	Disfunção ventricular	Irradiação torácica prévia
Tabagismo	Histórico familiar de doença cardiovascular	Doença arterial coronariana	Associação de Terapias
Etilismo		Doença valvular moderada a severa	
Obesidade		Cardiomiopatia	
Sedentarismo		Arritmia atrial e ventricular	

*<18 anos e >50 anos para trastuzumabe; >65 anos para Antraciclinas.

Adaptado de Zamorano et al. (2017) e Farmakis et al. (2018).

Elevado risco cardiotóxico pode ser determinado pelo número de fatores de risco apresentados pelo paciente e sua gravidade. Identificar tais fatores e estratificar o paciente, pode ser uma estratégia de diagnóstico precoce (Zamorano et al. 2017).

2. 4 Diagnóstico

A detecção precoce da cardiotoxicidade é uma etapa fundamental para a prevenção de graves complicações e o tratamento adequado do paciente. Basicamente, tal diagnóstico está centrado em métodos de imagem, concentração de biomarcadores de lesão cardíaca e na combinação das duas técnicas (Mehta et al., 2018).

Dentre os métodos de imagem, a ecocardiografia, que tem como um dos seus parâmetros a mensuração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é a opção de escolha. Entretanto, recentemente, a tecnologia Speckle-Tracking foi incorporada e vem sendo utilizada para a análise de alterações na forma ou deformação, ou seja, o *strain* (Abduch et al., 2014). Essa técnica mensura a deformação regional e global do ventrículo esquerdo em resposta a força, caracterizando-se como um marcador de contratilidade e elasticidade (Mehta et al., 2018). O *strain* é considerado um método de elevada sensibilidade, pois consegue prever a posterior redução da FEVE (Awadalla et al., 2020; Plana et al., 2014; Negishi et al., 2013).

Biomarcadores específicos de lesão cardíaca, como a troponina e o peptídeo natriurético tipo-B (BNP e NT-proBNP) podem, também, prever a redução da FEVE, sendo bons indicadores precoces de toxicidade cardiovascular.

O Capítulo II deste trabalho apresenta uma revisão sistemática sobre a aplicabilidade clínica dos biomarcadores no diagnóstico precoce da cardiotoxicidade, não sendo, portanto, necessária a discussão ampla neste tópico.

2.5 Prevenção farmacológica

Os efeitos cardiotóxicos induzidos pelas terapias antineoplásicas, especialmente com antraciclinas, podem levar a descontinuidade precoce do tratamento e, também, a insuficiência cardíaca avançada em sobreviventes do câncer. O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da toxicidade cardiovascular permite que estratégias terapêuticas sejam elaboradas para prevenir e/ou tratar tal condição.

Medidas de prevenção primária contra o desenvolvimento da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas incluem: especial atenção à dose (doses cumulativas representam elevado potencial cardiotóxico); tipo de administração; tipo de fármaco dentro da classe (maior cardiotoxicidade da doxorrubicina em comparação à epirrubicina) e substituição das formulações convencionais pelo tipo lipossomal. Além disso, para os demais fármacos com potencial de induzir cardiotoxicidade ou para o qual haja suspeita, a avaliação dos fatores de risco deve ser considerada (Salvatorelli et al. 2015; Wouters et al., 2005).

Uma abordagem adicional de prevenção à toxicidade cardiovascular é representada pelo uso de fármacos com atividade cardioprotetora, os quais vêm sendo amplamente avaliados quanto a sua capacidade de recuperar o tecido cardíaco dos danos sofridos e prolongar a vida dos pacientes.

Diferentes classes farmacológicas têm sido avaliadas quanto ao benefício cardioprotetor em inúmeros estudos, que incluem desde modelo animal à ensaios randomizados. Os resultados obtidos, consequentemente, são diversos e, algumas vezes, contraditórios, dessa forma, optou-se por restringir o foco deste tópico somente nas principais classes farmacológicas e nos possíveis mecanismos e não nos diferentes estudos realizados.

Vaduganathan et al. (2019) avaliaram o efeito cardioprotetor das terapias neuro-hormonais, em pacientes em tratamento oncológico (recebendo quimioterapia). O estudo consistiu de uma metanálise com 17 ensaios clínicos randomizados, nos quais o uso de betabloqueadores, antagonistas do receptor mineralocorticoide ou inibidores da enzima conversora de angiotensina / bloqueadores do receptor da angiotensina foram comparados ao placebo, ao longo de quatro semanas. Os autores observaram que o uso de fármacos com atividade cardioprotetora foi associado à alterações na FEVE. Pacientes que receberam a terapia cardioprotetora apresentaram ligeiro mas, significativo benefício, representado por menor chance de declínio na FEVE (3,96%).

Dexrazoxane, molécula que pertence à classe bis-2,6-dioxopiperazinas, é o único fármaco aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) como agente protetor da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas (Bansal et al., 2019). O mecanismo cardioprotetor do dexrazoxane ainda não está totalmente elucidado, entretanto, destacam-se: sua atividade como quelante de ferro (Hasinoff et al., 1995); alteração conformacional da topoisomerase II β impedindo a ligação da antraciclina ao complexo (Lyu et al., 2007) e ativação do fator indutor de hipóxia (Spagnuolo et al., 2011).

A atividade cardioprotetora do dexrazoxane foi avaliada em uma metanálise, que incluiu nove estudos realizados com pacientes em tratamento de tumor de mama, recebendo antraciclinas em associação ou não ao trastuzumabe (Macedo et al., 2019). A análise dos resultados indicou que o uso do dexrazoxane diminuiu o risco de eventos cardíacos e insuficiência cardíaca. Entretanto, os autores mencionam a baixa qualidade das evidências e recomendam estudos especialmente delineados para avaliações mais robustas.

Os betabloqueadores são os fármacos principais no tratamento da IC, pois promovem a regulação neuro-hormonal na presença de disfunção cardíaca, levando ao

remodelamento positivo do ventrículo esquerdo, o que reduz a mortalidade na IC. Nesta classe, destaca-se o carvedilol, um betabloqueador não seletivo, que age na função mitocondrial das células cardíacas e possui propriedades antioxidantes (Bansal et al., 2019). O efeito protetor do carvedilol foi avaliado em um ensaio randomizado (CECCY Trial), com 200 pacientes, em tratamento de neoplasia mamária (Avila, et al., 2018). Observou-se que a concentração de troponina I foi, significativamente, superior no grupo controle, ao longo do tempo, quando comparada ao grupo que recebeu carvedilol. Menor incidência de disfunção diastólica também foi observada no grupo tratado com o betabloqueador. Entretanto, não ocorreram diferenças entre os grupos para as mensurações da FEVE e de BNP.

Os Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os antagonistas do receptor da angiotensina têm demonstrado exercer atividade cardioprotetora por limitar o remodelamento cardíaco, atuar como antioxidantes e diminuir a apoptose, em modelos animais (Toko et al., 2002) além de retardar a progressão da disfunção ventricular esquerda e prevenir a IC em pacientes assintomáticos de alto risco (Hunt et al., 2009). O ensaio randomizado OVERCOME avaliou a associação de IECA (enalapril) e betabloqueador (carvedilol) como cardioprotetores em 90 pacientes em tratamento quimioterápico (Bosch et al., 2013). Observou-se, após seis meses, que os pacientes em terapia cardioprotetora apresentaram menor declínio da FEVE (0,17%) em relação ao grupo de pacientes controle (redução de 3,11%).

O efeito preventivo do candesartan, inibidor do receptor de angiotensina II, foi avaliado em um ensaio randomizado que incluiu 206 pacientes, em tratamento de neoplasia mamária, com antraciclina seguida por trastuzumabe (Boekhout, et al. (2016). Após 78 semanas de uso do candesartan, não foram observadas diferenças significativas na redução

da FEVE e nas concentrações de NT-proBNP e troponina T ultrasensível, entre os grupos candesartan e placebo.

A atividade cardioprotetora comparativa do lisinopril e do carvedilol foi avaliada em um estudo com 468 pacientes em tratamento de neoplasia mamária, com trastuzumabe em associação ou não à antraciclina, ao longo de DOIs anos de follow-up (Guglin et al., 2018). Não foram observadas diferenças significativas na redução da FEVE, entre os tratamentos avaliados. Declínio >10% da FEVE foi observado em 30% dos pacientes que receberam lisinopril, em 29% do grupo medicado com carvedilol e em 32% do grupo placebo.

As estatinas, inibidores da enzima HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase), além de importantes agentes hipolipemiantes, têm demonstrado efeitos benéficos que afetam a ativação neuro-hormonal e o remodelamento cardíaco, além de atividades anti-inflamatória e antioxidante (Ramasubbu et al., 2008). Em um estudo comparativo, pacientes em tratamento antineoplásico a base de antraciclina, receberam estatina, como terapia cardioprotetora, por seis meses. Ao final do período, observou-se que a FEVE dos pacientes que fizeram uso de estatina apresentou menor declínio em relação ao grupo sem cardioproteção (Chotenimitkhun et al., 2015).

A atividade antioxidante da N-acetilcisteína, coenzima Q, L-carnitina, feniletilamina e a associação das vitaminas E e C e o aminoácido N-acetilcisteína foi avaliada em diferentes estudos. Entretanto, embora os antioxidantes tenham a capacidade de neutralizar radicais livres, não foram observados efeitos cardioprotetores após o seu uso (van Dalen et al., 2011).

3. REFERÊNCIAS

Abduch MCD, Alencar AM, Mathias Jr W, Vieira MLC (2014) Estudo da Mecânica Cardíaca pelo Speckle Tracking. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. DOI: 10.5935/abc.20140041.

Ahmad FB, Anderson RN (2021) The Leading Causes of Death in the US for 2020. **Journal of the American Medical Association** 325(18):1829–1830. DOI:10.1001/jama.2021.5469.

Albanell J, Bellmunt J, Molina R, et al. (1996) Node-negative breast cancers with p53(-)/HER2-neu(-) status may identify women with very good prognosis. **Anticancer Research** 16:1027-32.

Amanso, AM (2009) **Inibição do proteassoma aumenta o estresse oxidativo e bloqueia a resposta da NADPH oxidase a estímulos em células musculares lisas vasculares**. 147 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Cardiologia.

Ananthan K, Lyon AR (2020) The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. **Journal of Cardiovascular Translational Research** 13:431–450.

Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. (2018) Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. **Journal of the American College of Cardiology** 20:2281-2290. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.

Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. (2020) Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. **Journal of American College of Cardiology** 11;75(5):467-478. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.

Baguley, BC. (2001) A Brief History of Cancer Chemotherapy. IN: **Anticancer Drug Development**. Baguley, BC., KERR, D. Cambridge: Academic Press, 1st Edition, 2001, 397p.

Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal S, Steiner R, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE (2019) Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. **Cardiooncology** 5:18. DOI: 10.1186/s40959-019-0054-5.

Bayer V, Amaya B, Baniewicz D, Callahan C, Marsh L, McCoy AS (2017) Cancer Immunotherapy An evidence-based overview and implications for practice. **Clinical Journal of Oncology Nursing** 21:13-21. DOI: 10.1188/17.CJON.S2.13-21.

Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L et al. (2016) Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. **Circulation: Heart Failure** 9:e002661.

Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH (2016) Anticipating the “Silver Tsunami”: prevalence trajectories and comorbidity burden among older cancer survivors in the United States. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention** 25:1029–36.

Boekel NB, Jacobse JN, Schaapveld M, et al. (2018) Cardiovascular disease incidence after internal mammary chain irradiation and anthracycline-based chemotherapy for breast cancer. **British Journal of Cancer** 119:408–418; <https://DOI.org/10.1038/s41416-018-0159-x>

Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. (2016) Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Medical Association – JAMA Oncology** 8:1030-7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1726. PMID: 27348762.

Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. (2013) Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies). **Journal of the American College of Cardiology** 61:2355-2362.

Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT (1991) Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. **Journal of Clinical Oncology** 9:1215–1223.

Brown SA. (2020) Preventive Cardio-Oncology: The Time Has Come. **Frontiers in Cardiovascular Medicine** 10;6:187. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00187.

Burnet FM (1957) Cancer a biological approach. **British Medical Journal** 1:841–7.

Celutkienė J, Pudil R, López-Fernández L, et al. (2020) Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). **European Journal of Heart Failure** 22, 1504–1524. DOI:10.1002/ejhf.1957.

Chabner BA, Longo DN. (2^a Ed.) (2015) Manual de Oncologia de Harrison. Porto Alegre: AMGH, 874p.

Chibber S et al. (2011) In vitro pro-oxidant action of Methotrexate in presence of white light. **Journal Photochemistry & Photobiology biology** 2:387-93.
DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2011.04.005.

Chotenimitkhun R, D'Agostino R Jr, Lawrence JA, Hamilton CA, Jordan JH, Vasu S, Lash TL, Yeboah J, Herrington DM, Hundley WG (2015) Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. **Canadian Journal of Cardiology** 31:302-307. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.11.020.

Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. (2011) Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. **Journal of Clinical Oncology** 29(6):632-8.

Clarke S, Sharma R (2006) Angiogenesis inhibitors in cancer – mechanisms of action. **Australian Prescriber** 29: 9-12.

Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. (2010) Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics** 76:656–65.

De Boer RA, Aboumsallem JP, Bracun V, Leedy D, Cheng R, Patel S, Rayan D, Zaharova S, Rymer J, Kwan JM, Levenson J, Ronco C, Thavendiranathan P, Brown AS (2021) A new classification of cardio-oncology syndromes. **Cardio-Oncology** 7:24. DOI: <https://DOI.org/10.1186/s40959-021-00110-1>.

De Vita Jr VT, Chu E (2008) A history of cancer chemotherapy. **Cancer Research** 68(21):8643-53.

Dhillon S. (2014) Trastuzumab emtansine: a review of its use in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab-based therapy. **Drugs** 74(6):675-86. DOI: 10.1007/s40265-014-0201-0.

Ewer MS, Lippman SM (2005) Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. **Journal of Clinical Oncology** 23:2900-2.

Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ (2005) Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. **Journal of Clinical Oncology** 23:7820–7826.

Farmakis D, Keramida K, Filippatos G (2018) How to build a cardio-oncology service? **European Journal of Heart Failure** 20:1732–1734. DOI:10.1002/ejhf.1336.

Grinberg, MSA (2018) **Efeito do carvedilol na prevenção da cardiotoxicidade por Antraciclinas: estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado (CECCY Trial)**. 130 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Cardiologia.

Guglin ME (2018) Lisinopril or Carvedilol for Prevention of Trastuzumab Induced Cardiotoxicity - Lisinopril or Carvedilol for Cardiotoxicity [Internet] Abstract presented at: American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2018); 2018 3 11 [cited 2018 Oct 29]; Orlando, Florida Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/10/15/11/lisinopril-or-carvedilol-for-cardiotoxicity>.

Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, et al. (2020) Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia - 2020. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia** 115(5):1006-1043.

Hanahan D, Weinberg, RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell** 144:646-674. DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013.

Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE (2012) Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. **Future Cardiology** 8(4). DOI:10.2217/fca.12.44

Hasinoff BB, Kuschak TI, Yalowich JC, Creighton AM (1995) A QSAR study comparing the cytotoxicity and DNA topoisomerase II inhibitory effects of bisdioxopiperazine analogs of ICRF-187 (dexrazoxane). **Biochemical Pharmacology** 50: 953–8

Hooning MJ, Botma A, Berthe MP, et al. (2007) Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 10-Year Survivors of Breast Cancer. **Journal National Cancer Institute** 99: 365 – 375.

Hu JR, Florido R, Lipson EL, et al. (2019) Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. **Cardiovascular Research** 115:854-868.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. (2009) 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology** 53:1343–1382.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019, 120p.

Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

Acesso em 10 de abril de 2021.

Jaworski C., Mariani JA., Wheeler G., Kayne DM (2013) Cardiac complications of thoracic irradiation. **Journal of the American College of Cardiology** 61:2319–2328.

Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB (2019) HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. **Breast Cancer Research Treatment** 177(2):237-50.

Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. (2016) Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. **New England Journal of Medicine** 375:1749–1755.

Karim H, Ghalali A, Lafolie P, Vitols S, Fotoohi AK. (2013) Differential role of thiopurine methyltransferase in the cytotoxic effects of 6-mercaptopurine and 6-thioguanine on human leukemia cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 437:280-286.

Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. (2006) Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. **Nature Medicine** 12:908–16.

Kostakou PM, Kouris NT, Kostopoulos VS, Damaskos DS, Olympios CD (2019) Cardio-oncology: a new and developing sector of research and therapy in the field of cardiology. **Heart Failure Reviews** 24:91–100.

Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos M, Paraskevaidis I (2018) Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity. **European Cardiology Review** 13(1):64–69.

Lopes-Conceição L, Dias-Neto M, Fontes-Sousa AP, et al. (2011) Sistema neuregulina 1/ERBB Importância no controle da função cardíaca. **Acta Medica Portuguesa**. 24(S4): 1009-1020.

López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, et al. (2020) Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. **European Heart Journal**. 41(18):1720-1729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006.

Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. (2020). Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. **European Journal of Heart Failure** 22(11):1945-1960. DOI: 10.1002/ejhf.1920.

Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al (2007) Topoisomerase II β mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. **Cancer Research** 67:8839-46.

Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, Costa RB, Landoni G, Rodrigues AN, Ribeiro ALP (2019) Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. **Journal of the American College of Cardiology - JACC Cardioncology** 1:68-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.003>

McGowan JV, Chung R, Maulik A. et al. (2017) Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. **Cardiovascular Drugs Therapy** 31:63–75.

Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. (2018) Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect. **Circulation** 137:e30–e66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556.

Meijers WC, de Boer RA (2019) Common risk factors for heart failure and cancer. **Cardiovascular Research** 115:844–853.

Méndez-Toro A, Brochero CD, Acosta-Gutiérrez E (2020) Carfilzomib induced cardiotoxicity in a multiple myeloma patient. **Cardio-Oncology** 6:17 <https://DOI.org/10.1186/s40959-020-00074-8>

Mitry MA, Edwards JG (2016) Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms. **International Journal of Cardiology. Heart & Vasculture** 10, 17–24. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.11.004.

Nalepa G, Rolfe M, Harper JW (2006) Drug discovery in the ubiquitin-proteasome system. **Nature Reviews Drug Discovery**. 5(7):596-613. DOI: 10.1038/nrd2056.

Nebigil CG, Désaubry L (2018) Updates in Anthracycline-Mediated Cardiotoxicity. **Frontiers in Pharmacology** 9:1262.

Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. (2013) Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. **Journal of American Society of Echocardiography** 5;26(5):493–8.

Nelson, B.H (2008) The impact of T-cell immunity on ovarian cancer outcomes. **Immunological. Reviews** 222, 101–116.

Normanno N, De Luca A, Bianco C, et al. (2006) Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. **Gene** 366:2-16.

Paavonen K, Horelli-Kuitunen N, Chilov, et al. (1996) Novel human vascular endothelial growth factor genes VEGF-B and VEGF-C localized to chromosomes 11q13 and 4q34, respectively. **Circulation** 93:1079-1082.

Ping Z, Peng Y, Lang H, et al. (2020) Oxidative Stress in Radiation-Induced Cardiotoxicity. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity** 1;2020:3579143. DOI: 10.1155/2020/3579143.

Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. (2014) Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal of Cardiovascular Imaging** 10;15(10):1063–93.

Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL (2008) Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology** 29:415-26. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.009. PMID: 18222351.

Rang HP, Dale MM, et al. **Rang & Dale: Farmacologia**. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, 804p.

Rasmussen-Torvik LJ, Shay CM, Abramson JG, Friedrich CA, Nettleton JA, Prizment AE, Folsom AR (2013) Ideal cardiovascular health is inversely associated with incident cancer: the Atherosclerosis Risk in Communities study. **Circulation** 127:1270–1275.

Rayson D, Richel D, Chia S, Jackisch C, van der Vegt S, Suter T. (2008) Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. **Annals of Oncology** 19(9):153 0-9. DOI: 10.1093/annonc/mdn292.

Ryan TD, Border WL, Smith CB (2019) The landscape of cardiovascular care in pediatric cancer patients and survivors: a survey by the ACC Pediatric Cardio-Oncology Work Group. **Cardio-Oncology** 5:16 <https://DOI.org/10.1186/s40959-019-0051-8>.

Salvatorelli E, Menna P, Cantalupo E, et al. (2015) The concomitant management of cancer therapy and cardiac therapy. **Biochimica et Biophysica Acta** 1848:2727-37. DOI: 10.1016/j.bbamem.2015.01.003.

Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. (2018) 5- fluorouracil and cardiotoxicity: a review. **Therapeutic Advances in Medical Oncology** 10:1758835918780140.

Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. (2002) Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. **Journal of Clinical Oncology** 20:1215–1221.

Seitz M (1999) Molecular and cellular effects of methotrexate. **Current Opinion in Rheumatology** 11:226-32.

Slamon DJ, Leyland-JB, Shak S, et al (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic cancer that overexpresses HER2. **New England Journal of Medicine** 344(11): 783-92.

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2-2/neu oncogene. **Science** 235:177-82.

Slezak J, Kura B, Babal P, et al. (2017) Potential markers and metabolic processes involved in the mechanism of radiation-induced heart injury. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology** 95:1190–1203, 2017.

Silva CMPDC, Pinto GH, Santos MHH (2017) Quimioterapia e cardiotoxicidade. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** 27(4):266-273.

Spagnuolo RD, Recalcati S, Tacchini L, Cairo G (2011) Role of hypoxia-inducible factors in the dexrazoxane-mediated protection of cardiomyocytes from doxorubicin-induced toxicity. **British Journal of Pharmacology** 163:299-312. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01208.x. Retraction in: **British Journal of Pharmacology** 177(13):3123.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians** 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

Suter TM, Ewer MS. (2013) Cancer drugs and the heart: importance and management. **European Heart Journal** 34(15):1102-11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.

Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. (2004) Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. **Breast** 13(3):173-83. DOI: 10.1016/j.breast.2003.09.002.

Toko H, Oka T, Zou Y, et al. (2002) Angiotensin II type 1 a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy. **Hypertension Research** 25:597-603.

Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha V, Chandra A, Haykowsky M, Ky B, Moslehi J, Nohria A, Butler J, Pandey A (2019) Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. **Journals of the American College of Cardiology CardioOncology** 1:54-65.

DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.006.

van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC (2011) Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. **Cochrane Database Systematic Review** 15:CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.

Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, et al. (2018) Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. **Frontiers in Physiology** 7;9:167. DOI: 10.3389/fphys.2018.00167.

Veronese, P. **Avaliação clínica e prospectiva do efeito da quimioterapia ACT no intervalo QTc em pacientes com neoplasia de mama.** Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Programa de Cardiologia). 2017, 70p.

Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. (1979) Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. **Annals of Internal Medicine** 91(5):710-7. DOI: 10.7326/0003-4819-91-5-710.

Waliany S, Sainani KL, Park LS, Zhang CA, Srinivas S, Witteles RM (2019) Increase in Blood Pressure Associated With Tyrosine Kinase Inhibitors Targeting Vascular Endothelial Growth Factor. **Journals of the American College of Cardiology: CardioOncology** 1(1):24-36.

World Health Organization (2021). Cardiovascular diseases (CVDs).

Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Acesso em 26 de julho de 2021.

Witteles R (2018) Type I and Type II cardiomyopathy classifications are complete nonsense:

Disponível em: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/04/08/41/type-i-and-type-ii-cardiomyopathy-classifications-are-complete-nonsense>

Acesso em 21 de abril de 2021.

Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE (2005) Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. **British Journal of Haematology** 131:561-578. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05759.x.

Yuan C, Parekh H, Allegra C, George TJ, Starr JS (2019) 5-FU induced cardiotoxicity: case series and review of the literature. **Cardio-Oncology** 5:13 <https://DOI.org/10.1186/s40959-019-0048-3>.

Zafar A, Drobni ZD, Mosarla R, et al. (2021) The incidence, risk factors and outcomes with 5-fluorouracil-associated coronary vasospasm. **Journal of American College Cardiology CardioOnc** 3:101–9.

Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. (2016) 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. **European Heart Journal** 37:2768–2801.

Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. (2017) 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). **European Journal of Heart Failure** 19, 9-42.

Zhang L, Reynolds KL, Lyon A, et al. (2021) The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity. **Journals of the American College of Cardiology: Cardioncology** 35:4 7.

**Capítulo II – Biomarcadores cardíacos na detecção precoce de cardiotoxicidade induzida
pela terapia anticâncer: Revisão sistemática da literatura**

Biomarcadores cardíacos na detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pela terapia anticâncer: Revisão sistemática da literatura

RESUMO – Os avanços na terapia oncológica resultaram em melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida dos pacientes. Todavia, eventos adversos de toxicidade cardiovascular, decorrentes desta terapêutica, aumentam a morbidade e mortalidade dos pacientes. A cardiotoxicidade apresenta-se sob diferentes manifestações clínicas, frequência e gravidade, especialmente, quando associada à fatores de risco. O diagnóstico precoce de alterações cardiovasculares, sobretudo, relacionadas a disfunção ventricular, permite identificar a cardiotoxicidade em uma fase subclínica, com maior chance de recuperação funcional. O diagnóstico de disfunção miocárdica baseia-se nos métodos de imagem (ecocardiografia), entretanto, a avaliação de biomarcadores relacionados à injúria miocárdica (troponinas T e I; peptídeo natriurético tipo B – BNP, NT-proBNP) tem sido recomendada pelas diretrizes recentes. **Objetivo:** nesse contexto, propôs-se uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar o valor preditivo positivo das concentrações dos biomarcadores troponina e BNP/NT-proBNP na cardiotoxicidade induzida pelas terapias anticâncer, em pacientes adultos. **Metodologia:** a pesquisa foi estruturada de acordo com os conceitos dos componentes do acrônimo PICO, de acordo com a pergunta: “Os biomarcadores cardíacos podem ser considerados bons indicadores no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade?”. As buscas foram realizadas utilizando descritores específicos nas bases de dados: *Cochrane*, *PubMed* e *Scopus*, considerando-se o período de janeiro de 2016 a abril de 2021. Após as diversas etapas do processo de análise, foram selecionadas 29 publicações, incluindo estudos observacionais (n= 23) e ensaios clínicos randomizados (n= 6). Dos 29 artigos que integram a pesquisa foram extraídas as seguintes informações: 1)

bibliográficas: autores, ano de publicação, país de origem, tipo de estudo; 2) características demográficas dos participantes: número, gênero, idade; 3) neoplasias e intervenção terapêutica; 4) biomarcador avaliado, mensurações da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e/ou do *strain* longitudinal (quando possível), follow-up e desfecho. Adicionalmente, foi avaliada a presença de fatores de risco. **Resultados:** as 29 publicações selecionadas originam-se de 16 países, sendo oito destas provenientes dos Estados Unidos. A população total avaliada para a extração das informações foi de 4805 participantes, com predomínio do sexo feminino (80,1%) e média de idade de aproximadamente 56 anos. Diferentes neoplasias foram identificadas, entretanto, destacam-se os tumores de mama e as neoplasias hematológicas, consequentemente, antraciclinas e trastuzumabe foram as terapias mais relatadas. Os fatores de risco mais prevalentes foram: hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, hiperlipidemia e diabetes mellitus. Cinco estudos avaliaram somente as concentrações de troponina (T ou I); em sete publicações foram analisadas as concentrações de BNP ou o fragmento N-terminal NT-proBNP e, nos demais estudos, os dois biomarcadores foram analisados em conjunto. A análise dos resultados extraídos de 25 das 29 publicações reforça o uso clínico dos biomarcadores de injúria miocárdica (troponina e peptídeo natriurético tipo-B) como preditores e diagnóstico de toxicidade induzida por terapias anticâncer. Os biomarcadores desempenham papel importante, especialmente, no diagnóstico da cardiotoxicidade subclínica, momento em que ainda não ocorreu declínio na fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Palavras-chave: cardiotoxicidade, biomarcadores cardíacos, troponina, BNP, NT-proBNP

Cardiac biomarkers in the early detection of cardiotoxicity induced by anticancer therapy:

Systematic review of the literature

ABSTRACT – Advances in cancer therapy have contributed to a better quality of life and increased patient survival. However, adverse events of cardiovascular toxicity resulted from oncological treatments have increased patient morbidity and mortality. Cardiotoxicity can show up in many clinical manifestations, frequencies, and severity, especially in combination with risk factors. Early diagnosis of cardiovascular alterations, mainly the ones related to ventricular dysfunction, identifies the subclinical phase of cardiotoxicity with more functional recovery chances. Basically, the myocardial dysfunction diagnostic is performed by imaging methods (echocardiography). However, the assessment of biomarkers related to myocardial injury (troponins T and I; type B natriuretic peptide - BNP, NT-proBNP) has been recommended by current guidelines. **Objective:** In this context, a systematic review was proposed to assess the clinical use of biomarkers troponin and BNP/NT-proBNP in predicting cardiotoxicity induced in adult patients by anticancer therapies. **Methods:** the searching strategy was built after the concepts of PICO acronym compounds regarding the question: “Could cardiac biomarkers predict cardiotoxicity in early phase?” Searches were conducted referring to specific descriptors in the databases: Cochrane, PubMed, and Scopus considering the period from January 2016 to April 2021. After several steps of the analysis process, 29 publications were selected, including observational studies (n = 23) and randomized clinical trials (n = 6). From 29 publications that are part of the research, it was extracting the following information: 1) about the article: year, country of origin, and type of study; 2) participants demographic characteristics: number, gender, and age; 3) type of cancer and therapeutic intervention; 4) type and level of biomarker, measurements of left

ventricular ejection fraction and global longitudinal strain (when possible), follow-up and outcome. Additionally, it was evaluated the presence of risk factors. **Results:** The twenty-nine selected publications originated from sixteen countries, of which eight of them are from the United States. It was analyzed 4,805 participants, most females (80.1%) in the average age of 56 years approximately. It was identified different types of cancer; however, breast and hematological malignancies stand out. Consequently, anthracyclines and trastuzumab were the most reported therapies. The most prevalent risk factors were hypertension, smoking, hyperlipidemia, and diabetes mellitus. It was analyzed five studies with troponin concentrations (T or I), in seven were measured BNP or N-Terminal Prohormone of type B Natriuretic Peptide and both biomarkers were measured in the remaining seventeen studies. Analysis of the results extracted from 25 of 29 publications reinforces the clinical use of biomarkers of myocardial injury (troponin and B-type natriuretic peptide) as predictors and diagnostics of toxicity induced by anticancer therapies. Biomarkers play an important role, especially in diagnosing subclinical cardiotoxicity, when there has not yet been a decline in left ventricular ejection fraction.

Keywords: cardiotoxicity, cardiac biomarkers, troponin, BNP, NT-proBNP

1. INTRODUÇÃO

Os recentes avanços na terapia de tumores sólidos e hematológicos advindos do desenvolvimento de novos fármacos, terapias-alvo direcionadas, entre outros, contribuem para a qualidade e aumento da sobrevida dos pacientes. Todavia, as diferentes modalidades terapêuticas do câncer estão associadas, em maior ou menor grau, à toxicidade cardiovascular, especialmente na presença de fatores de risco (Armstrong et al., 2013). A Sociedade Européia de Cardiologia (European Society of Cardiology - ESC) define a toxicidade cardiovascular como “qualquer lesão cardíaca, funcional ou estrutural, relacionada ao tratamento oncológico, considerando quimioterapia, radioterapia e o próprio câncer” (Zamorano et al., 2016).

Extremos de idade, gênero, doença cardiovascular pré-existente, histórico familiar de doença cardiovascular, comorbidades (diabetes e obesidade), fatores relacionados ao estilo de vida, como: sedentarismo, tabagismo, etilismo; tratamento antineoplásico prévio, especialmente quimioterapia com antraciclinas, terapia-alvo com tratuzumabe, associação de modalidades terapêuticas (quimioterapia e radioterapia, por exemplo) são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade (Zamorano et al., 2017).

Reconhecer os principais fatores associados às diferentes populações pode ser uma estratégia complementar para a elaboração do esquema terapêutico do paciente. O desenvolvimento de uma escala de estratificação de risco permite identificar indivíduos assintomáticos com maior predisposição e, também, possibilita que indivíduos com múltiplos fatores possam ser classificados de forma diferenciada (Précoma et al., 2019). Indivíduos de alto risco podem ser submetidos a avaliações de maior acurácia que permitam o diagnóstico precoce desta toxicidade (Ezaz et al., 2014).

As manifestações clínicas da cardiotoxicidade são variáveis, sendo diretamente relacionadas ao mecanismo de ação do quimioterápico. Os efeitos adversos no sistema cardiovascular podem ser resultantes do comprometimento direto da função miocárdica ou alteração da hemodinâmica vascular. Danos ou perdas de cardiomiócitos decorrentes da ação dos quimioterápicos podem levar à deterioração substancial da função do ventrículo esquerdo, ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca – IC ou a ambos (Lipshultz et al., 2013). O potencial cardiotóxico das antraciclinas, fármaco usualmente utilizado no tratamento de diferentes neoplasias, inclui de cardiomiopatias dose-dependentes a insuficiência cardíaca. Segundo Zhao et al. (2020) mais da metade dos pacientes tratados com antraciclinas apresenta disfunção cardíaca e estima-se que de 5% a 65% desenvolvam IC, dependente da dose. A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa, que resulta de qualquer comprometimento estrutural ou funcional, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente às custas de elevadas pressões de enchimento (Yancy et al., 2013; Rohde et al., 2018). Este processo progressivo pode ser assintomático, no início, com o desenvolvimento de sinais e sintomas específicos em estágios mais avançados.

Steinherz et al. (1992) recomendavam o monitoramento ecocardiográfico, ECG, angiografia e biópsia endomiocárdica, da população pediátrica, durante e após o tratamento com antraciclinas. Embora, a cardiotoxicidade associada ao tratamento oncológico seja conhecida há décadas, o conceito de evento adverso cardiotóxico foi ampliado e assumiu maior importância a partir de um *workshop* promovido por pesquisadores do National Cancer Institute (NCI) e do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) em 2013, no qual foram discutidos diferentes aspectos, incluindo pesquisas sobre o potencial clínico dos biomarcadores no diagnóstico da cardiotoxicidade subclínica (Shelburne et al., 2014).

Com o advento da Cardio-Oncologia, como uma subespecialidade recente e, em desenvolvimento, as diretrizes de prevenção e monitoramento da toxicidade induzida pelas terapias anticâncer estão em constante aprimoramento. Em 2017, a European Society of Cardiology – ESC publicou um documento (2016 ESC Position Paper) analisando as diferentes etapas envolvidas no monitoramento cardiovascular e nas decisões antes, durante e após o tratamento antineoplásico potencialmente cardiotoxico. As estratégias de *screening* e diagnóstico citadas, neste documento, incluem os métodos de imagem cardíaca (ecocardiografia, ressonância magnética) e a avaliação de biomarcadores específicos de injúria cardíaca: troponina I, troponina I ultrasensível, peptídeo natriurético tipo-B e a fração NT-proBNP (Zamorano et al., 2017). Dois aspectos importantes relacionados aos biomarcadores são mencionados pelos autores: 1) o aumento da concentração dos biomarcadores em pacientes que receberam antraciclinas, como auxiliar na identificação de indivíduos que podem se beneficiar com o uso de cardioprotetores; 2) o papel do BNP ou NT-proBNP no monitoramento de pacientes de alto risco ainda não estava bem definido.

A American Society of Clinical Oncology – ASCO publicou, também em 2017, um guideline de recomendações para prevenção e monitoramento da disfunção cardíaca em pacientes adultos, para os quais as terapias oncológicas, com potencial cardiotoxico, são consideradas. A diretriz teve como foco a disfunção cardíaca sistólica, assintomática ou sintomática, normalmente detectada como baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo – FEVE. Como medidas de prevenção e monitoramento da disfunção cardíaca, durante e após o tratamento oncológico, estão incluídos os exames de imagem (ecocardiografia) e as dosagens séricas dos biomarcadores, troponina e peptídeo natriurético tipo-B (Armenian et al., 2017).

O mais recente documento considerando a aplicabilidade dos biomarcadores cardíacos como ferramentas na predição e diagnóstico de cardiotoxicidade foi publicado em 2020 pela ESC (Pudil et al., 2020). Neste documento, a mensuração dos biomarcadores é considerada viável e promissora em diferentes etapas do tratamento oncológico, incluindo, a estratificação de risco para doenças cardiovasculares, diagnóstico precoce de cardiotoxicidade antes e após o tratamento, a identificação de pacientes que podem se beneficiar do uso de cardioprotetores durante a terapia anticâncer e a indicação daqueles que necessitam de um follow-up mais longo e específico.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Diagnóstico precoce de cardiotoxicidade

O diagnóstico precoce de cardiotoxicidade é realizado basicamente por meio de métodos de imagem cardiovascular. Tais métodos têm evoluído de maneira significativa nos últimos anos, constituindo-se como ferramentas indispensáveis na prática clínica. A ecocardiografia é o principal método de imagem utilizado para avaliação funcional sistólica do ventrículo esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca (Sengelov et al., 2015). Por se tratar de um método que fornece importantes informações estruturais e funcionais, a ecocardiografia é fundamental para a estratificação de risco e diagnóstico de doença cardiovascular, como cardiomiopatia e miocardite em pacientes que receberam antraciclinas, inibidores de tirosina quinase, inibidores de checkpoint e pericardite ou valvopatias após radioterapia (Feroze et al., 2020).

O parâmetro ecocardiográfico usualmente mais associado à cardiotoxicidade é a mensuração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), uma vez que, em muitos guidelines a cardiotoxicidade é definida como uma redução da FEVE (Celutkiene et al., 2020). Todavia, sabe-se que o uso da FEVE apresenta algumas limitações importantes, como por exemplo: a mensuração é sujeita a variabilidade relacionada a técnica e, frequentemente, a redução da FEVE é um fenômeno tardio (Thavendiranathan et al., 2014). Dessa forma, a obtenção de um valor normal da FEVE não exclui disfunção miocárdica significativa (Celutkiene et al., 2020).

Recentemente, a tecnologia *Speckle-Tracking* foi incorporada e vem sendo utilizada para a análise de alterações no *strain*, índice adimensional que reflete a deformação total do ventrículo durante um ciclo cardíaco como uma porcentagem de seu comprimento (Thavendiranathan et al., 2014), gerando informações sobre a mecânica miocárdica multidimensional que envolve rotação e movimentos longitudinal e circunferencial (Cho et al., 2009). Assim, o *global longitudinal strain* – GLS é utilizado para determinar a eficiência da função sistólica das fibras miocárdicas do ventrículo ao longo do eixo longitudinal. As fibras longitudinais localizadas na camada subendocárdica são muito sensíveis ao estresse da parede e podem apresentar características anormais de contração mesmo em situações de FEVE aparentemente normal, possibilitando identificar casos de disfunção ventricular esquerda subclínica, promovendo maior sensibilidade à técnica (De Vecchis et al., 2015).

2.2 Uso de biomarcadores no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade

Conceitualmente, biomarcador pode ser definido como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas biológicas a exposição ou

intervenção, incluindo intervenções terapêuticas. Os biomarcadores podem apresentar características moleculares, histológicas, fisiológicas e radiográficas, classificando-se em diferentes categorias, incluindo diagnóstico, prognóstico, risco, entre outras (FDA-NIH, 2016).

Um bom marcador de lesão miocárdica deve apresentar elevada especificidade (ausência em tecidos não cardíacos; não detectável em indivíduos não doentes), elevada sensibilidade, além de baixo custo, fácil execução e rápido resultado (Dolci e Panteghini, 2006). Especificamente na cardio-oncologia, os biomarcadores podem desempenhar função multidimensional, auxiliando em diferentes etapas do tratamento oncológico, com destaque para: identificação de pacientes de alto risco para doenças cardiovasculares previamente a terapia; diagnóstico precoce da toxicidade, antes do desenvolvimento de danos irreversíveis aos órgãos; identificando os pacientes que podem se beneficiar de tratamentos cardioprotetores; no screening de eventos adversos tardios em sobreviventes do câncer (Ananthan e Lyon, 2020).

Entre as décadas de 1950 até o final de 1980, o uso clínico de diferentes biomarcadores para injúria miocárdica foi avaliado. Entretanto, a baixa especificidade destes orientou as pesquisas em direção aos componentes do sarcômero e, em 1987, a troponina I foi reconhecida como biomarcador específico de lesão miocárdica (Cummins e Cummins, 1987).

Data do início dos anos de 1990 a elucidação sobre a síntese e secreção de um novo hormônio (fator hormonal), o peptídeo natriurético tipo-B (BNP) pelos ventrículos e, também, sua elevada correlação com a insuficiência cardíaca, especialmente, com os casos de maior gravidade (Mukoyama et al., 1991).

Caracterizando-se como dois importantes biomarcadores cardíacos, troponina e BNP/NT-proBNP são discutidos a seguir, no contexto da cardiotoxicidade.

2.2.1 Troponina

As troponinas, complexo proteico formado por três subunidades, são responsáveis pela regulação contrátil do músculo cardíaco, processo que envolve despolarização da membrana celular, estimulação de cardiomiócitos e aumento da concentração de cálcio intracelular. As unidades formadoras de tal complexo e suas funções específicas são: troponina I – inibe a atividade ATPase do complexo actomiosina, por meio da inibição da enzima actinmiosina Mg^{2+} ATPase e promove relaxamento muscular; troponina T – interage com a tropomiosina para ligar o complexo troponina ao componente miofibrilar; troponina C – liga-se ao Ca^{2+} promovendo alterações estruturais da troponina I e fosforilação da troponina T (Katrukha, 2013).

A maior fração do complexo troponina está incorporada ao sarcômero e, apenas 5% da troponina I e 8% da troponina T encontra-se livre no citoplasma, sendo esta a primeira fração liberada após injúria miocárdica. Diversos mecanismos podem promover a elevação dos níveis séricos de troponina, incluindo, necrose, apoptose, turnover natural das células, liberação fisiológica dos resíduos da degradação de troponina, entre outros. Entretanto, a necrose caracteriza-se como o mecanismo mais comum, sendo resultado de acometimento isquêmico, inflamatório, infiltrativo, tóxico ou traumático (White, 2011).

Diante do que foi exposto, espera-se que terapias antineoplásicas com potencial de causar danos aos cardiomiócitos (antraciclina, trastuzumabe, inibidores de checkpoint) ou

lesão induzida por isquemia (5-fluoracil, radiação) sejam associadas a elevação da concentração de troponina (Feroze et al., 2020).

A troponina I como preditora de risco cardiovascular, em pacientes recebendo elevadas doses de quimioterápicos, foi avaliada em um grande estudo composto por 703 pacientes. A concentração do biomarcador foi avaliada antes da quimioterapia, três dias após o início e um mês após cada ciclo. A concentração sérica de troponina manteve-se normal em 495 pacientes (70%); elevou-se após três dias em 145 pacientes e, em 63 pacientes, observou-se elevação tanto inicial quanto tardia. O follow-up de três anos evidenciou que no grupo de pacientes sem alteração da troponina I não ocorreu redução significativa da função ventricular esquerda e a incidência de eventos cardíacos foi de 1%. Em contrapartida, maior incidência de eventos cardiovasculares foi observada em pacientes cuja concentração de troponina I elevou-se após a terapia, especialmente naqueles em que o aumento persistiu por um mês após cada ciclo. Tais resultados indicam, também, que a elevação persistente de troponina I está associada a um maior grau de disfunção ventricular e à ocorrência de eventos cardiovasculares, quando comparada a elevações transitórias (Cardinale et al., 2004).

Ky et al. (2014) acompanharam 78 mulheres com tumor de mama HER2 positivo, recebendo terapia sequencial composta por doxorrubicina, taxano e trastuzumabe, por 15 meses. Neste estudo, observou-se aumento da troponina inicial, a qual foi associada a ocorrência de cardiotoxicidade (disfunção cardíaca e IC subsequente).

Atualmente, encontra-se em evidência a quantificação de alta sensibilidade para troponina – troponina ultrassensível, que permite a quantificação de concentrações muito baixas. Entretanto, ainda existe variação entre os testes disponíveis (limite de detecção, valor de referência), indicando que tais resultados devem ser analisados com parcimônia. Há

que se considerar, também, a dimensão da elevação de troponina (o quão foi superior ao valor de referência, ou seja, pequenas ou grandes elevações) e o tempo de ocorrência (alterações de curto ou longo prazo, indicando, respectivamente, quadro agudos ou crônicos) para que a lesão dos cardiomiócitos quantificada pela elevação da troponina seja uma ferramenta útil no diagnóstico (Pudil et al., 2020).

2.2.2 Peptídeo natriurético tipo-B

Os peptídeos natriuréticos são uma família composta por três fatores hormonais, estruturalmente homólogos, que exercem funções complementares na manutenção da homeostase cardiovascular (regulação do volume sanguíneo e tônus vascular). Pesquisas sobre a existência de tal família, que inclui o peptídeo natriurético atrial (ANP), peptídeo natriurético cerebral ou tipo-B (BNP) e o peptídeo natriurético tipo C (CNP), datam dos anos de 1950, sendo que a caracterização de cada representante ocorreu somente na década de 1980 (Potter et al., 2009). O ANP e o BNP são sintetizados e secretados, respectiva e predominantemente, pelos átrios e ventrículos, em resposta ao estiramento mecânico (sobrecarga de volume (estimulação neuro-hormonal) e aumento da tensão transmural) (Nishikimi et al., 2006).

O BNP é inicialmente traduzido como um pré-hormônio que sofre clivagem resultando em um pró-hormônio, que é novamente clivado, originando o peptídeo biologicamente ativo - BNP e um fragmento N-terminal inativo, o NT-proBNP (Auerbach e Miyamoto, 2016).

Em indivíduos humanos normais a concentração de BNP é muito baixa, entretanto, em resposta a estímulos estressores, como sobrecarga de volume presente na insuficiência cardíaca, o BNP é transcrito elevando sua concentração (Potter et al., 2009).

Os mecanismos fisiológicos dos peptídeos natriuréticos, BNP e NT-proBNP, descritos anteriormente, permitem que eles tenham capacidade de detectar estresse hemodinâmico, tornando-se bons preditores de cardiotoxicidade (Ananthan e Lyon, 2020).

Em um estudo prospectivo, envolvendo 100 pacientes em tratamento adjuvante de neoplasia mamária com antraciclina, taxano e trastuzumabe, foram avaliados biomarcadores com capacidade de identificar pacientes com risco elevado de desenvolver cardiotoxicidade, especialmente IC. As avaliações foram realizadas antes do tratamento, três e seis meses após o início da terapia e 12 meses após o tratamento. Observou-se elevação das concentrações de NT-proBNP durante e após o esquema terapêutico, antes que a diminuição da FEVE se tornasse evidente. Correlação significativa da concentração de NT-proBNP e mortalidade em um ano também foi evidenciada (De Iuliis et al., 2016). Em oposição a esses resultados, Fallah-Rad et al. (2011), avaliando o uso dos biomarcadores na predição de complicações cardiovasculares em 42 pacientes, em tratamento adjuvante de neoplasia mamária com trastuzumabe, observaram o desenvolvimento de cardiomiopatia em 10 destas pacientes, entretanto, ao longo dos 12 meses de follow-up, não ocorreram diferenças nas concentrações de troponina T e NT-proBNP.

Os peptídeos natriuréticos BNP e NT-proBNP são considerados biomarcadores classe IA pelos guidelines da European Society of Cardiology (ESC) e da American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) em pacientes com suspeita de IC, por serem marcadores quantitativos e precisos para estimar as pressões de enchimento e o

estresse mecânico do miocárdio (Yancy et al. 2013; Ponikowski et al. 2016; Pudil et al., 2020).

A literatura a respeito das complicações cardiovasculares induzidas pelas terapias anticâncer, das capacidades preditoras e diagnósticas dos biomarcadores em uso atualmente e das pesquisas no desenvolvimento de novos marcadores é vasta. Diante de tal cenário, torna-se necessária a avaliação detalhada dos estudos mais expressivos da área, destacando não somente os resultados obtidos, mas também, limitações que eventualmente interfiram na aplicabilidade destas informações.

3. OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática foi analisar a importância clínica do uso de biomarcadores específicos (troponinas T e I; peptídeo natriurético tipo B – BNP ou sua fração inativa, NT-proBNP) no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade induzida pelas terapias anticâncer, em pacientes adultos. Adicionalmente, foi possível elaborar os perfis demográfico e clínico dos pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade e estimar os fatores de risco associados.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Revisão Sistemática

A busca pela qualidade dos serviços de assistência à saúde e a prática da Medicina baseada em evidências contribuem para o desenvolvimento da literatura científica, especialmente, representada por estudos de revisão sistemática e metanálise.

De acordo com a definição elaborada pelo Ministério da Saúde (2012) a revisão sistemática é um método de síntese de evidências que avalia criticamente e interpreta todas as pesquisas relevantes disponíveis para uma questão particular, área do conhecimento ou fenômeno de interesse. Por se tratar de método explícito e sistemático para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências, as revisões sistemáticas são tipos de estudos produzidos por uma metodologia confiável, rigorosa e auditável. As revisões sistemáticas da literatura são consideradas estudos secundários por reunir e/ou resumir informações de outras publicações, os estudos primários. Para atingir tal propósito, é necessário seguir diversas etapas, que incluem: a elaboração da pergunta clínica, a determinação das fontes e métodos de seleção dos estudos, as estratégias de busca; a seleção de estudos com métodos semelhantes; a avaliação de possíveis vieses e, por fim, a análise e síntese dos resultados (MANCINI et al., 2014).

Devido ao valor que as revisões sistemáticas podem assumir e as decisões que podem influenciar, a metodologia utilizada deve ser rigorosa garantindo a qualidade do trabalho. Dessa forma, a presente revisão sistemática foi elaborada seguindo as recomendações propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et al., 2009; PAGE et al., 2021).

4.2 Formulação da questão de pesquisa de acordo com o acrônimo PICO

A pesquisa foi estruturada com base nos componentes do acrônimo PICO, no qual cada letra representa um componente da questão, assim definidos: P – população; I – intervenção; C – controle; O – outcome ou desfecho (Brasil, 2012). O Quadro 1, a seguir, ilustra como os conceitos da estratégia PICO foram utilizados para a elaboração da questão norteadora desta pesquisa.

Quadro 1. Estruturação da pesquisa de acordo com os componentes do acrônimo PICO:

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População	Pacientes oncológicos, adultos, recebendo terapias potencialmente cardiotoxícas
I	Intervenção	Concentração de biomarcadores cardíacos (Troponinas T e I; peptídeo natriurético tipo B – BNP ou NT-proBNP)
C	Controle	Não se aplica
O	Outcome ou desfecho	Cardiotoxicidade

Seguindo tal estratégia, a questão norteadora desta revisão foi assim definida: “Os biomarcadores cardíacos podem ser considerados bons indicadores no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade?”.

4.3 Bases de dados consultadas

A pesquisa foi realizada nas seguintes plataformas eletrônicas: Central (Cochrane *Central Register of Controlled Trials*) disponível em The Cochrane Library, PubMed (*US National Library of Medicine*) e Scopus.

Adicionalmente, foram realizadas pesquisas na internet, por meio da ferramenta Google Scholar e a busca manual de referências citadas pelos artigos previamente selecionados.

4.4 Estratégias de busca nas diferentes plataformas

A estratégia de busca nas três diferentes bases de dados consultadas contou com a elaboração de descritores específicos, termos apropriados e palavras-chave que possibilitassem maiores especificidade e sensibilidade na identificação e/ou rastreamento das publicações.

As três bases de dados consultadas possuem especificidades em relação ao uso de descritores e inserção de termos de busca, dessa forma, a estratégia foi elaborada de acordo com a plataforma, como ilustrado nos Quadros 2 a 4, a seguir.

Quadro 2. Estratégia de busca utilizada para pesquisa na plataforma Cochrane (descritores e resultados obtidos).

Ordem da Pesquisa	Detalhes da Pesquisa	Quantidade de resultados
1	"cardiotoxicity"[All Fields]	938 Trials matching "cardiotoxicity" in Title Abstract Keyword
2	"cardiotoxicity" OR "cardiotoxicidad"	944 Trials matching "cardiotoxicity" OR "cardiotoxicidad" in Title Abstract Keyword
3	"cardiotoxicity" OR "cardiotoxicidad" OR "cardiac toxicity" OR "toxicidad cardíaca"	1024 Trials matching "cardiotoxicity" OR "cardiotoxicidad" OR "cardiac toxicity" OR "toxicidad cardíaca" in Title Abstract Keyword
4	"cardiotoxicity" OR "biomarkers" OR "biomarcadores" "cardiotoxicidad"	27676 Trials matching "cardiotoxicity" OR "biomarkers" OR "biomarcadores" OR "cardiotoxicidad" in Title Abstract Keyword
5	"cardiotoxicity biomarkers" OR "biomarcadores cardiotoxicidad" OR "troponin" OR "troponina" AND "brain natriuretic peptide" OR "péptido natriurético" AND "NT- proBNP"	1844 Trials matching "cardiotoxicity biomarkers" OR "biomarcadores cardiotoxicidad" OR "troponin" OR "troponina" AND "brain natriuretic peptide" OR "péptido natriurético" AND "NT-proBNP" in Title Abstract Keyword
6	"cardiotoxicity biomarkers" OR "cardiotoxicity diagnostic" OR "troponin" AND "brain natriuretic peptide" AND "NT- proBNP"	5 Trials matching "cardiotoxicity biomarkers" OR "cardiotoxicity diagnostic" OR "troponin" AND "brain natriuretic peptide" AND "NT-proBNP" in Title Abstract Keyword
7	"cardiotoxicity" OR "cardiotoxicidad" or "cardiac biomarkers"	750 Trials matching "cardiotoxicity" OR "cardiotoxicidad" or "cardiac biomarkers" in Title Abstract Keyword

Quadro 3. Estratégia de busca utilizada para pesquisa na plataforma PubMed (descritores e resultados obtidos).

Ordem da Pesquisa	Detalhes da Pesquisa	Quantidade de resultados
1	"cardiotoxicity"[All Fields]	5.459
2	"cardiotoxicity"[All Fields] OR "cardiotoxicity"[MeSH Terms]	5.459
3	"cardiotoxicity"[All Fields] OR "cardiotoxicity"[MeSH] OR "cardiac toxicity"[All Fields] OR "cardiac toxicity"[MeSH Terms]	5.974
4	"cardiotoxicity"[All Fields] OR "cardiotoxicity"[MeSH Terms] OR "cardiac biomarkers"[All Fields] OR "cardiac biomarkers"[MeSH Terms]	6.550
5	"cardiotoxicity biomarkers"[MeSH Terms] OR "cardiotoxicity biomarkers"[All Fields] OR ("cardiotoxicity"[All Fields] AND "cardiac biomarkers"[All Fields] OR ("cardiotoxicity and cardiac biomarkers")[All Fields] OR ("cardiotoxicity"[All Fields]) OR "cardiotoxicity biomarkers"[All Fields]	5.459
6	"cardiotoxicity and diagnostic, biomarkers"[MeSH Terms] OR ("cardiotoxicity"[All Fields] AND "diagnostic"[All Fields] AND "biomarkers"[All Fields]) OR ("cardiotoxicity diagnostic and biomarkers")[All Fields] OR ("cardiotoxicity"[All Fields] AND "diagnostic"[All Fields]) OR "cardiotoxicity biomarkers"[All Fields]	507
7	"cardiotoxicity biomarkers"[MeSH Terms] OR "cardiotoxicity biomarkers"[All Fields] OR "troponin"[All Fields] AND "brain natriuretic peptide" [All Fields] AND "NT-proBNP"[All Fields]	472
8	"cardiotoxicity biomarkers"[MeSH Terms] OR "cardiotoxicity biomarkers"[All Fields] OR "cardiotoxicity diagnostic"[MeSH Terms] OR "cardiotoxicity diagnostic"[All Fields] OR "troponin"[All Fields] AND "brain natriuretic peptide" [All Fields] AND "NT-proBNP"[All Fields]	472

Quadro 4. Estratégia de busca utilizada para pesquisa na plataforma Scopus (descritores e resultados obtidos).

Ordem da Pesquisa	Detalhes da Pesquisa	Quantidade de resultados
1	"cardiotoxicity"	9.302
2	"cardiotoxicity"[All Fields] OR "cardiotoxicity"[MeSH Terms]	
3	"cardiotoxicity" OR "cardiac toxicity"	32.621
4	"cardiotoxicity" AND "cardiac biomarkers"	921
5	"cardiotoxicity" AND "cardiac biomarkers" AND "diagnostic"	427
6	"cardiotoxicity" AND "cardiac biomarkers" AND "diagnostic" AND "troponin" AND "brain natriuretic peptide" AND "NT-proBNP"	101
7	"cardiotoxicity" AND "cardiac biomarkers" AND "troponin" AND "brain natriuretic peptide" AND "NT-proBNP"	136
8	"cardiotoxicity biomarkers" AND "troponin" AND "brain natriuretic peptide" AND "NT-proBNP"	6

4.5 Critérios de elegibilidade dos estudos

Para compor a base de dados desta pesquisa foram selecionados estudos clínicos randomizados e observacionais que estavam de acordo com a questão norteadora e com a estratégia PICO, além de atender os critérios listados no Quadro 5, a seguir.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade para inclusão na pesquisa.

Variável	Critério de inclusão
Publicação	Artigos de pesquisa originais, publicados em inglês e de maior relevância científica
Período	Janeiro de 2016 a Abril de 2021
População	Pacientes oncológicos adultos (idade ≥ 18 anos)
Número de participantes/grupo em ensaios clínicos randomizados	≥ 20 participantes

4.6 Critérios de exclusão dos estudos

Foram excluídos da pesquisa artigos de revisão, estudos de metanálise, editoriais, relatos de caso e resumos apresentados em eventos como Congressos, Simpósios e afins. Estudos realizados em população pediátrica e em modelo animal também foram excluídos.

Dos estudos clínicos randomizados que avaliavam a atividade cardioprotetora de fármacos específicos, somente o grupo placebo foi incluído para compor o banco de dados desta revisão.

4.7 Seleção das publicações

A seleção dos estudos primários foi realizada nas três plataformas de pesquisa mencionadas no item 4.4. Após a leitura dos títulos e resumos e seguindo os critérios de elegibilidade e exclusão, foi elaborada uma listagem contendo 72 publicações pré-selecionadas. As referidas publicações foram novamente analisadas, sendo excluídos artigos duplicados e selecionadas as publicações consideradas de maior relevância para esta revisão. Adicionalmente, as referências dos artigos selecionados foram analisadas (busca

manual) para identificar estudos que atendessem os critérios de elegibilidade e pudessem compor a presente pesquisa. Por meio deste processo e, após a leitura na íntegra, foram selecionados 29 artigos para a revisão.

4.8 Extração dos dados

Para a extração das informações essenciais de cada publicação, foi elaborado um formulário (arquivo do software Microsoft Excel) contendo planilhas assim definidas:

- Dados bibliográficos: autor, ano de publicação, país de origem, tipo de estudo;
- Características demográficas dos participantes: número, gênero, idade;
- Quando ensaio clínico randomizado: número de grupos, número amostral/grupo, tipo de intervenção;
- Neoplasias e terapêutica oncológica;
- Endpoints primário e secundário;
- Biomarcador avaliado: tipo, momentos de avaliação;
- Parâmetros ecocardiográficos: mensurações da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e do global longitudinal strain;
- Presença de fatores de risco: tabagismo, etilismo, obesidade, doenças pré-existentes: hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, diabetes mellitus, outras;
- Follow-up e desfecho.

4.9 Avaliação do risco de viés

A avaliação crítica dos estudos que compõem uma revisão sistemática é uma etapa importante, pois trata-se de uma forma de analisar a ocorrência de um erro sistemático que pode ter ocorrido no delineamento, condução ou análise dos resultados (TUFANARU et al., 2020). Para tal avaliação, existem diversas ferramentas disponíveis, variando de acordo com o tipo de estudo e os critérios de avaliação.

Dessa forma, para a avaliação dos estudos observacionais (n=23), foi escolhida a ferramenta “AXIS - Appraisal for Cross-Sectional Studies (AXIS tool)” que contém 20 questões organizadas abrangendo todas as etapas do estudo (DOWNES et al., 2016). A ferramenta encontra-se disponível no seguinte endereço eletrônico: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/12/e011458>.

A análise de viés dos estudos randomizados (n=6) foi realizada empregando-se a ferramenta “Checklist for Randomized Controlled Trials” desenvolvida pela organização internacional de pesquisa Joanna Briggs Institute. A ferramenta aborda 13 itens das principais etapas de desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados (TUFANARU et al., 2020). Encontra-se disponível no endereço eletrônico: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.

4.10 Síntese e apresentação dos resultados

Os resultados obtidos foram sintetizados de forma descritiva e apresentados com o auxílio de Tabelas e Figuras, no item Resultados e Discussão, a seguir.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Seleção das publicações

Após a aplicação das estratégias de busca, elaboradas de acordo com a plataforma a ser consultada, descritas no item 4.4, foram obtidos os seguintes resultados: 750 registros na plataforma Cochrane; 472 no PubMed e 136 no Scopus, totalizando 1.358 registros. Inicialmente, os registros foram avaliados quanto ao título e resumo e verificada a ocorrência de duplicidade. Nesse processo, foram removidos 1286 registros e selecionados 72 artigos para a leitura completa.

A etapa seguinte avaliou as 72 publicações pré-selecionadas de acordo com os critérios de elegibilidade e exclusão descritos nos itens 4.5 e 4.6. Quarenta e oito publicações foram removidas por motivos que incluem: estudo conduzido em modelo animal; número amostral inferior ao estabelecido como critério de seleção; população pediátrica; intervenções adicionais, como o uso de cardioprotetores e a influência da atividade física, entre outros. Ao final deste processo, 24 publicações estavam selecionadas. Entretanto, cinco artigos foram incluídos pelo método manual (pesquisa nas referências dos trabalhos originais), totalizando 29 publicações.

O resumo das etapas de seleção encontra-se ilustrado na Figura 1, a seguir.

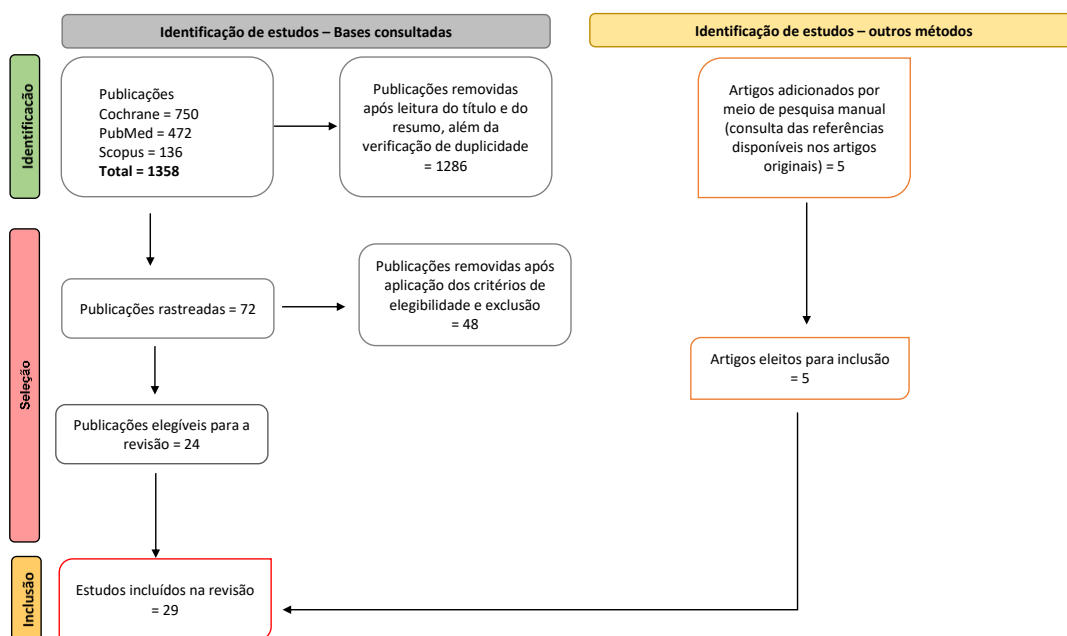


Figura 1. Fluxograma dos processos de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Adaptado da ferramenta PRISMA – *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement* (Page et al., 2021).

5.2 Dados bibliográficos

De forma didática, os estudos selecionados para compor esta revisão, foram classificados de acordo com o ano de publicação (ordem cronológica) e o biomarcador avaliado, sendo distribuídos em três categorias: estudos que avaliaram somente a concentração de troponina; estudos com determinação somente de BNP ou NT-proBNP e estudos que avaliaram as concentrações de troponina e BNP ou NT-proBNP em conjunto. As informações referentes à caracterização dos estudos, incluindo, também, país de origem e tipo de estudo, encontram-se no Quadro 6, a seguir.

Quadro 6. Caracterização dos estudos incluídos na revisão (classificados pela cronologia e tipo de biomarcador avaliado).

Número do estudo	Biomarcador	Autor	Ano de publicação	Pais de origem	Tipo de estudo
1	Troponina	Inanc et al.	2016	Turquia	Observacional prospectivo
2		Jones et al.	2017	Irlanda	Observacional prospectivo
3		Mahmood et al.	2018	EUA	Observacional retrospectivo e prospectivo
4		Alvi et al.	2019	EUA	Observacional retrospectivo
5		Tzolos et al.	2020	Escócia	Observacional prospectivo
6	BNP/NT-proBNP	Palumbo et al.	2016	Itália	Observacional prospectivo
7		Fridrik et al.	2016	Áustria	Clínico Randomizado
8		Catino et al.	2018	EUA	Observacional prospectivo
9		El-Sherbeny et al.	2019	Egito	Observacional prospectivo
10		Ferraro et al.	2019	Espanha	Observacional prospectivo
11		Lu et al.	2019	China	Observacional prospectivo
12		Blancas et al.	2020	Espanha	Observacional retrospectivo
13	Troponina e BNP/NT-proBNP	Boekhout et al.	2016	Holanda	Clínico Randomizado
14		Lenihan et al.	2016	EUA	Observacional prospectivo
15		Zardavas et al.	2016	Bélgica	Clínico Randomizado
16		Kitayama et al.	2017	Japão	Observacional prospectivo
17		Song et al.	2017	China	Observacional prospectivo
18		Ponde et al.	2018	Bélgica	Clínico Randomizado
19		Avila et al.	2018	Brasil	Clínico Randomizado
20		Poreba et al.	2018	Polônia	Observacional prospectivo
21		Demissei et al.	2019	EUA	Observacional prospectivo
22		Demissei et al.	2019	EUA	Observacional prospectivo
23		Cornell et al.	2019	EUA	Observacional prospectivo
24		Rüger et al.	2020	Alemanha	Clínico Randomizado
25		Hinrichs et al.	2020	Alemanha	Observacional retrospectivo
26		Oliveira et al.	2020	Brasil	Observacional prospectivo
27		Demissei et al.	2020	EUA	Observacional prospectivo
28		Mihalcea et al.	2020	Romênia	Observacional prospectivo
29		Stefanovic et al.	2021	Alemanha	Observacional prospectivo

As 29 publicações selecionadas originam-se de 16 diferentes países, sendo a maioria destes (11) representantes do continente europeu. Oito artigos são originários dos Estados Unidos, o que representa quase 30% das publicações incluídas e, provavelmente, está relacionado ao desenvolvimento da cardio-oncologia no país. Em seguida, destaca-se a Alemanha com três publicações e, posteriormente, Brasil, Bélgica, Espanha e China com dois artigos cada.

Os estudos observacionais constituem a maior parcela das publicações (23 artigos) e, somente, seis são ensaios clínicos randomizados, nos quais foram avaliadas intervenções como diferentes esquemas terapêuticos (quatro) e uso de cardioprotetores (dois). Ressalta-se que as informações extraídas dos dois ensaios clínicos que avaliaram o uso de cardioprotetores (estudos 13 e 19) referem-se, apenas, ao grupo placebo.

Os títulos das publicações incluídas nesta revisão, assim como o título dos periódicos e seu respectivo fator de impacto, podem ser visualizados no Quadro 7, a seguir.

Quadro 7. Caracterização dos estudos incluídos na revisão (título e periódico) - *Continua*

Número do estudo	Autor	Título	Periódico / Fator de Impacto*
1	Inanc et al.	The relationship between plasma hyaluronan levels and anthracycline-related cardiotoxicity in breast cancer patients	International Journal of Cardiology / 3.471
2	Jones et al.	High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury	Annals of clinical biochemistry / 2.044
3	Mahmood et al.	Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors	Journals of the American College of Cardiology / 20.589
4	Alvi et al.	Cardiovascular Events Among Adults Treated with Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T)	Journals of the American College of Cardiology / 20.589
5	Tzolos et al.	Dynamic Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I in Response to Anthracycline-Based Chemotherapy	Clinical Oncology / 3.212
6	Palumbo et al.	Brain natriuretic peptide as a cardiac marker of transient radiotherapy-related damage in left-sided breast cancer patients: A prospective study	The Breast / 3.754
7	Fridrik et al.	Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT] (NHL-14)	European Journal of Cancer / 7.275
8	Catino et al.	Longitudinal Assessment of Vascular Function With Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma	Circulation: Heart Failure / 6.033
9	El-Sherbeny et al.	Prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy	Journal of Echocardiography / 1.19
10	Ferraro et al.	Anthracycline-induced cardiotoxicity in diffuse large B-cell lymphoma: NT-proBNP and cardiovascular score for risk stratification	European Journal of Haematology / 2.220
11	Lu et al.	BNP as a marker for early prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer	Oncology Letters / 2.311

*Fonte: InCites Journal Citation Reports

Quadro 7. Caracterização dos estudos incluídos na revisão (título e periódico) - *Continua*

Número do estudo	Autor	Título	Periódico / Fator de Impacto*
12	Blancas et al.	NT-proBNP as predictor factor of cardiotoxicity during trastuzumab treatment in breast cancer patients	The Breast / 3.754
13	Boekhout et al.	Angiotensin II–Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial	Journal of the American Medical Association – JAMA Oncology / -24.799
14	Lenihan et al.	The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study	Journal of Cardiac Failure / 3.942
15	Zardavas et al.	Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy	Journal of Clinical Oncology / 32.956
16	Kitayama et al.	High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients	Breast Cancer / 2.695
17	Song et al.	Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy	International Journal of Cardiovascular Imaging / 1.969
18	Ponde 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)	Breast Cancer Research and Treatment / 3.831
19	Avila et al.	Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECY Trial	Journals of the American College of Cardiology / 20.589
20	Poreba et al.	Evaluation of the impact of treatment with hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) on biochemical markers of heart function and novel electrocardiographic markers of repolarization in patients with hematological malignancies	Medical Oncology / 2.834

*Fonte: InCites Journal Citation Reports

Quadro 7. Caracterização dos estudos incluídos na revisão (título e periódico) - *Continuação*

Número do estudo	Autor	Título	Periódico / Fator de Impacto*
21	Demissei et al.	Detailed phenotyping reveals distinct trajectories of cardiovascular function and symptoms with exposure to modern breast cancer therapy	Cancer / 5.742
22	Demissei et al.	Early Changes in Cardiovascular Biomarkers with Contemporary Thoracic Radiation Therapy for Breast Cancer, Lung Cancer, and Lymphoma	International Journal of Radiation Oncology - Biology – Physics / 5.859
23	Cornell et al.	Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma	Journal of Clinical Oncology / 32.956
24	Rüger et al.	Cardiotoxicity and Cardiovascular Biomarkers in Patients With Breast Cancer: Data From the GeparOcto-GBG 84 Trial	Journal of the American Heart Association / 4.605
25	Hinrichs et al.	Troponins and Natriuretic Peptides in Cardio-Oncology Patients—Data From the ECoR Registry	Frontiers in Pharmacology - / 4.225
26	Oliveira et al.	Prognostic value of pretreatment cardiovascular biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma	Oral Diseases / 2.613
27	Demissei et al.	Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction	Journal of the American Heart Association / 4.605
28	Mihalcea et al.	3D echocardiography, arterial stiffness, and biomarkers in early diagnosis and prediction of CHOP-induced cardiotoxicity in non-Hodgkin's lymphoma	Scientific Reports / Nature - 3.998
29	Stefanovic et al.	Cardiac serum marker alterations after intraoperative radiotherapy with low-energy x-rays in early breast cancer as an indicator of possible cardiac toxicity	Strahlentherapie und Onkologie / 2.899

*Fonte: InCites Journal Citation Reports

5.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão

O risco de viés nos estudos observacionais foi avaliado por meio da ferramenta “AXIS - Appraisal for Cross-Sectional Studies (AXIS tool)”, a qual aborda 20 questões organizadas abrangendo todas as etapas do estudo (DOWNES et al., 2016).

As questões avaliadas são:

- Introdução:

1. Os objetivos do estudo são claros?

- Metodologia:

2. O desenho do estudo está adequado ao objetivo proposto?

3. O tamanho da amostra foi justificado?

4. A população alvo foi claramente definida?

5. A base de amostragem foi retirada de uma base populacional adequada para que pudesse representar a população alvo sob investigação?

6. O processo de seleção foi capaz de selecionar participantes representativos da população alvo sob investigação?

7. Foram tomadas medidas para abordar e categorizar os não respondentes?

8. As variáveis fator de risco e desfecho foram adequadas aos objetivos do estudo?

9. As variáveis fator de risco e desfecho foram mensuradas corretamente usando instrumentos/medidas anteriormente avaliados em estudos piloto ou publicados previamente?

10. Está claro o que foi utilizado para determinar a significância estatística e/ou precisão das estimativas?

11. Os métodos, incluindo os métodos estatísticos, foram suficientemente descritos permitindo que sejam repetidos por outros pesquisadores?

Resultados:

12. Os resultados foram descritos de forma adequada?

13. A taxa de resposta é algo que pode trazer preocupação sobre o viés de não resposta?

14. Foram descritas informações sobre os não-respondentes?

15. Os resultados foram internamente consistentes?

16. Os resultados de todas as análises descritas na Metodologia foram apresentados?

Discussão

17. A discussão e conclusões dos autores foram justificadas pelos resultados?

18. As limitações do estudo foram discutidas?

Outros

19. Há conflitos de interesse e/ou fontes de financiamento que possam influenciar a interpretação dos resultados pelos autores?

20. Foi obtida a aprovação ética ou consentimento dos participantes?

Os resultados da avaliação do risco de viés para os estudos observacionais podem ser visualizados na Figura 2, a seguir.

Estudo	1. Objetivos do estudo	2. Desenho do estudo	3. Tamanho da amostra	4. População-alvo	5. Base de amostragem	6. Seleção dos participantes	7. Não-respondentes	8. Adequação das variáveis	9. Mensuração das variáveis	10. Significância estatística	11. Reprodutibilidade	12. Descrição dos resultados	13. Viés de não-resposta	14. Descrição dos não-respondentes	15. Adequação dos resultados	16. Apresentação dos resultados	17. Discussão e conclusão	18. Limitações do estudo	19. Conflitos de interesse	20. Ética	21. Avaliação Final
Inanc et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	-	-	+	90
Jones et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Mahmood et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Alvi et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Tzolos et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	-	+	+	95
Palumbo et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Catino et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	-	+	+	95
El-Sherbeny et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Ferraro et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Lu et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Blancas et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Lenihan et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Kitayama et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Song et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Poreba et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Demissei et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Demissei et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Cornell et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Hinrichs et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
de Oliveira et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Demissei et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Mihalcea et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100
Stefanovic et al.	+	+	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	100

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais (de acordo com a ferramenta AXIS).

Legenda: + = sim; - = não; NA = não se aplica

A análise de risco de viés dos estudos observacionais incluídos na revisão evidenciou baixo risco ou, até mesmo, ausência deste. Os 23 estudos apresentam número amostral, critérios de seleção e metodologia adequados e passíveis de reprodução. A discussão dos resultados é consistente e, o maior número deles, indica, claramente, as limitações ocorridas.

As questões sete, 13 e 14, relacionadas aos não-respondentes, foram consideradas não aplicáveis à avaliação destes estudos.

Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados quanto a qualidade metodológica por meio da ferramenta “Checklist for Randomized Controlled Trials” desenvolvida pela organização internacional de pesquisa Joanna Briggs Institute.

A ferramenta avalia diferentes aspectos dos ensaios, por meio de 13 questões, sendo:

1. A verdadeira randomização foi usada para designar os participantes aos grupos de tratamento?
2. A alocação para grupos de tratamento foi ocultada?
3. Os grupos de tratamento eram semelhantes na linha de base?
4. Os participantes eram cegos quanto à atribuição do tratamento?
5. Aqueles que administraram o tratamento estavam cegos para a atribuição do tratamento?
6. Os avaliadores de resultados estavam cegos ao tratamento?
7. Os grupos foram tratados de forma idêntica, exceto pela intervenção de interesse?
8. O acompanhamento foi completo e, em caso negativo, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?
9. Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?
10. Os resultados foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento?
11. Os resultados foram medidos de forma confiável?
12. Foi usada uma análise estatística apropriada?
13. O desenho do estudo foi apropriado, e quaisquer desvios do desenho padrão (randomização individual, grupos paralelos) foram levados em consideração na condução e análise do estudo?

A Figura 3 ilustra os resultados da avaliação de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão.

Estudo	1. Randomização	2. Alocação oculta dos grupos	3. Semelhança entre grupos	4. Mascaramento dos participantes	5. Mascaramento dos responsáveis pela administração do tratamento	6. Mascaramento dos avaliadores dos resultados	7. Manejo idêntico dos grupos	8. Acompanhamento similar dos grupos	9. Análise dos participantes conforme os grupos	10. Mensuração idêntica dos resultados nos grupos	11. Confiabilidade da avaliação dos desfechos	12. Análise estatística apropriada	13. Desenho do estudo/ ocorrência de desvios	14. Avaliação Final
Fridrik et al.	+	?	+	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	69
Boekhout et al.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
Zardavas et al.	+	?	+	?	?	-	+	+	+	+	+	+	+	69
Ponde et al.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
Avila et al.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
Rüger et al.	+	-	+	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	69

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (de acordo com “Checklist for Randomized Controlled Trials” - Joanna Briggs Institute).

Legenda: + = sim; - = não; ? = não está claro; NA = não se aplica

Observa-se que três estudos randomizados (Fridrik et al., 2016; Zardavas et al., 2016; Rüger et al., 2020) foram classificados como risco moderado, especificamente porque informações referentes ao mascaramento, tanto dos participantes quanto dos envolvidos na condução dos estudos, não estavam claras na publicação. Para os demais estudos, todas as variáveis analisadas pela ferramenta foram adequadamente respondidas, permitindo considera-los sem risco de viés.

5.4 Características demográficas

Em alguns estudos observacionais foram avaliados diferentes regimes terapêuticos ou diferentes neoplasias e, em outros, o desfecho observado (desenvolvimento de cardiotoxicidade ou não, elevação da concentração de algum biomarcador, comportamentos da FEVE, entre outros) promoveu a divisão dos participantes em diferentes “grupos/situações”. Tal subdivisão permite que informações específicas da população mais acometida por eventos cardiotóxicos sejam analisadas. Dessa forma, optou-se por apresentar os resultados agrupando os estudos de acordo com o seguinte critério:

- estudos observacionais sem a formação de subgrupos (n=8);
- estudos observacionais com diferentes subgrupos (n= 15) e;
- ensaios clínicos randomizados (n=6).

As características demográficas da população avaliada nas 29 publicações inseridas na revisão estão reunidas nas Tabelas 1 a 3, a seguir.

Tabela 1. Características demográficas da população avaliada (estudos observacionais sem formação de subgrupos).

Número do estudo	Número amostral	Gênero		Idade (anos)
		Feminino	Masculino	
1	58	58	-	51,0
5	78	78	-	52,0
6	43	43	-	63,0
8	84	28	56	62,5
14	109	57	52	56,0
17	89	29	60	49,0
20	48	21	27	42,2
25	485	245	240	62,0

Tabela 2. Características demográficas da população avaliada (estudos observacionais com subgrupos).

Número do estudo	Número amostral	Grupos experimentais (n)	Gênero		Idade (anos)
			Feminino	Masculino	
2	84	Regime terap. com ANT (38)	35	3	49,0
		Regime terap. sem ANT (46)	31	15	59,0
3	140	Miocardite (35)	10	25	65,0
		Controle (105)	33	72	65,0
4	137	CRS* \geq Grade 2 (n=55)	18	37	64,0
		No CRS/CRS \leq Grade 1 (n=82)	26	56	59,0
9	61	Cardiotox	18	-	47,4
		N-Cardiotox	43	-	47,4
10	130	Normal (78)	41	37	62,0
		Cardiotox (24)	8	16	73,0
		Óbitos (28)	15	13	72,0
11	149	Cardiotox (52)	52	-	51,0
		Ncardiotox (97)	97	-	51,0
12	66	Cardiotox (18)	18	-	53,22
		NCardiotox (48)	48	-	49,79
16	40	NCardiotox	36	-	55,0
		Cardiotox	4	-	57,0
21	314	FEVE estável;	159	-	49,2
		FEVE com declínio modesto e persistente;	126	-	49,6
		FEVE com redução precoce acentuada e seguida por recuperação parcial	29	-	52,1
22	87	Mama (60)	60	-	53,0
		Pulmão/Lnfoma (27)	14	13	49,0
23	95	Carfilzomib (65)	17	48	66,0
		Bortezomib (30)	15	15	66,5
26	118	Sobreviventes (81)	13	68	60,0
		Óbitos (37)	30	7	60,0
27	323	Doxo	199	-	49,0
		Trast	71	-	51,0
		Doxo + Trast	53	-	43,0
28	110	Cardiotox (18)	10	8	56,0
		Não Cardiotox (92)	49	43	59,0
29	94	Com IORT	39	-	59,7
		Sem IORT	55	-	61,4

*CRS - cytokine release syndrome

Tabela 3. Características demográficas da população avaliada (ensaios clínicos randomizados).

Número do estudo	Número amostral	Grupos experimentais (n)	Gênero		Idade (anos)
			Feminino	Masculino	
7	79	R-COMP (40)	17	23	65,0
		R-CHOP (39)	17	22	65,0
13	206	Placebo (103)	103	-	51,0
15	452	Somente observação (142)	142	-	49,5
		Trastuzumab (310)	310	-	51
18	280	Sem elevação biomarcadores (221)	221	-	49
		Elevação biomarcadores (59)	59	-	58
19	192	Placebo (96)	96	-	52,9
24	853	Cardiotox	119	-	48,8
		NCardiotox	734	-	47,8

Os 29 estudos descritos nas Tabelas 1 a 3 avaliaram 5004 pacientes. Entretanto, para compor os dados desta revisão, foram excluídos 199 pacientes que constituíam os grupos que receberam cardioprotetores nos estudos clínicos randomizados 13 e 19. Dessa forma, a população avaliada nesta revisão é composta por 4805 pacientes, sendo 956 homens e 3849 mulheres, o que representa 80,1% deste total.

A faixa etária dos pacientes variou de 42,2 a 73 anos, sendo a média de idade de 55,85 anos.

5.5 Fatores de risco

Sabe-se que as doenças cardiovasculares e o câncer compartilham fatores de risco e que a presença destes pode estar associada a maior incidência de cardiotoxicidade. Determinar quais fatores representam maior risco para o desenvolvimento de toxicidades cardiovasculares pode contribuir para a elaboração de protocolos terapêuticos mais seguros para o paciente. Nesse contexto, realizou-se o levantamento de tais informações nos 29

artigos que compõem a revisão. Salienta-se que a abordagem destas informações difere entre os artigos, sendo mais elucidativa em alguns e um pouco mais generalista em outros. Dentre os fatores de risco mais importantes, o sobrepeso e/ou obesidade foi um dos parâmetros mais prejudicados, estando ausente em algumas publicações ou pouco claro em outras. Assim, apesar de ter sido avaliado, tal parâmetro não foi incluído nesta revisão.

Nas Tabelas 4 a 6 encontra-se uma síntese dos fatores de risco mais citados nas 29 publicações avaliadas.

Tabela 4. Presença de fatores de risco na população avaliada (estudos observacionais sem formação de subgrupos).

Número do estudo	Fator de risco			
	Tabagismo	HAS*	Hiperlipidemia	DM**
1	12	-	-	-
5	28,2	17	-	6
6	12	9	6	1
8	7	46	44	20
14	11	50	32	14
17	-	-	-	-
20	-	-	-	-
25	64	206	58	41

*HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

**DM – Diabetes Mellitus

Os estudos 8 (Catino et al., 2018) e 14 (Lenihan et. al., 2016) destacam, também, a presença de doença arterial coronariana em uma parcela dos pacientes (respectivamente, 11 e 10 pacientes).

Tabela 5. Presença de fatores de risco na população avaliada (estudos observacionais com subdivisão de grupos).

Estudo	Grupos experimentais (n)	Fator de risco			
		Tabagismo	HAS*	Hiperlipidemia	DM**
2	Regime terap. com ANT (38)	-	-	-	-
	Regime terap. sem ANT (46)	-	-	-	-
3	Miocardite (35)	15	25	-	12
	Controle (105)	65	65	-	14
4	CRS*** ≥ Grade 2 (n=55)	0	26	11	7
	No CRS/CRS ≤ Grade 1 (n=82)	2	27	13	7
9	Cardiotox	3	9	6	3
	Ncardiotox	2	13	9	4
10	Normal (78)	26	25	12	10
	Cardiotox (24)	10	16	15	6
	Óbitos (28)	10	13	7	8
11	Cardiotox 52	-	10	-	-
	Ncardiotox 97	-	27	-	-
12	Cardiotox 18	4	8	-	4
	NCardiotox 48	14	13	-	4
16	Ncardiotox	11	6	12	2
	Cardiotox	1	1	2	0
21	FEVE estável;	64	49	59	14
	FEVE com declínio modesto e persistente;	46	37	50	9
	FEVE com redução precoce acentuada e seguida por recuperação parcial	6	11	20	2
22	Mama (60)	23	20	18	6
	Pulmão/Linfoma (27)	11	4	8	3
23	Carfilzomib (65)	28	25	20	9
	Bortezomib (30)	4	13	9	3
26	Sobreviventes (81)	41	-	-	-
	Óbitos (37)	25	-	-	-
27	Doxo	83	60	45	19
	Trast	25	28	14	6
	Doxo + Trast	20	11	11	2
28	Cardiotox (18)	2	4	3	2
	Não Cardiotox (92)	8	15	6	3
29	Com IORT	7	-	-	-
	Sem IORT	13	-	-	-

*HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; **DM – Diabetes Mellitus; ***CRS - cytokine release syndrome

Mahmood et al. (2018) e Alvi et al. (2019), respectivamente, estudos 3 e 4, mencionam, adicionalmente, a ocorrência de outras doenças cardio e cerebrovasculares, incluindo IC e acidente vascular cerebral. O uso de álcool foi citado nos estudos 10 e 26 conduzidos, respectivamente, por Ferraro et al. (2019) e Oliveira et al. (2020) totalizando 60 pacientes. Entretanto, não há menção sobre frequência de uso e/ou abuso e dose.

Tabela 6. Presença de fatores de risco na população avaliada (ensaio clínico randomizado).

Estudo	Grupos experimentais	Fator de risco			
		Tabagismo	HAS*	Hiperlipidemia	DM**
7	R-COMP	23	5	-	-
	R-CHOP	24	6	-	-
13	Placebo		11	5	3
15	Somente observação	18	-	-	-
	Trastuzumab	48	-	-	-
18	Sem elevação biomarcadores	-	34	-	8
	Elevação biomarcadores	-	23		1
19	Placebo	26	9	2	5
24	Cardiotox	-	16	4	3
	Ncardiotox	-	125	15	17

*HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; **DM – Diabetes Mellitus

De acordo com as informações extraídas das 29 publicações, os fatores de risco mais prevalentes foram: hipertensão arterial sistêmica (1118 ocorrências), seguido pelo tabagismo (842,2 registros). A hiperlipidemia foi mencionada em 516 pacientes e diabetes mellitus em 278 participantes.

Os dados que melhor poderiam contribuir com uma estimativa de correlação “fator de risco/cardiotoxicidade” são aqueles obtidos nos estudos observacionais cujo desfecho indica a ocorrência de eventos cardiotóxicos, originando subdivisão dos pacientes (Tabela 5). O estudo realizado por Mahmood et al. (2018) é, provavelmente, o que ilustra tal correlação de forma

mais significativa, pois dos 35 pacientes que desenvolveram miocardite, 15 eram tabagistas e 25 hipertensos.

Outro resultado que se destaca, ocorreu no ensaio clínico conduzido por Ponde et al. (2018). Observa-se que em 59 pacientes, cuja concentração de biomarcadores se elevou, 23 foram mencionados como hipertensos.

A análise de tais resultados possibilita reforçar que o tabagismo e a hipertensão representam elevado risco de cardiotoxicidade.

5.6 Neoplasias

Nas Tabelas 7 a 9 estão registradas as informações referentes ao tipo de neoplasia dos pacientes e ao esquema terapêutico proposto. Ressalta-se que eventuais terapias antineoplásicas prévias, recebidas pelos pacientes, embora tenham sido devidamente registradas, não serão abordadas nesta revisão.

Tabela 7. Neoplasia e esquema terapêutico (estudos observacionais sem formação de subgrupos).

Estudo	Tipo de tumor (n)	Esquema terapêutico (n)
1	Mama	¹ AC (47); TAC (3); CEF (6); FEC (2)
5	Mama	² Adjuvante: FEC 80; Adjuvante/neoadjuvante: FEC 100, docetaxel ou paclitaxel; trastuzumabe (dependendo do status HER2)
6	Mama	Radiação: 50 Gy em 25 frações (38); 50.4 Gy em 28 frações (5)
8	Carcinoma de células renais	Sunitinib: 50 mg (50); 37,5 mg (4); 25 mg (5); outras dosagens (25)
14	Mama (10); Sarcoma (55); Linfoma (320; Outros (3)	Antraciclina (≥ 300 mg/m ²)
17	Linfoma de grandes células B	³ R-CHOP
20	Leucemias: LMA (14); Mieloma MM (10); Linfoma Hodgking (8); Leucemia linfoblástica aguda 97); Linfoma NH (6); Leucemia mielóide crônica (3)	Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (stem cells)
25	Mama (118); Melanoma (130); Mieloma (32); Linfoma (36); Leucemia (56); Pulmão (pequenas células) (15); Merkel cell carcinoma (12); Gastrintestinal 14	Quimioterapia, Imunoterapia, Radioterapia

¹AC: Doxorrubicina (60 mg/m²) e ciclofosfamida; TAC: docetaxel, doxorrubicina (60 mg/m²), ciclofosfamida; CEF: 5-fluorouracil, epirrubicina (75 mg/m²); FEC: 5-fluorouracil, epirrubicina (100 mg/m²); ciclofosfamida.

²FEC 80: (seis ciclos de 5-fluorouracil, epirrubicina 80 mg/m² e ciclofosfamida); FEC 100 (três ciclos de 5-fluorouracil, epirrubicina 100 mg/m² e ciclofosfamida).

³R-CHOP: ciclofosfamida 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² (dose máxima 2 mg/m², epirrubicina 50–70 mg/m², prednisona 100 mg/m² (dias 1–5), rituximab 375 mg/m².

Tabela 8. Neoplasia e esquema terapêutico (estudos observacionais com a formação de subgrupos).

Estudo	Tipo de tumor (n)	Esquema terapêutico
2	Mama (45), Linfoma (7), Leucemia (1), Leiomiossarcoma (1) Pulmão (13), Colorretal (10), Ovário (4), Próstata (2), Angiossarcoma (1)	Esquema com antraciclina Esquema sem antraciclina
3	Cabeça e pescoço (12); Mama (1); Linfoma Hodgkin (3); Melanoma (66); Pulmão (34); Pancreas (1); Renal (3); GBL (1); Outros (19)	Inibidores de checkpoint Ipilimumab (anti-CTLA4) + nivolumab (anti-PD1); Ipilimumab (anti-CTLA4) + pembrolizumab (anti-PD1) Tremelimumab (anti- CTLA4) + avelumab (anti-PDL1); Tremelimumab (anti-CTLA4) + durvalumab (anti-PDL1)
4	Linfoma de grandes células B; Mieloma	Células CAR-T
9	Mama	AC (doxorrubicina e ciclofosfamida) por 4 ciclos, seguido de paclitaxel com Trastuzumabe
10	Linfoma de grandes células B	¹ R-CHOP ou R-CHOP like
11	Mama	² EC/AC; EC-T/AC-T
12	Mama	Trastuzumabe (em DOIs esquemas)
16	Mama	Epirrubicina ou Trastuzumabe
21	Mama	Consultar item 3
22	Mama (60); Pulmão (13); Linfoma (14)	Irradiação (radioterapia torácica)
23	Mieloma Múltiplo	Carfilzomib (associado a pomalidomida e dexametasona) Bortezomib (associado a ciclofosfamida e dexametasona)
26	Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço	Quimioterapia, Radioterapia, Cirurgia
27	Mama	Consultar item 4
28	Linfoma Não Hodgkin	⁵ CHOP
29	Mama	Radioterapia Intraoperatória – IORT

¹R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona; R-CHOP like: R-CHOP + etoposide

²C: ciclofosfamida, E: epirrubicina; T: docetaxel; A: pirarubicina

³Doxorrubicina e ciclofosfamida seguida de paclitaxel (grupo doxorrubicina); Trastuzumabe com docetaxel e ciclofosfamida ou carboplatina (grupo Trastuzumabe); doxorrubicina e ciclofosfamida seguida de paclitaxel e trastuzumabe (doxorrubicina + trastuzumabe grupo).

⁴Doxorrubicina (240 mg/m² dividida em 4 ciclos de 60 mg/m² cada) e ciclofosfamida seguida por paclitaxel (grupo doxorrubicina); Doxorrubicina (240 mg/m² dividida em 4 ciclos de 60 mg/m² cada) e ciclofosfamida seguida de paclitaxel e trastuzumabe (grupo doxo + trastuzumabe); Trastuzumabe com docetaxel e ciclofosfamida ou carboplatina (grupo trastuzumabe)

⁵CHOP: ciclofosfamida intravenos 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² e doxorrubicina 50 mg/m² no dia 1, e administração oral de 100 mg de prednisona nos dias 1-5; por 8 ciclos repetidos a cada 21 dias.

Tabela 9. Neoplasia e esquema terapêutico (ensaio clínico randomizado).

Estudo	Tipo de tumor	Esquema terapêutico (n)
7	Linfoma de grandes células B	¹ R-COMP (43); R-CHOP (45)
13	Mama	Trastuzumabe/ 52 semanas (3 vezes/semana) agente único ou em combinação com taxano, seguido por trastuzumabe como agente único
15	Mama	Adjuvância com trastuzumabe por 1 ou 2 anos
18	Mama	Neoadjuvância: lapatinibe + paclitaxel ou trastuzumabe + paclitaxel ou lapatinibe + trastuzumabe + paclitaxel. Adjuvância: três ciclos FEC; lapatinibe ou trastuzumabe ou lapatinibe + trastuzumabe (34 semanas)
19	Mama	4 ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m ² e doxorrubicina 60 mg/m ² por 21 dias (dose cumulativa total 240 mg/m ²), seguido de paclitaxel 80 mg/m ² semanalmente por 8 semanas
24	Mama	Consultar item 2

¹R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona; R-COMP: rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina lipossomal não peguilada, vincristina, prednisolona.

²Grupo iddEPC: epirrubicina (150 mg/m²) a cada duas semanas por 3 ciclos, seguido por paclitaxel (225 mg/m²) a cada duas semanas por 3 ciclos e em seguida, ciclofosfamida (2000 mg/m²) por 3 ciclos. Grupo PM (Cb) paclitaxel (80 mg/m²) semanalmente em combinação com doxorrubicina lipossomal não peguilada (20 mg/m²) semanalmente. Pacientes triplo negativo receberam carboplatina adicional, semanalmente, durante 18 semanas. Pacientes HER2+ receberam trastuzumabe (6 mg/kg) a cada 3 semanas e pertuzumab (420 mg) a cada 3 semanas, em paralelo com todos os ciclos de quimioterapia, exceto para epirrubicina (iddEPC).

Dos 29 estudos incluídos nesta pesquisa, 14 envolveram apenas pacientes com neoplasias mamárias e sete apenas tumores hematológicos. O estudo conduzido por Catino et al. (2018) avaliou pacientes em tratamento contra carcinoma renal e Oliveira et al. (2020) pesquisaram a ocorrência de cardiotoxicidade em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço. Dessa forma, o maior número de pacientes que integrou as publicações selecionadas

apresentava diagnóstico de câncer de mama, aproximadamente 3340 pacientes, o que representa 69,5% da população avaliada. Em seguida, destacam-se as neoplasias hematológicas com, aproximadamente, 921 pacientes integrando os estudos. Com número inferior, aparecem carcinomas de cabeça de pescoço e renal, com, respectivamente, 128 e 87 pacientes. Também são citadas nos estudos neoplasias de pulmão, gastrintestinais, de ovário, melanoma, sarcoma, entre outras.

Os esquemas terapêuticos incluindo fármacos potencialmente cardiotoxicos, como antraciclinas e trastuzumabe, estão presentes em 19 publicações. As alterações cardiovasculares promovidas pela irradiação são avaliadas em três estudos, incluindo o uso da radioterapia intraoperatória no tratamento de neoplasia mamária. As terapias mais recentes também foram alvo de estudos, como os inibidores de VEGF (Catino et al., 2018), de checkpoint (Mahmood et al. 2018) e de proteassoma (Cornell et al., 2019). Destacam-se, também, o estudo conduzido por Poreba et al. (2018) que avaliou os biomarcadores cardíacos em pacientes após o transplante de *stem cells* e o estudo realizado por Alvi et al. (2019) avaliando as possíveis toxicidades cardíacas promovidas pela terapia com células CAR-T. Em dois estudos (Hinrichs et al.2020 e Oliveira et al., 2020) o esquema terapêutico não foi descrito com detalhes, sendo, apenas informado o uso de quimioterapia tradicional, imunoterapia e procedimentos cirúrgicos.

5.7 Caracterização de cardiotoxicidade

O conceito de cardiotoxicidade ainda não é consenso, o que o torna amplo e abrangente. Dessa forma, a comparação de resultados de diferentes estudos traz uma série de dificuldades que podem inviabilizar tal processo. Portanto, antes de iniciar a discussão dos

resultados das 29 publicações, optou-se por identificar e entender como os autores conceituaram (definiram) cardiotoxicidade.

Nem sempre o critério utilizado pelos autores ficou claro. Entretanto, em algumas publicações os critérios estavam bem descritos e constituíam o endpoint do estudo. No Quadro 8 encontra-se um resumo de como os autores estabeleceram tal critério.

Quadro 8. Definição de cardiotoxicidade e/ou endpoint dos 29 estudos avaliados nesta revisão.
(*Continua*)

Estudo	Autor	Definição de cardiotoxicidade e/ou Endpoint
1	Inanc et al. (2016)	Disfunção cardiovascular detectada pelo monitoramento cardíaco e elevação de biomarcadores.
2	Jones et al. (2017)	Disfunção cardiovascular detectada pelo monitoramento cardíaco e elevação de biomarcadores.
3	Mahmood et al. (2018)	O endpoint principal, a ocorrência de eventos cardíacos adversos (MACE), foi um composto de morte cardiovascular, parada cardíaca, choque cardiogênico e bloqueio cardíaco completo hemodinamicamente significativo (CHB).
4	Alvi et al. (2019)	Elevação da troponina após a terapia com células CAR-T (>0,03 ng/ml ou >14 ng/L – alta sensibilidade). A redução na FEVE foi definida como uma diminuição de pelo menos 10 pontos percentuais para um valor inferior a 50%. Os eventos adversos CV foram definidos como: IC descompensada, arritmias clinicamente significativas e morte CV. Morte CV foi definida como morte devido a IC, choque cardiogênico, parada cardíaca ou arritmia.
5	Tzolos et al. (2020)	Alteração na FEVE detectada pela ressonância magnética, seis meses após o término da quimioterapia.
6	Palumbo et al. (2016)	Disfunção cardiovascular detectada pelo monitoramento cardíaco e elevação de BNP.
7	Fridrik et al. (2016)	Alterações da FEVE (valores maiores no grupo R-COMP em relação ao grupo R-CHOP); mensuração do NT-proBNP como preditor de cardiotoxicidade.
8	Catino et al. (2018)	Disfunção cardíaca detectada pelo monitoramento cardiovascular e elevação de BNP.
9	El-Sherbeny et al. (2019)	O desfecho primário foi a ocorrência de cardiomiopatia mediada por trastuzumabe definida como: redução da FEVE maior ou igual a 10%, em relação ao basal, abaixo de 55% sem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.
10	Ferraro et al. (2019)	FEVE <55%; um declínio de 15% ou mais da FEVE basal se esta for <55% ou evidência clínica de insuficiência cardíaca.
11	Lu et al. (2019)	Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, FEVE <55%, Δ LVF $\geq 10\%$ e Δ LVDs ≥ 7 mm observado no paciente.

Quadro 8. Definição de cardiotoxicidade e/ou endpoint dos 29 estudos avaliados nesta revisão. (Continua)

Estudo	Autor	Definição de cardiotoxicidade e/ou Endpoint
12	Blancas et al. (2020)	Disfunção cardíaca detectada pelo monitoramento cardiovascular e elevação de BNP.
13	Boekhout et al. (2016)	O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de um evento cardíaco (definido como declínio na FEVE >15% em relação ao basal ou um valor absoluto <45%) durante o tratamento com trastuzumabe e 40 semanas após a interrupção do trastuzumabe.
14	Lenihan et al. (2016)	Disfunção cardíaca detectada pelo monitoramento cardiovascular e elevação de BNP.
15	Zardavas et al. (2016)	O endpoint cardíaco primário foi definido como insuficiência cardíaca congestiva sintomática (ICC) de classes III e IV (NYHA); queda significativa da FEVE, ou morte como resultado de causas cardíacas (prováveis ou definitivas). O endpoint secundário foi definido como IC classes I e II (assintomático ou levemente sintomático - NYHA); declínio da FEVE. Declínio significativo da FEVE definido como: redução $\geq 10\%$, em relação ao basal, inferior a 50%, confirmada por uma segunda avaliação em aproximadamente 3-5 semanas.
16	Kitayama et al. (2017)	Cardiotoxicidade definida como um declínio na FEVE >10%, em relação ao basal; insuficiência cardíaca sintomática, síndrome coronariana aguda ou arritmias com risco de vida.
17	Song et al. (2017)	Disfunção cardíaca detectada pelo monitoramento cardiovascular e elevação de biomarcadores.
18	Ponde et al. (2018)	Os endpoints cardíacos (CEs) foram definidos como : (a) o desfecho cardíaco primário foi definido como insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática de acordo com o New York Heart Associação (NYHA) classes III ou IV, ou como morte cardíaca; (b) o desfecho cardíaco secundário foi definido como IC classes I e II (assintomático ou levemente sintomático - NYHA); declínio da FEVE. Declínio significativo da FEVE definido como: redução $\geq 10\%$, em relação ao basal, inferior a 50%, confirmada por uma segunda avaliação em aproximadamente três semanas.
19	Avila et al., 2018	O endpoint primário foi a ocorrência de cardiotoxicidade definida como declínio da FEVE de pelo menos 10% da linha de base até o final da quimioterapia aos seis meses. Os endpoints secundários foram: lesão miocárdica definida como alteração das concentrações de troponina e BNP, do início da quimioterapia até seis meses após o início do tratamento; ocorrência de disfunção diastólica do início da quimioterapia até seis meses após o início do tratamento.
20	Poreba et al. (2018)	Disfunção cardíaca detectada pelo monitoramento cardiovascular e elevação de BNP.

Quadro 8. Definição de cardiotoxicidade e/ou endpoint dos 29 estudos avaliados nesta revisão. (Continuação)

Estudo	Autor	Definição de cardiotoxicidade e/ou Endpoint
21	Demissei et al. (2019)	Desfechos múltiplos foram considerados: alterações nos biomarcadores cardíacos (NT-proBNP, hs-cTnT e deformação longitudinal); sintomas cardiovasculares (mudança no escore de sintomas MDASI-HF); desfechos clínicos adversos (IC sintomática, todas as causas de mortalidade) caracterizados de acordo com a evolução do comportamento da FEVE.
22	Demissei et al. (2019)	Disfunção cardíaca detectada pelo monitoramento cardiovascular e elevação de biomarcadores.
23	Cornell et al. (2019)	Diminuição da fração de ejeção (FEVE) maior ou igual a 10%, em relação ao basal, abaixo de 50%.
24	Rüger et al. (2020)	As reações cardiotóxicas foram definidas como uma diminuição na FEVE $\geq 10\%$, em relação ao basal, a qualquer momento durante a terapia (desfecho primário); diminuição na FEVE $\geq 10\%$, em relação ao basal, a qualquer momento durante a terapia em pacientes com uma FEVE $\leq 50\%$.
25	Hinrichs et al. (2020)	Alterações FEVE (redução) e elevação de biomarcadores.
26	Oliveira et al. (2020)	Elevação na concentração de biomarcadores e risco cardiovascular.
27	Demissei et al. (2020)	Cardiotoxicidade foi definida como declínio maior ou igual a 10%, em relação ao basal, abaixo de 50%.
28	Mihalcea et al. (2020)	A cardiotoxicidade foi definida como redução da FEVE maior ou igual a 10%, em relação ao basal, abaixo de 50%, em qualquer momento, após o início da terapia CHOP.
29	Stefanovic et al. (2021)	Disfunção cardíaca detectada pelo monitoramento cardiovascular e elevação de biomarcadores.

Observa-se que, embora o conceito de cardiotoxicidade seja variável, quando bem definido pelos autores, prevaleceu o critério de redução da FEVE, maior ou igual a 10%, em relação ao basal inferior a 50% ou 55%.

5.8 Resultados obtidos – biomarcadores e cardiotoxicidade

A avaliação dos resultados obtidos nas 29 publicações que compõem a revisão foi elaborada de forma descritiva, com o foco principal na utilização clínica dos biomarcadores

cardíacos, troponina e BNP/NT-proBNP, para o diagnóstico precoce da cardiotoxicidade. Dessa forma, os achados mais relevantes de cada publicação foram mencionados neste item.

Devido a variação na apresentação dos resultados dos parâmetros avaliados em cada estudo, optou-se por resumir as informações referentes à avaliação de tais parâmetros nos Quadros 9 a 11, sem, entretanto, a inclusão dos valores, os quais nem sempre foram mencionadas nas publicações.

Quadro 9. Síntese das avaliações (bioquímicas e cardiovasculares) realizadas nos estudos que avaliaram troponina (T e/ou I).

Estudo	Autor	Momento de avaliação do biomarcador (tempos)	Tipo de monitoramento cardíaco (e momentos de avaliação se diferente dos biomarcadores)
1	Inanc et al. (2016)	Basal e 21 dias após o fim da QT	ECO (mensuração da FEVE), ECG
2	Jones et al. (2017)	Antes do início da QT; no primeiro dia de cada ciclo de QT (5 ciclos); cinco meses após o início do tratamento	ECO (mensuração da FEVE) realizado ao início e ao final do estudo
3	Mahmood et al. (2018)	Estudo retrospectivo: troponina inicial foi definida como sendo a primeira mensuração; tropina final foi considerada a que precedeu a ocorrência de EA	ECO, ECG, RM, biópsia endomiocárdica
4	Alvi et al. (2019)	Estudo retrospectivo: troponina avaliada em diferentes momentos durante terapia com células CAR-T	Ocorrência de EAs; ECHO (mensuração FEVE)
5	Tzolos et al. (2020)	Antes de cada ciclo e 24 horas após infusão de ANT	ECO inicial porém não foi repetido ao longo do estudo

Legenda: ANT = antraciclina; DOX = doxorubicina; EA = evento adverso; ECO = ecocardiografia; ECG = eletrocardiografia; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; QT = quimioterapia; RM = ressonância magnética.

Quadro 10. Síntese das avaliações (bioquímicas e cardiovasculares) realizadas nos estudos que avaliaram o peptídeo natriurético tipo-B (BNP/NT-proBNP).

Estudo	Autor	Momento de avaliação do biomarcador (tempos)	Tipo de monitoramento cardíaco (e momentos de avaliação se diferente dos biomarcadores)
6	Palumbo et al. (2016)	Antes da RT, 1, 6 e 12 meses após	ECG, ECHO (mensuração FEVE)
7	Fridrik et al. (2016)	Antes de cada ciclo de QT e após o tratamento (4-8 semanas após o último ciclo)	ECO (mensuração FEVE)
8	Catino et al. (2018)	Antes do tratamento, 3,5, 15 e 33 semanas	ECO (mensurações FEVE e GLS); hemodinâmica vascular
9	El-Sherbeny et al. (2019)	Antes, 3, 6, 9, e 12 meses após QT	ECO (mensurações FEVE e GLS),
10	Ferraro et al. (2019)	Antes do início da QT, pós-terapia, a cada 12 meses por 2 anos e, a cada 2 anos ou sempre que necessário	ECO (mensuração FEVE)
11	Lu et al. (2019)	Antes e 24 horas após cada ciclo de QT (8 ciclos)	ECO (mensuração FEVE) – antes e durante cada ciclo de QT
12	Blancas et al. (2020)	Antes e três meses após a introdução do trastuzumabe	ECO (mensuração FEVE)

Legenda: ANT = antraciclina; DOX = doxorubicina; EA = evento adverso; ECO = ecocardiografia; ECG = eletrocardiografia; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS = global longitudinal strain; QT = quimioterapia; RM = ressonância magnética; RT = radioterapia; TRAST = trastuzumabe.

Quadro 11. Síntese das avaliações (bioquímicas e cardiovasculares) realizadas nos estudos que avaliaram os dois biomarcadores (troponina e BNP/NT-proBNP). (*Continua*)

Estudo	Autor	Momento de avaliação do biomarcador (tempos)	Tipo de monitoramento cardíaco (e momentos de avaliação se diferente dos biomarcadores)
13	Boekhout et al. (2016)	Antes do início da terapia e nas semanas 12, 24, 36, 52, 78 e 92.	ECO (mensuração da FEVE); classificação de IC – NYHA; ECG basal e nas semanas 52 e 78.
14	Lenihan et al. (2016)	Antes e 24 horas após o término de cada ciclo	ECO (mensuração FEVE) basal e após o final do tratamento (6 ou 12 meses)
15	Zardavas et al. (2016)	Antes do tratamento e nas semanas 13, 25, 52, 79, 103; e nos meses 30 e 36	ECO (mensuração FEVE), ECG
16	Kitayama et al. (2017)	Antes e a cada 3 meses durante QT (3, 6, 9, 12, 15 e 18 meses)	ECO (mensuração FEVE)
17	Song et al. (2017)	Basal, 3 semanas após o 4º ciclo e ao final do tratamento	ECO (mensurações FEVE e GLS)
18	Ponde et al. (2018)	Basal, 2 semanas após o tratamento antiHER2 sozinho e antes da cirurgia (semana 18)	ECO ou MUGA (Basal; semana 6 da fase neoadjuvante, pré-cirurgia, semanas 1, 13, 25 e 34 da fase adjuvante; meses 12, 18, 24, 36, 48 e 60 do follow-up)
19	Avila et al. (2018)	Basal, 3, 6, 9, 12 e 24 semanas	ECO (mensuração FEVE): Basal, 6, 12 e 24 semanas
20	Poreba et al. (2018)	Antes e após o transplante de stem cells	ECG
21	Demissei et al. (2019)	Basal, a cada 4-6 semanas durante o tratamento e anualmente	ECO (mensuração FEVE). Grupo DOX: basal, ao final do tratamento e anualmente; Grupo TRAST: basal, a cada 3 meses, ao final do tratamento e anualmente; Grupo: DOX+TRAST: basal, ao final do ciclo de dox, a cada 3 meses durante o trastuzumabe e anualmente
22	Demissei et al. (2019)	Antes e ao final do ciclo de RT (20 dias)	Tomografia computadorizada
23	Cornell et al. (2019)	Basal e nos dias 1 e 8 ou 15 de cada ciclo	ECG – basal e no dia 1 de cada ciclo; ECO (mensuração FEVE): basal e no dia dos ciclos 2, 4 e 6
24	Rüger et al. (2020)	Basal, 6 semanas após o início do tratamento e ao final do tratamento	ECG, ECO (mensuração FEVE), parâmetros hemodinâmicos

Legenda: ANT = antraciclina; DOX = doxorubicina; EA = evento adverso; ECO = ecocardiografia; ECG = eletrocardiografia; GLS = global longitudinal strain; QT = quimioterapia; RM = ressonância magnética; RT = radioterapia; TRAST = trastuzumabe.

Quadro 11. Síntese das avaliações (bioquímicas e cardiovasculares) realizadas nos estudos que avaliaram os dois biomarcadores (troponina e BNP/NT-proBNP).
(Continuação)

Estudo	Autor	Momento de avaliação do biomarcador(tempo)	Tipo de monitoramento cardíaco (e momentos de avaliação se diferente dos biomarcadores)
25	Hinrichs et al. (2020)	Antes e durante o tratamento (follow-up de 1-6 meses após o início do tratamento)	ECO (mensurações FEVE e GLS)
26	Oliveira et al. (2020)	Correlação biomarcadores e mortalidade em três anos. Avaliações: pré-tratamento, 10, 20, 30 e 36 meses	Aferição da pressão arterial
27	Demissei et al. (2020)	Ao longo de três anos: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 e 3 anos	ECO (mensuração FEVE)
28	Mihalcea et al. (2020)	Antes, após o 3º ciclo e ao final do tratamento	ECO (mensurações FEVE e GLS); rigidez arterial
29	Stefanovic et al. (2021)	Antes e 24 horas após o procedimento cirúrgico	Não mencionados

Legenda: ANT = antraciclina; DOX = doxorubicina; EA = evento adverso; ECO = ecocardiografia; ECG = eletrocardiografia; GLS = global longitudinal strain; QT = quimioterapia; RM = ressonância magnética; RT = radioterapia; TRAST = trastuzumabe.

Inanc et al. (2016) observaram aumento da concentração de troponina - I ultrasensível após o tratamento (basal: 0,001 ng/mL; pós-tratamento: 0,037 ng/mL) e redução da FEVE (basal: 62,6%; pós-tratamento: 58,6%). Correlação negativa entre o aumento de troponina e disfunção sistólica também foi observado, entretanto, tal correlação não foi evidenciada para disfunção diastólica.

No estudo conduzido por Jones et al. (2017) o regime terapêutico com antraciclina foi dividido em três subgrupos de acordo com a presença de doxorubicina nos ciclos: inicial (1-4 ciclo), contínua e final (5-8 ciclo). Os pacientes que receberam doxorubicina nos primeiros ciclos do tratamento apresentaram elevação de troponina - I ultrasensível no 4º e, especialmente, no início do 5º ciclo. No grupo que recebeu dose contínua, a elevação também ocorreu neste período, entretanto, de forma menos acentuada. O comportamento da troponina foi semelhante nos grupos sem antraciclina e naquele que recebeu o fármaco nos últimos ciclos de tratamento. Entretanto, neste último grupo, a concentração do biomarcador

foi superior aos demais cinco meses após o início do tratamento. Os resultados desse estudo sugerem que a troponina foi sensível para identificar os períodos mais críticos de lesão miocárdica.

Em um estudo retrospectivo e prospectivo, Mahmood et al. (2018) avaliaram a ocorrência de eventos cardiotóxicos em uma coorte de 140 pacientes recebendo imunoterapia. Foram registrados 35 casos de miocardite associados ao uso de inibidores de checkpoint. Os pacientes que desenvolveram miocardite apresentavam valores elevados de troponina T, ao longo do período de observação, quando comparados aos pacientes que não desenvolveram eventos cardíacos adversos. A elevação da troponina foi identificada em 94% dos casos, por outro lado, em seis pacientes que apresentaram miocardite, a FEVE estava normal.

Alvi et al. (2019) analisaram a ocorrência de eventos cardiotóxicos em 137 pacientes recebendo tratamento com células CAR-T. Foram registradas 17 ocorrências, incluindo seis óbitos. As concentrações de troponina T foram avaliadas, pré e pós-terapia, em 53 pacientes. Valores elevados de troponina foram observados em 29 pacientes, aproximadamente 16 dias pós-terapia, ocorrendo em pacientes com idade mais avançada e na presença de fatores de risco. A elevação da troponina foi associada ao maior risco de eventos cardiovasculares.

Estudo conduzido por Tzolos et al. (2020) avaliou a concentração de troponina I ultrasensível em 78 pacientes com diagnóstico de neoplasia mamária e submetidas à terapia com antraciclina. Neste estudo, observou-se aumento da concentração de troponina ao longo dos ciclos, tendo forte correlação com a dose de epirrubicina. Dentre as 78 pacientes submetidas a seis ciclos de QT (FEC 80), a concentração basal de troponina foi 1 ng/L e antes do sexto ciclo, no subgrupo que apresentou valores mais elevados de troponina ao longo do regime terapêutico, a concentração foi 28 ng/L (com amplitude de 24 a 35), demonstrando

elevação significativa. Os resultados não foram correlacionados aos parâmetros ecocardiográficos porque este foi realizado somente ao início do estudo.

Palumbo et al. (2016) avaliaram a cardiotoxicidade resultante da radioterapia em 43 pacientes, em tratamento de neoplasia mamária, por meio da mensuração da FEVE e da concentração de BNP, em um follow-up médio de 87 meses. Os resultados obtidos indicam que os valores médios da FEVE não foram significativamente alterados após a irradiação torácica. A concentração de BNP aumentou em todos os pacientes entre o 1º e o 6º mês após a RT e decrescendo no 12º mês, mantendo, entretanto, valor médio superior ao basal. Tais resultados indicam que o BNP é um bom marcador no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade induzida pela radioterapia.

Fridrik et al. (2016) comparando dois regimes de tratamento (R-COMP e R-CHOP) em pacientes diagnosticados com linfoma difuso de grandes células B, observaram que o valor médio da FEVE para ambos os grupos, ao longo do estudo, manteve-se acima de 60%, entretanto, no grupo R-CHOP ocorreram 31 mensurações da FEVE inferiores a 50% em algum momento do estudo, em comparação com apenas 10 no grupo R-COMP. A ocorrência de eventos cardiotóxicos foi similar em ambos braços do estudo, sendo identificados sete e 12 casos de IC, respectivamente, nos grupos R-COMP e R-CHOP. A concentração de NT-proBNP apresentou acentuada elevação nos últimos três ciclos do tratamento R-CHOP, sendo indicativo de cardiotoxicidade.

Catino et al. (2018) avaliaram a cardiotoxicidade induzida pelo inibidor de VEGF, sunitinib, em pacientes diagnosticados com carcinoma renal. A elevação da concentração de BNP foi associada à alteração de parâmetros de função vascular, sendo um provável indicativo de diagnóstico precoce.

No estudo de El-Sherbeny et al. (2019) 18 das 61 pacientes desenvolveram cardiotoxicidade ao longo do período de avaliação. O declínio $\geq 10\%$ na FEVE ocorreu da seguinte forma: valor médio basal – 62,8% decaindo para 45% no 6º mês e 40,3% no 9º mês. O strain longitudinal apresentou declínio acentuado de -20,07% para -16,69% no 3º mês e atingiu valor mínimo de -12,29% no 9º mês da terapia. As concentrações de NT-proBNP aumentaram ao longo do período de avaliação, sendo o valor médio basal de 14,24 ng/mL e 13,93 ng/mL para os grupos que desenvolveram cardiotoxicidade e normal, respectivamente. Ao final do estudo, os valores foram 17,36 ng/mL (grupo cardiotox) e 16,91 ng/mL (grupo normal). Tais resultados indicam que, neste caso, o fragmento N-terminal do BNP não foi um bom preditor de cardiotoxicidade.

Ferraro et al. (2019) acompanhando 130 pacientes em tratamento de linfoma de grandes células B, ao longo de 10 anos de follow-up, registraram cardiotoxicidade em 24 pacientes e óbito de 28, totalizando desfecho desfavorável de 52 pacientes. Um dos objetivos do estudo foi avaliar o uso da concentração basal de BNP como preditor de cardiotoxicidade induzida por antraciclina. Os resultados de BNP basal para os grupos toxicidade e óbito foram respectivamente, 589 pg/mL e 329 pg/mL, comparativamente a 107 pg/mL registrada no grupo sem cardiotoxicidade.

Acompanhando uma coorte de 149 pacientes em tratamento de neoplasia mamária em um follow-up médio de um ano e meio, Lu et al. (2019) observaram eventos cardiotóxicos em 52 pacientes. Os autores observaram que a concentração sérica de BNP após cada ciclo do tratamento foi superior ao valor mensurado antes da infusão, em ambos os subgrupos (presença de cardiotoxicidade e normal), entretanto, a concentração de BNP foi consideravelmente mais elevada no grupo que desenvolveu cardiotoxicidade. A concentração

do peptídeo natriurético tipo-B foi um bom preditor de cardiotoxicidade em pacientes recebendo terapia contendo antraciclinas.

Blancas et al. (2020) em um estudo retrospectivo com 66 pacientes diagnosticadas com neoplasia mamária HER2+, observaram a ocorrência de 18 casos de cardiotoxicidade (seis pacientes em estágio inicial e 12 em estágio mais avançado), sendo seis casos subclínicos e 12 sintomáticos. O valor médio da FEVE obtido neste estudo foi 60% (amplitude de 25-85%) e da concentração de NT-proBNP foi 320,6 pg/mL (amplitude 13 a 13913 pg/mL). Pacientes com idade superior a 50 anos apresentaram menor valor para FEVE e maior concentração de NT-proBNP. Observou-se associação negativa entre os valores de FEVE e de NT-proBNP, sendo este considerado como bom indicador de cardiotoxicidade, especialmente quando aliado a presença de fatores de risco, especialmente diabetes mellitus.

Avaliando as informações do grupo placebo do estudo conduzido por Boekhout et al. (2016) observa-se que os valores basais para FEVE, troponina T e NT-proBNP foram: 61%, 13 µg/L e 70 pmol/L. Foram registrados 16 eventos cardiotóxicos neste grupo e o valor basal da FEVE <55% foi considerado como preditor de cardiotoxicidade, sendo que ao longo do estudo, 80 pacientes apresentaram FEVE <55%. As concentrações de troponina T e NT-proBNP não apresentaram elevação significativa, durante o follow-up, em relação ao valor basal.

Cento e onze pacientes foram acompanhados por Lenihan et al. (2016) ao longo de um ano de follow-up. O valor médio basal da FEVE para 108 pacientes foi ≥50% e, em torno de 47% para três pacientes. A concentração basal de BNP foi superior a 100 pg/mL em nove pacientes. Ao longo do estudo, 11 pacientes desenvolveram cardiotoxicidade, sendo que um destes apresentou concentração basal de BNP de 264 pg/mL, três dias antes do evento cardiotóxico. Os 11 pacientes mencionados apresentaram redução da FEVE ao longo do

estudo, entretanto, esse parâmetro não foi um bom preditor de cardiotoxicidade, ao contrário do BNP que se mostrou eficiente no diagnóstico precoce.

As concentrações de troponina I e T e NT-proBNP foram utilizadas no monitoramento de 452 pacientes, diagnosticadas com neoplasia mamária e submetidas a diferentes regimes de trastuzumabe, em um follow-up de dois anos (Zardavas et al., 2016). Três pacientes do grupo trastuzumabe foram diagnosticadas com IC sintomática (endpoint primário); três pacientes do grupo somente observação e 28 do grupo trastuzumabe (incluindo as citadas anteriormente) desenvolveram cardiotoxicidade (endpoint secundário - IC classes I e II - assintomático ou levemente sintomático). As pacientes que apresentaram endpoint secundário registraram elevadas concentrações de troponina e NT-proBNP basais. Declínio da FEVE foi observado em quatro e 42 pacientes, respectivamente, dos grupos observacional e trastuzumabe, ao longo do estudo, sendo, observada elevação de NT-proBNP. Cerca de 157 pacientes apresentaram elevação da troponina basal e tal condição foi associada a maior risco de desenvolver cardiotoxicidade induzida pela terapia com trastuzumabe.

Kitayama et al. (2017) avaliaram a ocorrência de eventos cardiotóxicos em 40 pacientes em tratamento de neoplasia mamária, contendo epirrubicina e trastuzumabe. Cardiotoxicidade foi diagnosticada em quatro pacientes que receberam os dois fármacos. A concentração de troponina T ultrasensível foi superior nestas pacientes quando comparada as demais (0,044 ng/mL vs 0,013 ng/mL e 0,039 ng/mL vs 0,007 ng/mL) e o pico da concentração de troponina foi evidenciado antes da ocorrência do evento cardiotóxico. A concentração de BNP foi similar entre os grupos ao longo do estudo.

O estudo realizado por Song et al. (2017) comparou a ecocardiografia bidimensional e tridimensional na avaliação de 89 pacientes em tratamento de linfoma e, adicionalmente, mensurou as concentrações dos biomarcadores. Observou-se que após quatro ciclos de

quimioterapia contendo antraciclina, as concentrações de troponina T ultrasensível se elevaram (0,005 para 0,018 ng/mL e 0,024 ng/mL após o tratamento). A concentração de NT-proBNP manteve-se praticamente constante ao longo do estudo. Destaca-se a comparação dos resultados obtidos para o strain longitudinal, pelas técnicas 2D e 3D, sendo, respectivamente: basal: -21,5 e -21,8%; após o quarto ciclo: -20,7 e -19,3%; após a terapia: 23,1 e -16,9%.

No estudo de Ponde et al. (2018) as capacidades preditiva e diagnóstica dos biomarcadores foram avaliadas em pacientes recebendo dois regimes terapêuticos no tratamento de neoplasia mamária. A elevação na concentração dos biomarcadores foi identificada em 59 das 280 pacientes do estudo, sendo o aumento de NT-proBNP registrado em maior número do que a troponina -T (elevada em apenas sete mensurações). Eventos cardíacos ocorreram em 11 pacientes, sendo observada elevação de NT-proBNP nestas participantes. Entretanto, a baixa ocorrência de eventos cardiotóxicos e a alteração discreta na concentração dos biomarcadores, não permitiu estabelecer associação entre os eventos.

No ensaio clínico randomizado conduzido por Avila et al. (2018) ocorreram eventos cardiotóxicos em 13 das 96 pacientes do grupo placebo. O valor médio basal da FEVE, neste grupo, foi 65,2% e as concentrações médias de troponina I e BNP foram, respectivamente, 0,005 ng/mL e 12,00 pg/mL. A variação da FEVE ao longo das semanas 6, 12 e 24 foi: 64,6%; 64,6% e 63,9%. A avaliação sequencial de troponina I (ng/mL) e de BNP (pg/mL), nas semanas 3, 6, 9, 12 e 24 obteve os seguintes resultados: Troponina: 0,001; 0,006; 0,015; 0,037 e 0,010; BNP: 13,00; 12,00; 14,00; 11,00 e 10,00. Observa-se que a concentração de troponina, ao longo da terapia com antraciclina, aumentou gradativamente até atingir o máximo na 12ª semana. Disfunção diastólica foi diagnosticada em 14 pacientes, no início do estudo e, em 32

ao final da terapia. Tal resultado indica evolução progressiva associada a elevação de troponina, ou seja, esta se caracterizou como bom indicador de disfunção diastólica.

Poreba et al. (2018) avaliaram a eventual cardiotoxicidade em 48 pacientes após o transplante de *stem cells*, por meio da quantificação de troponina T e NT-proBNP. A concentração de troponina sérica foi similar antes e após o procedimento. Entretanto, ocorreu elevação de NT-proBNP após o transplante, o que seria resultado do regime com altas doses de quimioterápicos efetuado no período pré-cirúrgico (pré-transplante).

O comportamento (fenótipo) da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi avaliado por Demissei et al. (2019) em uma coorte de 314 pacientes diagnosticadas com câncer de mama, em tratamento com antraciclina e/ou trastuzumabe, com follow-up superior a três anos. Os autores identificaram três fenótipos para a FEVE, assim classificada: classe I – estável; classe II – declínio modesto e persistente; classe III – declínio precoce significativo seguido por recuperação parcial. Neste estudo, 61 pacientes desenvolveram cardiotoxicidade. A redução do strain longitudinal foi associada às classes II e III; a elevação da concentração de NT-proBNP foi significativa na classe II. O comportamento da troponina T ultrasensível foi similar para as três classificações da FEVE.

Demissei et al. (2019) avaliaram o potencial cardiotóxico da radioterapia em pacientes diagnosticados com neoplasia mamária, pulmonar e hematológica (linfoma) por meio da concentração de biomarcadores cardíacos, inflamatórios e da função vascular. A concentração de troponina T ultrasensível, nos três subgrupos, após a irradiação foi inferior a mensuração realizada antes do procedimento. Comportamento similar foi observado na avaliação do fragmento N-terminal do BNP.

Cornell et al. (2019) avaliaram a ocorrência de cardiotoxicidade em 95 pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, em tratamento com inibidores de proteassoma,

acompanhados por 25 meses. Os autores observaram a ocorrência de 64 eventos cardiotóxicos, com incidência de 51% nos pacientes medicados com carfilzomibe. Pacientes que apresentavam valor basal para BNP ou NT-proBNP mais elevado tiveram maior incidência de cardiotoxicidade. Observou-se, também, que o grupo carfilzomibe registrou maior concentração do biomarcador, três semanas após o início do tratamento. Neste estudo, associou-se a elevação sérica do peptídeo natriurético tipo-B à ocorrência de eventos adversos cardiovasculares, o que não ocorreu para troponina e nem para as alterações da FEVE.

Em um ensaio clínico randomizado, Rüger et al. (2020) avaliaram 853 pacientes em estágio inicial do tratamento de câncer de mama. A cardiotoxicidade ocorreu em 119 pacientes, sendo que nestas pacientes observou-se elevação significativa de NT-proBNP, seis semanas após o início do tratamento (100,2 pg/mL vs 81,9 pg/mL no grupo sem cardiotoxicidade). Adicionalmente, observou-se correlação negativa FEVE vs NT-proBNP, ao final do estudo. Por outro lado, a concentração de troponina T ultrasensível não se elevou de forma significativa, entre os grupos, neste estudo.

Estudo retrospectivo realizado por Hinrichs et al. (2020) avaliou o desenvolvimento de cardiotoxicidade em 116 pacientes (mensuração da FEVE e dos biomarcadores) de uma coorte de 485 pacientes. A cardiotoxicidade foi diagnosticada em 30 pacientes (redução da FEVE >10% para um valor inferior a 50%), sendo que nestes a concentração de troponina I e NT-proBNP foi superior aos demais. Foi observada associação negativa FEVE vs troponina I no subgrupo de pacientes em tratamento de melanoma. No subgrupo de pacientes com neoplasia mamária, a correlação ocorreu entre a FEVE e o NT-proBNP. Em 210 pacientes, avaliou-se o strain longitudinal e observou-se que 35% destes (74) apresentaram redução do

GLS (<-20%) e concentração elevada de NT-proBNP. Tais resultados reforçam a importância dos biomarcadores como parte integrante do diagnóstico de cardiotoxicidade.

Oliveira et al. (2020) avaliaram a capacidade prognóstica da troponina-T ultrasensível e do NT-proBNP em pacientes com diagnóstico de carcinoma de cabeça e pescoço. Ao longo de 36 meses de follow-up, ocorreu óbito de 37 dos 118 pacientes. Os resultados do estudo demonstraram correlação entre o aumento da concentração de NT-proBNP e prognóstico desfavorável, indicando que o NT-proBNP foi um bom marcador da condição cardiovascular destes pacientes.

O estudo conduzido por Demissei et al. (2020) avaliou as alterações nos biomarcadores cardíacos de pacientes em tratamento de câncer de mama, submetidas a três regimes terapêuticos distintos (doxorrubicina; trastuzumabe e doxo + trastuzumabe). Os autores observaram alteração no comportamento dos biomarcadores nos três regimes terapêuticos. A concentração da troponina - T ultrasensível elevou-se nos grupos que receberam doxo e doxo+trast, nos primeiros seis meses, com posterior declínio até próximo aos valores basais. O grupo que recebeu doxorrubicina seguida de trastuzumabe apresentou maior elevação de NT-proBNP, sendo este correlacionado ao declínio da FEVE.

Mihalcea et al. (2020) avaliaram a capacidade do regime CHOP de quimioterapia (contendo ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) em induzir cardiotoxicidade em pacientes portadores de linfoma não Hodgkin. Dos 110 participantes do estudo, 18 desenvolveram cardiotoxicidade confirmada pela elevação da concentração dos biomarcadores (troponina I e NT-proBNP) e redução dos parâmetros ecocardiográficos (FEVE e GLS). Os resultados a seguir, corroboram que os exames de imagem e os biomarcadores são complementares no diagnóstico precoce da cardiotoxicidade.

Tabela 10. Pacientes com diagnóstico de cardiotoxicidade - resultados Mihalcea et al. (2020)

Parâmetro	Grupo I: cardiotoxicidade
FEVE (%)	Basal: 61 Após o 3º ciclo: 55 Final: 48
GLS (-%)	Basal: 22,7 Após o 3º ciclo: 14,8 Final: 11,5
Troponina I (ng/mL)	Basal: 0,007 Após o 3º ciclo: 0,045 Final: 0,078
NT-proBNP (pg/mL)	Basal: 74 Após o 3º ciclo: 94 Final: 110

Comparativamente, os pacientes que não desenvolveram cardiotoxicidade apresentaram valores médios, ao final do estudo de: FEVE: 56%; GLS: -16,5%; Troponina 0,025 ng/mL e NT-proBNP: 98(pg/mL. Com exceção do valor de NT-proBNP, os valores foram significativamente diferentes entre os grupos.

O estudo conduzido por Stefanovic et al. (2021) avaliou se a radioterapia intraoperatória (IORT) poderia produzir cardiotoxicidade aguda, em pacientes com diagnóstico precoce de câncer de mama, por meio da quantificação de troponina e NT-proBNP. As concentrações de troponina foram similares entre os grupos com e sem radioterapia intraoperatória, tanto pré quanto pós-operatória sendo, respectivamente, 0,017 ng/mL vs 0,018 ng/mL; 0.019 ng/mL vs 0.018 ng/mL. Por outro lado, a concentração de NT-proBNP foi superior no grupo sem radioterapia mensurada 24 horas após o procedimento. Enquanto os valores pré e pós-operatórios para o grupo com IORT foram 158,154 pg/mL vs 162,109 pg/mL, para o grupo controle foram: 168,846 pg/mL vs 232,527 pg/mL. De acordo com os resultados obtidos, os autores afirmaram que o procedimento foi seguro, não promovendo eventos cardiotóxicos agudos, entretanto, estudos com follow-up mais extenso são necessários.

A análise criteriosa dos resultados das publicações integrantes desta revisão reforça a importância do uso clínico dos biomarcadores de lesão cardíaca, troponina e BNP / NT-proBNP, no seguimento de pacientes oncológicos. Em 14 publicações observou-se aumento da concentração dos biomarcador sem declínio da FEVE, caracterizando a detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pela terapêutica antineoplásica. A atuação complementar ao diagnóstico ecocardiográfico (declínio da FEVE e concomitante elevação da concentração do biomarcador) foi verificada em cinco publicações. O valor preditivo positivo foi confirmado em cinco estudos analisados e o valor prognóstico em uma publicação. Dessa forma, dentre os 29 artigos avaliados, 25 reforçam a importância clínica dos biomarcadores nas diferentes etapas do tratamento oncológico.

6. CONCLUSÃO

A análise dos resultados extraídos das 29 publicações selecionadas para compor esta revisão, permite a elaboração de algumas inferências, destacadas a seguir.

Em relação ao perfil demográfico, observa-se que 80,1% da população (4805 pacientes) avaliada foi constituída pelo gênero feminino e a faixa etária ficou em torno de, aproximadamente, 56 anos (55,85 anos).

Os fatores de risco mais prevalentes, na população avaliada, foram hipertensão arterial sistêmica e tabagismo. Ressalta-se que ambos são condições que poderiam ser evitadas ou, ainda, passíveis de modificação.

As neoplasias mamária e hematológicas estavam presentes na quase totalidade das publicações e, em aproximadamente, 90% da população avaliada. Dessa forma, a

quimioterapia tradicional, representada por antraciclinas e trastuzumabe, foi alvo de 19 dos 29 estudos analisados; três avaliaram os efeitos da irradiação e cinco destacaram as novas terapias, incluindo: os inibidores de VEGF, de checkpoint, de proteassoma; terapias com células CAR-T e *stem cells*.

A diversidade dos estudos selecionados, especialmente quanto ao delineamento experimental (esquema terapêutico, follow-up, mensuração de variáveis, entre outros) não permite a comparação exata dos resultados. Entretanto, todos foram analisados por um critério semelhante cuja finalidade foi avaliar o papel dos biomarcadores de lesão cardíaca, troponina e peptídeo natriurético do tipo-B, e sua importância clínica no diagnóstico precoce da cardiotoxicidade. Nesse sentido, 25 das 29 publicações reforçam a importância dos biomarcadores como parte integrante da avaliação dos pacientes submetidos a terapias potencialmente cardiotóxicas, atuando na predição e diagnóstico da cardiotoxicidade. Ressalta-se que os biomarcadores podem ser uma ferramenta complementar aos métodos de imagem mas, também, podem ser essenciais visto que o declínio da fração de ejeção do ventrículo esquerdo é um fenômeno tardio, ou seja, o diagnóstico da cardiotoxicidade subclínica pode ser realizado por meio dos biomarcadores. Pesquisas adicionais são necessárias para o melhor entendimento do papel dos biomarcadores e, também para que seja possível a padronização de técnicas e valores de referência.

7. REFERÊNCIAS

Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. (2019) Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). **Journal of the American College of Cardiology** 25:3099-3108. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.038.

Ananthan K, Lyon AR (2020) The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. **Journal of Cardiovascular Translational Research** 13:431–450.

Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. (2017) Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Oncology** 35:893-911.

Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. (2013) Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. **Journal of Clinical Oncology** 31:3673–3680.

Auerbach SR, Miyamoto SD (2016) Biomarkers in pediatric heart failure. **Progress in Pediatric Cardiology** 43:11–15.

Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. (2018) Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. **Journal of the American College of Cardiology** 20:2281-2290. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.

Blancas I, Martín-Pérez FJ, Garrido JM, Rodríguez-Serrano F (2020) NT-proBNP as predictor factor of cardiotoxicity during trastuzumab treatment in breast cancer patients. **The Breast** 54:106-113. DOI:10.1016/j.breast.2020.09.001

Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. (2016) Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Medical Association – JAMA Oncology** 8:1030-7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1726.

Brasil (2012). Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. 92 p. (Série A: Normas e Manuais Técnicos).

Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. (2004) Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. **Circulation** 109:2749–2754. <https://DOI.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC>.

Catino AB, Hubbard RA, Chirinos JA, et al. (2018) Longitudinal Assessment of Vascular Function With Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. **Circulation: Heart Failure** 11(3):e004408. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004408.

Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. (2020) Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). **European Journal of Heart Failure** 22(9):1504-1524. DOI: 10.1002/ejhf.1957.

Cho GY, Marwick TH, Kim HS, et al. (2009) Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. **Journal of the American College of Cardiology** 54:618-624.

Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. (2019) Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. **Journal of Clinical Oncology** 37:1946-1955. DOI: 10.1200/JCO.19.00231.

Cummins B, Auckland ML, Cummins P (1987) Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. **American Heart Journal** 113:1333-44. DOI: 10.1016/0002-8703(87)90645-4.

De Iuliis F, Salerno G, Taglieri L, et al. (2016) Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. **Tumour Biology** 37:3379-87. DOI: 10.1007/s13277-015-4183-7.

De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G. (2015) The Relation Between Global Longitudinal Strain and Serum Natriuretic Peptide Is More Strict Than That Found Between the Latter and Left Ventricular Ejection Fraction: A Retrospective Study in Chronic Heart Failure. **Journal of Clinical Medicine Research** 7(12):979-88. doi: 10.14740/jocmr2370w.

Demissei BG, Finkelman BS, Hubbard RA, et al. (2019) Detailed phenotyping reveals distinct trajectories of cardiovascular function and symptoms with exposure to modern breast cancer therapy. **Cancer** 125:2762-2771. DOI:10.1002/cncr.32149

Demissei BG, Freedman G, Feigenberg SJ, et al. (2019) Early Changes in Cardiovascular Biomarkers with Contemporary Thoracic Radiation Therapy for Breast Cancer, Lung Cancer, and Lymphoma. **International Journal of Radiation Oncology - Biology – Physics** 103:851-860. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.013.

Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. (2020) Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. **Journal of the American Heart Association** 9(2):e014708. DOI:10.1161/JAHA.119.014708

Dolci A, Panteghini M (2006) The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. **Clinica Chimica Acta** 369:179–187. <https://DOI.org/10.1016/j.cca.2006.02.042>.

Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS (2016) Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). **BMJ open** 6:e011458, 2016.

El-Sherbeny WS, Sabry NM, Sharbay RM (2019) Prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. **Journal of Echocardiography** 17:76-83. DOI: 10.1007/s12574-018-0394-4.

Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J (2014) Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. **Journal of the American Heart Association** 3:e000472.

Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A (2011) The Utility of Cardiac Biomarkers, Tissue Velocity and Strain Imaging, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Predicting Early Left Ventricular Dysfunction in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor II–Positive Breast Cancer Treated With Adjuvant Trastuzumab Therapy. **Journal of the American College of Cardiology** 57.

FDA-NIH **Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource.** Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/ (Publicado em 28 de janeiro de 2016; atualizado em 25 de janeiro de 2021; acesso em 22 de junho de 2021).

Ferraro MP, Gimeno-Vazquez E, Subirana I, et al. (2019) Anthracycline-induced cardiotoxicity in diffuse large B-cell lymphoma: NT-proBNP and cardiovascular score for risk stratification. **European Journal of Haematology** 102:509-515. DOI: 10.1111/ejh.13234.

Feroze AR; Leya J, Herron T, Hayek SS (2020) Clinical and Research Tools for the Study of Cardiovascular Effects of Cancer Therapy. **Journal of Cardiovascular Translational Research** 13:417–430.

Fridrik MA, Jaeger U, Petzer A, et al. (2016) Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14). **European Journal of Cancer** 58:112-21. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.004.

Hinrichs L, Mrotzek SM, Mincu R, et al. (2020) Troponins and Natriuretic Peptides in Cardio-Oncology Patients—Data From the ECoR Registry. **Frontiers of Pharmacology** 11. DOI.org/10.3389/fphar.2020.00740

Inanc MT, Karadavut S, Aytekin M, et al. (2016) The relationship between plasma hyaluronan levels and anthracycline-related cardiotoxicity in breast cancer patients. **International Journal of Cardiology** 218:246-251. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.054.

Jones M, O'Gorman P, Kelly C, Mahon N, Fitzgibbon MC (2017) High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. **Annals of Clinical Biochemistry** 54:149-157. DOI: 10.1177/0004563216650464.

Katrakha IA (2013) Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions. **Biochemistry (Moscow)** 78:1447-1465.

Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, et al. (2017) High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. **Breast Cancer** 24:774-782. DOI: 10.1007/s12282-017-0778-8.

Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. (2014) Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. **Journal of the American College of Cardiology** 63(8):809–816

Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, et al. (2016) The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. **Journal of Cardiac Failure** 22(6):433-8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.04.003.

Lipshultz SE, Faha, Chair; Adams MJ, et al. (2013) Long-term Cardiovascular Toxicity in Children, Adolescents, and Young Adults Who Receive Cancer Therapy: Pathophysiology, Course, Monitoring, Management, Prevention, and Research Directions A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation** 127:1927-1995.

Lu X, Zhao Y, Chen C, Han C, Xue L, Xing D, Huang O, Tao M (2019) BNP as a marker for early prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. **Oncology Letters** 18(5):4992-5001. DOI: 10.3892/ol.2019.10827.

Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. (2018) Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. **Journal of the American College of Cardiology** 71(16):1755-1764. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.

Mancini MC, Cardoso JR, Sampaio RF, et al. (2014) Tutorial for writing systematic reviews for the Brazilian Journal of Physical Therapy (BJPT). **Brazilian Journal of Physical Therapy** 18(6):471-480. <https://DOI.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0077>

Mihalcea D, Florescu M, Bruja R, Patrascu N, Vladareanu AM, Vinereanu D (2020) 3D echocardiography, arterial stiffness, and biomarkers in early diagnosis and prediction of CHOP-induced cardiotoxicity in non-Hodgkin's lymphoma. **Scientific Report** 10(1):18473. DOI: 10.1038/s41598-020-75043-3.

Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLOS Medicine** 6:p. e 1000097.

Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al (1991) Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. **Journal of Clinical Investigation** 87:1402-1412.

Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H (2006) The role of natriuretic peptides in cardioprotection. **Cardiovascular Research** 69: 318–328.

Oliveira KG de, Thebit MM, Andrade TU, et al. (2020) Prognostic value of pretreatment cardiovascular biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma. **Oral Disease** DOI: 10.1111/odi.13691.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Systematic Reviews** 10:89 <https://DOI.org/10.1186/s13643-021-01626-4>

Palumbo I, Palumbo B, Fravolini ML, et al. (2016) Brain natriuretic peptide as a cardiac marker of transient radiotherapy-related damage in left-sided breast cancer patients: A prospective study. **Breast** 25:45-50. DOI: 10.1016/j.breast.2015.10.004.

Ponde N, Bradbury I, Lambertini M, et al. (2018) 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). **Breast Cancer Research and Treatment** 168(3):631-638. DOI: 10.1007/s10549-017-4628-3.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. (2016) ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European Journal of Heart Failure** 18:891–975.

Poręba M, Gać P, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. (2018) Evaluation of the impact of treatment with hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) on biochemical markers of heart function and novel electrocardiographic markers of repolarization in patients with hematological malignancies. **Medical Oncology** 31;35(12):162. DOI: 10.1007/s12032-018-1221-5.

Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM (2009) Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. **Handbook of Experimental Pharmacology** 191:341–366. DOI:10.1007/978-3-540-68964-5_15.

Précoma DB, de Oliveira GMM, Simão AF, et al. (2019) **Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 105p. DOI: 10.5935/abc.20190204
Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-prevencao-cardiovascular-portugues.pdf> Acesso em 03 de maio de 2021.

Pudil R, Mueller C, Celutkienė J et al. (2020) Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. **European Journal of Heart Failure** 22:1966–1983. DOI:10.1002/ejhf.2017.

Rohde LE, Montera MW, Bocchi EA, et al. (2018) Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. 111(3):436-539.

Rüger AM, Schneeweiss A, Seiler S, et al. (2020) Cardiotoxicity and Cardiovascular Biomarkers in Patients With Breast Cancer: Data From the GeparOcto-GBG 84 Trial. **Journal of the American Heart Association** 9(23):e018143. DOI:10.1161/JAHA.120.018143

Sengelov M, Jorgensen PG, Jensen JS, Bruun NE et al. (2015) Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. **Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging** 8:1351-1359.

Shelburne N, Adhikari B, Brell J, et al. (2014) Cancer treatment-related cardiotoxicity: current state of knowledge and future research priorities. **Journal of the National Cancer Institute** 106(9). DOI:10.1093/jnci/dju232

Song FY, Shi J, Guo Y, Zhang CJ, Xu YC, Zhang QL, Shu XH, Cheng LL (2017) Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. **International Journal of Cardiovascular Imaging** 33(6):857-868. DOI: 10.1007/s10554-017-1082-6.

Stefanovic S, Berlit S, Sperk E, Wenz F, Weiß C, Trinkmann F, Sütterlin M, Tuschy B (2021) Cardiac serum marker alterations after intraoperative radiotherapy with low-energy x-rays in early breast cancer as an indicator of possible cardiac toxicity. **Strahlenther Onkologie** 197(1):39-47. DOI: 10.1007/s00066-020-01671-3.

Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. (1992) Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. **Pediatrics** 89:942–949.

Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH (2014) Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy A Systematic Review. **Journal of the American College of Cardiology** 63:2751-2768.

Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3 (2020) Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **JBIM Manual for Evidence Synthesis**. JBI. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://DOI.org/10.46658/JBIMES-20-04>

Tzolos E, Adamson PD, Hall PS, et al. (2020) Dynamic Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I in Response to Anthracycline-Based Chemotherapy. **Clinical Oncology** 32(5):292-297. DOI: 10.1016/j.clon.2019.11.008.

Vecchisa R de, Baldib C, Biase G di (2015) The Relation Between Global Longitudinal Strain and Serum Natriuretic Peptide Is More Strict Than That Found Between the Latter and Left Ventricular Ejection Fraction: A Retrospective Study in Chronic Heart Failure. **Journal of Clinical Medical Research** 7(12):979-988.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: (2013) ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation** 128:e240-e327.

White HD (2011) Pathobiology of Troponin Elevations* Do Elevations Occur With Myocardial Ischemia as Well as Necrosis? **Journal of the American College of Cardiology** 57(24).

Zamorano JL., Lancellotti P, Rodriguez MD, et al. (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. **European Heart Journal** 37(36):2768-2801. <https://DOI.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.

Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. (2017) 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). **European Journal of Heart Failure** 19:9-42.

Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, et al. (2017) Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. **Journal of Clinical Oncology** 10;35(8):878-884. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7916.

Zhao R, Shu F, Zhang C, Song F, Xu Y, Guo Y, Xue K, Lin J, Shu X, Hsi DH, Cheng L (2020) Early Detection and Prediction of Anthracycline-Induced Right Ventricular Cardiotoxicity by 3-Dimensional Echocardiography. **Journal of the American College of Cardiology: Cardioncology** 2:13-20.