

Disfunção Ventricular Assintomática e Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida Secundária à Quimioterapia Clássica

Asymptomatic Ventricular Dysfunction and HFrEF Secondary to Classic Chemotherapy

Monica S. Avila,¹ Deborah de Sá Pereira Belfort,¹ Silvia Marinho Martins,² Ludhmila Abrahão Hajjar¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) – Ambulatório de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca,² Recife, PE – Brasil

Introdução

Avanços na oncologia, tais como melhor acesso ao sistema de saúde, diagnóstico precoce do câncer e novas quimioterapias, têm levado a uma maior sobrevida de pacientes com câncer nas últimas décadas.¹ No entanto, essa população é vulnerável a eventos cardiovasculares adversos relacionados a medicamentos, como a cardiomiopatia, que leva à insuficiência cardíaca e compromete a sobrevida e a qualidade de vida.^{2,3} Dentre as diferentes classes de quimioterápicos, classicamente as antraciclina e o trastuzumabe se destacam como os mais relacionados à cardiomiopatia. As antraciclina podem causar disfunção cardíaca em sobreviventes de câncer em 9% dos casos, dependendo dos fatores de risco e dose cumulativa, e o trastuzumabe pode causá-la em 18,6% dos casos com quimioterapia adjuvante.^{4,5}

Mecanismos de agressão e fisiopatologia

As antraciclina interferem na replicação de células cancerígenas de proliferação rápida, estabilizando o complexo topoisomerase 2, uma enzima que regula a síntese de DNA e RNA. Nos cardiomiócitos, como consequência, causam a quebra do DNA de fita dupla, levando à disfunção mitocondrial, à liberação de espécies reativas de oxigênio e subsequente lesão do cardiomiócito.⁶ Além disso, as antraciclina se ligam ao ferro, levando também à produção de espécies reativas de oxigênio.⁷ A cardiotoxicidade por antraciclina geralmente leva à morte irreversível dos cardiomiócitos.

O mecanismo da cardiotoxicidade por trastuzumabe não está completamente esclarecido, mas acredita-se que o bloqueio do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) leve à desregulação do fator de crescimento, afetando o crescimento e a homeostase dos cardiomiócitos.⁸

Palavras-chave

Cardiotoxicidade; Insuficiência Cardíaca; Antraciclina; Trastuzumabe

Correspondência: Monica S. Avila •
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44.
CEP 05403000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mo_avila@hotmail.com
Artigo recebido em 21/11/2022, revisado em 23/01/2023, aceito em 30/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220078>

No entanto, raramente levam à morte celular, o que explica em parte a reversibilidade da lesão miocárdica causada pelo trastuzumabe.

Fatores de risco

Existem fatores de risco conhecidos para cardiotoxicidade: sexo feminino; idade inferior a 18 anos ou superior a 65 anos; comorbidades como hipertensão ou outra doença cardiovascular prévia, diabetes, obesidade e insuficiência renal; alta dose cumulativa de antraciclina; associação de quimioterápicos, principalmente trastuzumabe e antraciclina; alterações genéticas, como trissomia do cromossomo 21 e hemocromatose; e radioterapia mediastinal (Tabela 1).^{5,9} A incidência de eventos cardiovasculares nos 10 dias após a administração de antraciclina é inferior a 2% no grupo de baixo risco e superior a 5% no grupo de alto risco.¹⁰

Definição de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

A definição clássica reconhecida de cardiotoxicidade é baseada em alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).¹² Uma queda de 10% para um valor abaixo de 50% ou associada a sintomas de insuficiência cardíaca durante ou após o uso de um agente cardiotoxíco sugere cardiotoxicidade.² No entanto, a definição internacional mais recente para toxicidade cardiovascular relacionada à terapia do câncer¹³ em relação à disfunção cardíaca contempla não apenas alterações na fração de ejeção, mas também um declínio do *strain* longitudinal global (SLG) e/ou um novo aumento em biomarcadores e/ou sintomas de insuficiência cardíaca (Tabela 2).

Apresentação clínica

A vigilância ativa em relação à função cardíaca durante a quimioterapia com antraciclina e trastuzumabe é recomendada nas diretrizes atuais; assim, os pacientes frequentemente ainda estão assintomáticos no momento do diagnóstico de cardiotoxicidade. Os sintomas de insuficiência cardíaca são a apresentação clássica, com sinais de congestão. A apresentação de insuficiência cardíaca aguda é possível e requer hospitalização e até mesmo inotrópicos ou suporte circulatório mecânico.⁶

Marcadores de cardiotoxicidade subclínica

Tradicionalmente, a FEVE por ecocardiograma tem sido utilizada como ferramenta fundamental para detectar

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Avaliação do risco de cardiotoxicidade

Fatores relacionados à terapia	Fatores relacionados ao paciente
Baixo risco de cardiotoxicidade	
ANT de dose mais baixa (por exemplo, doxorubicina < 200 mg/m ² , epirubicina < 300 mg/m ²), formulações lipossomais	Idade > 18 e < 50 anos
Trastuzumabe sem ANT	
Médio risco de cardiotoxicidade	
ANT de dose moderada (doxorubicina 200 a 400 mg/m ² ou epirubicina 300 a 600 mg/m ²)	Idade 50 a 64 anos
ANT seguido de trastuzumabe	1 ou 2 fatores de risco CV, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina, tabagismo
Inibidores de tirosina quinase VEGF	
Inibidores de tirosina quinase Bcr-Abl de segunda e terceira geração	
Inibidores de proteassoma	
Combinação de inibidores do checkpoint imunológico	
Alto risco de cardiotoxicidade	
ANT e trastuzumabe simultaneamente / simultâneos	Idade ≥ 65 anos
ANT de alta dose (doxorubicina ≥ 400 mg/m ² ou epirubicina ≥ 600 mg/m ²)	> 2 fatores de risco CV, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina, tabagismo
ANT de dose moderada mais radioterapia no tórax esquerdo	Diabetes
Troponina cardíaca elevada pós-ANT antes da terapia direcionada a HER2	Doença CV subjacente: DAC, DAP, CMP, doença cardíaca valvular grave, insuficiência cardíaca
Radioterapia de alta dose no tórax central, incluindo o coração no campo de radiação ≥ 30 Gy	FEVE pré-tratamento reduzida ou baixa-normal (50% a 54%)
Inibidores de tirosina quinase VEGF após quimioterapia anterior com ANT	Terapia oncológica anterior

ANT: antraciclina; Bcr-Abl: região de cluster de ponto de interrupção-Abelson; CMP: cardiomiopatia; CV: cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular. Adaptado de Celutkiene et al., 2020.¹¹

Tabela 2 – Cardiotoxicidade relacionada à terapia do câncer

CTRTC sintomática (IC)	Muito grave	IC que requer suporte inotrópico, suporte circulatório mecânico ou consideração de transplante
	Grave	Hospitalização por IC
	Moderada	Necessidade de intensificação ambulatorial de terapia diurética e de IC
	Leve	Sintomas leves de IC, sem necessidade de intensificação da terapia
CTRTC assintomática	Grave	Nova redução da FEVE para < 40%
	Moderada	Nova redução da FEVE em 10 pontos percentuais para FEVE de 40% a 49% OU Nova redução da FEVE < 10 pontos percentuais para FEVE de 40% a 49% E novo declínio relativo no SLG em > 15% da linha de base OU novo aumento nos biomarcadores cardíacos
	Leve	FEVE ≥ 50% novo declínio relativo no SLG em > 15% da linha de base E/OU novo aumento nos biomarcadores cardíacos

CTRTC: cardiotoxicidade relacionada à terapia do câncer; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; SLG: strain longitudinal global. Adaptado das Diretrizes de Cardio-oncologia da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2022.¹⁴

disfunção cardíaca. No entanto, a redução da FEVE pode representar um estágio tardio de lesão miocárdica; portanto, permite apenas o diagnóstico em um ponto em que a recuperação total é menos provável. Com a finalidade de melhorar a detecção de cardiotoxicidade, há um crescente corpo de evidências sobre o uso de elevação de biomarcadores¹⁵ e redução do *strain* miocárdico¹⁶ como marcadores de cardiotoxicidade subclínica.

A elevação da troponina I cardíaca foi descrita em um terço dos pacientes após altas doses de antraciclina,^{16,17} e o grau de elevação da troponina I cardíaca foi associado à dose cumulativa de antraciclina.¹⁸ Esse biomarcador também está associado ao grau de disfunção ventricular esquerda. Em uma coorte, pacientes que atingiram nível de troponina I cardíaca acima de 0,5 ng/mL apresentaram redução significativa e persistente da FEVE, enquanto

pacientes com diminuição transitória da FEVE apresentaram níveis de troponina I cardíaca abaixo de 0,5 ng/mL.¹⁶⁻¹⁸ Em outro estudo, valores persistentes de troponina I cardíaca > 0,08 ng/mL mais de um mês após a terapia foram associados a 84% de risco de cardiotoxicidade, enquanto troponina I cardíaca abaixo do intervalo de referência foi associado a 1% de risco.¹⁷

Além das troponinas, outros biomarcadores têm sido estudados na cardiotoxicidade subclínica. Os peptídeos natriuréticos apresentam correlação controversa com a cardiotoxicidade na literatura. Algumas evidências sugerem uma associação entre o nível de NT-proBNP e a dose cumulativa de antraciclina.^{19,20} No entanto, em duas coortes, enquanto a troponina cardíaca previu a cardiotoxicidade, os peptídeos natriuréticos não.^{21,22} Marcadores de inflamação e disfunção endotelial também são alvos de pesquisa,²³ mas são menos utilizados na prática clínica.

A identificação precoce de disfunção ventricular esquerda subclínica também é possível por meio de SLG, que é uma avaliação do *speckle-tracking* bidimensional que permite o estudo da deformação miocárdica global e regional para detectar alterações sutis na função sistólica, especialmente relacionadas à quimioterapia com antraciclina.¹⁶ O uso de SLG poderia identificar pacientes com maior risco de cardiotoxicidade e melhorar a vigilância cardíaca.

Evidências de uma metanálise incluindo 21 estudos e 1.782 pacientes com câncer sugerem que o SLG pode identificar disfunção miocárdica subclínica e também tem implicações prognósticas em relação à cardiotoxicidade induzida por quimioterapia ou insuficiência cardíaca, apesar de algumas limitações dos estudos, como: heterogeneidade estatística significativa entre estudos, valores de corte de SLG variáveis e viés de publicação.¹⁶ Usando esse raciocínio, o estudo SUCCOUR avaliou uma abordagem baseada em SLG para iniciar a cardioproteção em comparação com o tratamento padrão para minimizar os riscos de redução futura da FEVE, de interrupção da terapia do câncer ou de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.²⁴ Pacientes expostos a antraciclina com outro fator de risco para insuficiência cardíaca foram inscritos para iniciar cardioproteção com um inibidor da enzima conversora de angiotensina e betabloqueador após redução de 10% da FEVE para menos de 55% ou redução de 5% com sintomas de insuficiência cardíaca ou após redução relativa de SLG de 12%. Comparando os dois grupos, não houve diferença na fração de ejeção final. Porém, no acompanhamento final, 44 pacientes no braço guiado por SLG foram tratados com medicamentos cardioprotetores, em comparação com apenas 20 pacientes que receberam o mesmo tratamento no braço guiado por fração de ejeção. Como resultado, 21 pacientes (13,7%) no braço guiado por fração de ejeção, em comparação com apenas 9 pacientes (5,8%) no braço guiado por SLG, preencheram os critérios para disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer ($p = 0,022$). Em uma análise post-hoc, o estudo também mostrou menor redução na fração de ejeção entre os pacientes tratados com base no SLG (2,9%) em comparação com os pacientes tratados com base na fração de ejeção (9,1%).²⁴

Monitoramento

A frequência da avaliação cardiovascular na monitorização da cardiotoxicidade depende tanto do risco cardiovascular, que envolve fatores de risco individuais, quanto do risco intrínseco da quimioterapia, levando a protocolos diferentes baseados no risco individual.

Em 2022, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou as Diretrizes Cardio-oncológicas,¹⁴ que sugerem a monitorização com ecocardiograma (incluindo SLG e FEVE tridimensional), eletrocardiograma e biomarcadores para identificar marcadores subclínicos de cardiotoxicidade e considerar medicamentos cardioprotetores com base no risco cardiovascular individual e tipo de quimioterapia.

A Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia¹⁵ sugere uma abordagem um pouco diferente (Figuras 1 e 2). Intervalos diferentes também são usados dependendo da FEVE basal. Para antraciclina, se a FEVE basal for > 55%, recomenda-se apenas ecocardiograma após 3, 6 e 12 meses. Se a FEVE estiver entre 50% e 55%, além do ecocardiograma, recomenda-se também a análise da troponina e dos peptídeos natriuréticos menos de 72 horas após a exposição às antraciclina. Se a FEVE for < 50%, deve-se iniciar prontamente o tratamento da insuficiência cardíaca, e a primeira avaliação por imagem deve ser feita após 45 dias. Para trastuzumabe, se a FEVE for > 55%, o ecocardiograma deve ser feito após 12 e 24 semanas e ao final do tratamento. Se a FEVE estiver entre 50% e 55%, além do ecocardiograma, recomenda-se também a análise da troponina e dos peptídeos natriuréticos menos de 72 horas após a exposição. Se a FEVE for < 50%, deve-se iniciar prontamente o tratamento da insuficiência cardíaca e a avaliação por imagem deve ser realizada após 12 semanas, 18 semanas e ao final do tratamento.

Prevenção primária da cardiomiopatia induzida por quimioterapia

A prevenção não farmacológica, como parar de fumar, consumir uma dieta saudável e praticar exercícios aeróbicos moderados, deve ser sempre estimulada para reduzir o risco cardiovascular.²⁵ Também é importante controlar o peso, tratar comorbidades e, se possível, minimizar a radiação cardíaca. Em relação à terapia farmacológica, existem duas abordagens na prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por antraciclina: reduzir os efeitos cardiotoxícos da antraciclina e iniciar medicação cardioprotetora.

A primeira abordagem é realizada pela diminuição da dose cumulativa do agente (< 360 mg/m² de doxorubicina ou dose equivalente de análogos de antraciclina), usando infusão contínua e preferindo formas lipossomais do medicamento.²⁶ Análogos de antraciclina menos cardiotoxícos (epirrubina, idarrubina e mitoxantrona) também são preferíveis.

Na segunda abordagem, medicamentos cardioprotetores são iniciados com a expectativa de uma redução da lesão miocárdica. Até o momento, apenas o dexrazoxano foi aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos para evitar a cardiotoxicidade por antraciclina em pacientes com câncer de mama metastático que receberam dose superior a 300 mg/m² de doxorubicina.²⁷ O dexrazoxano é um quelante de ferro que altera a configuração da

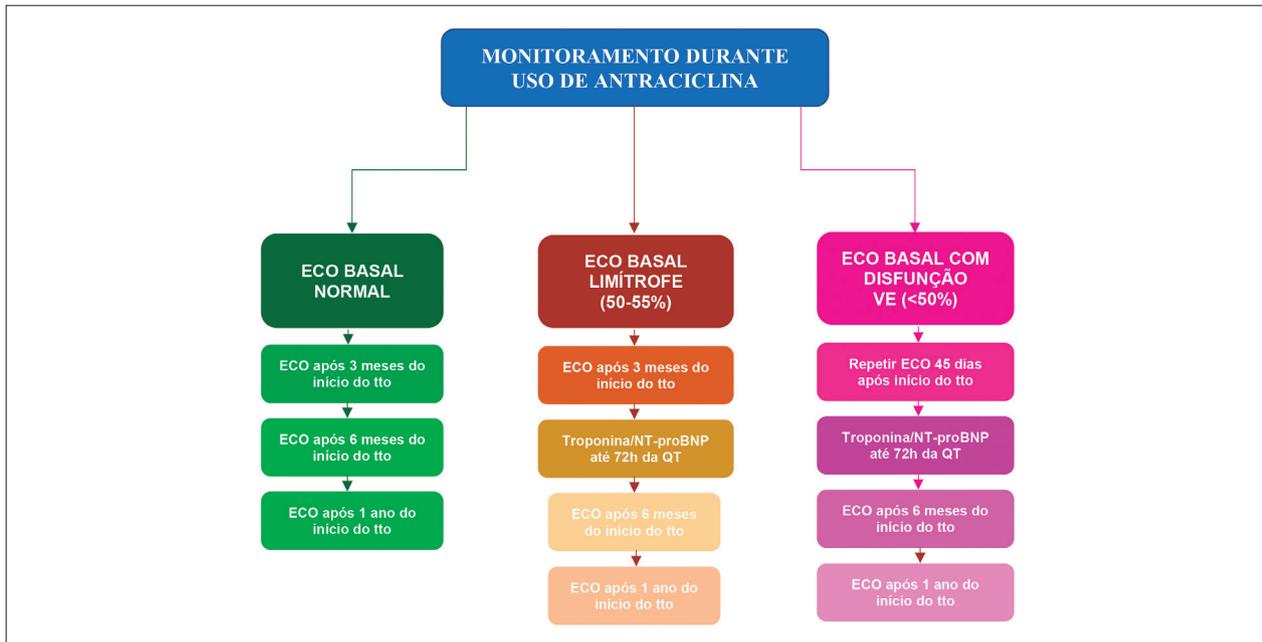


Figura 1 – Monitoramento ecocardiográfico e análise de biomarcadores em pacientes em uso de antraciclina conforme recomendação da Sociedade Brasileira de Cardiologia. ECO: ecocardiograma; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; QT: quimioterapia; tto: tratamento.

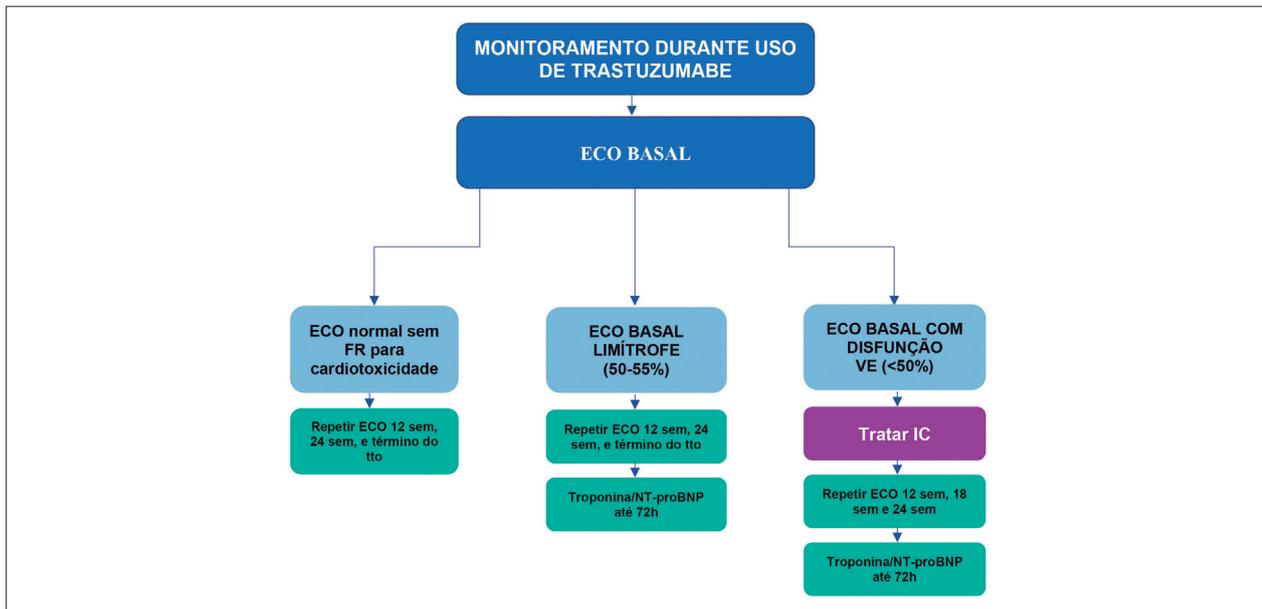


Figura 2 – Monitoramento ecocardiográfico e análise de biomarcadores em pacientes em uso de fármacos anti-HER2, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia. ECO: ecocardiograma; FR: fatores de risco; IC: insuficiência cardíaca; sem: semanas; tto: tratamento; VE: ventricular esquerda.

topoisomerase 2B, prevenindo a interação da antraciclina, evitando assim o seu efeito cardiotoxic. Diferentes ensaios demonstraram redução de eventos cardiovasculares e da incidência de insuficiência cardíaca em pacientes com câncer de mama, e uma revisão sistemática e metanálise de estudos randomizados e não randomizados sobre a eficácia do dexrazoxano em pacientes com câncer de mama mostrou uma redução no risco de insuficiência cardíaca

clínica (*risk ratio*: 0,19; intervalo de confiança de 95%: 0,09 a 0,40; $p < 0,001$) e eventos cardíacos (*risk ratio*: 0,36; intervalo de confiança de 95%: 0,27 a 0,49; $p < 0,001$), independentemente de exposição prévia a antraciclina, e a taxa de resposta oncológica parcial ou completa, a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão não foram afetadas pelo dexrazoxano.⁷

Medicamentos cardiovasculares como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina têm mostrado resultados controversos e não são recomendados como rotina em pacientes em quimioterapia.²⁴ Pequenos estudos randomizados anteriores sugeriram que carvedilol²⁸ e nebivolol²⁹ foram protetores contra alterações na FEVE. Em um dos primeiros ensaios clínicos randomizados comparando placebo versus carvedilol em pacientes tratados com altas doses de quimioterapia com antraciclina, Kalay et al. encontraram maior redução da FEVE no grupo placebo (69% a 53%) do que no grupo carvedilol (70% a 69%) ($p < 0,001$).³⁰ Diferentemente, o ensaio PRADA (Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy)³¹ avaliou a cardioproteção com metoprolol e candesartana em 130 pacientes e mostrou benefício da candesartana com redução menos pronunciada da FEVE em comparação ao grupo metoprolol e placebo. Em 2021, o resultado de 2 anos do ensaio PRADA³² também mostrou que o tratamento com candesartana foi associado a uma redução significativa no volume diastólico final do ventrículo esquerdo em comparação com o grupo sem candesartana ($p = 0,021$) e declínio atenuado no SLG ($p = 0,046$) em 2 anos, mas não foram encontradas diferenças no grupo metoprolol, e não houve diferença nas troponinas cardíacas entre os grupos.

Cardinale et al. estudaram a cardioproteção com enalapril, um inibidor conversor de angiotensina amplamente utilizado no manejo da insuficiência cardíaca, em 114 pacientes que desenvolveram troponina positiva durante o tratamento com a antraciclina, em comparação com placebo.³³ O grupo enalapril apresentou incidência significativamente menor de insuficiência cardíaca e disfunção ventricular assintomática. O mesmo autor estudou 273 pacientes comparando enalapril em um braço em todos os pacientes antes da quimioterapia versus outro braço usando enalapril apenas em pacientes que desenvolveram troponina positiva durante a quimioterapia.²⁸ Não houve diferença entre os grupos, sugerindo que o uso de enalapril poderia ser desencadeado pela elevação da troponina. O maior estudo randomizado avaliando carvedilol versus placebo na cardiotoxicidade, o estudo CECCY (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy Imposed Cardiotoxicity),²⁹ incluiu 200 pacientes com câncer de mama em uso de antraciclina e não mostrou diferença na FEVE entre os dois grupos. Houve uma ligeira diminuição no diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no grupo carvedilol. Entretanto, a taxa de eventos foi menor do que a calculada (14,5% no grupo carvedilol e 13,5% no grupo placebo), o que pode ter interferido nos resultados. Curiosamente, apesar do desfecho primário negativo, o braço do carvedilol apresentou valores de troponina mais baixos do que o braço do placebo, levantando a possibilidade de proteção contra

Tabela 3 – Resumo dos ensaios clínicos mais importantes na prevenção primária da cardiotoxicidade

Estudo	Pacientes	Regime de quimioterapia	Medicamento cardioprotetor	Desfecho primário	Acompanhamento (meses)
Cardinale ³³ 2006	114	Epirrubicina Idarrubicina Daunorubicina	Enalapril	Incidência de cardiotoxicidade: Controle: 43% Enalapril: 0% $p < 0,001$	12
Kalay ³⁰ 2006	50	Doxorrubicina Epirrubicina	Carvedilol	Alteração da FEVE pré/pós quimioterapia Placebo: 68,9%/52,3%; $p < 0,001$ Carvedilol: 70,5%/69,7%; $p = 0,3$	6
Georgakopoulos ³⁴ 2010	125	Doxorrubicina	Metoprolol Enalapril	Nenhuma alteração na FEVE	12
Bosch ³⁵ 2013/ OVERCOME	201	Idarrubicina Daunorubicina	Carvedilol Enalapril	Alteração média na redução da FEVE (%) Controle: -3,1; $p = 0,035$ Enalapril + carvedilol: -0,17%; $p = ns$	6
Kaya ³⁶ 2013	45	Doxorrubicina Epirrubicina	Nebivolol	Alteração da FEVE pré/pós quimioterapia Placebo: 66,6%/57,5%; $p = 0,001$ Nebivolol: 65,6%/63,8%; $p = 0,5$	6
Gulati ²⁸ 2016/PRADA	126	Epirrubicina	Metoprolol Candesartana	Alteração média na redução da FEVE (%) Placebo: -2,6 Candesartana: 0,8; $p = 0,026$ Metoprolol: -1,6%; $p = ns$	6
Pituskin ³⁷ 2017/MANTICORE	94	Trastuzumabe	Bisoprolol Perindopril	Nenhuma alteração na FEVE	12
Avila ²⁹ 2018/CECCY	200	Doxorrubicina	Carvedilol	Nenhuma alteração na FEVE	6
Guglin ³⁸ 2019	468	Trastuzumabe	Lisinopril Carvedilol	Taxa de cardiotoxicidade Placebo: 47% versus lisinopril: 37% versus carvedilol: 31%	12

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ns: não significativo.

cardiotoxicidade subclínica. A Tabela 3 mostra os principais ensaios que avaliaram medicamentos cardioprotetores na prevenção primária.

Tratamento da disfunção ventricular assintomática e sintomática

Durante o tratamento oncológico, se a FEVE cair abaixo de 50%, os medicamentos cardioprotetores devem ser prontamente iniciados.^{14,24} Dependendo da gravidade da disfunção cardíaca, a quimioterapia deve ser interrompida, mas a interrupção deve sempre ser discutida em equipe multidisciplinar. Em geral, as diretrizes recomendam que, quando a FEVE cair abaixo de 40%, o tratamento antineoplásico seja suspenso temporariamente. A viabilidade de retornar à mesma quimioterapia depende do agente envolvido e da discussão da equipe multidisciplinar (Figuras 3 e 4).

A redução do SLG e o aumento dos biomarcadores³⁹ estão atualmente incorporados nas diretrizes brasileiras e europeias como marcadores de lesão subclínica, e ambas as diretrizes recomendam considerar medicamentos cardioprotetores nesse cenário.

Prognóstico

Apesar do tratamento contemporâneo da insuficiência cardíaca, até 36% dos pacientes com cardiotoxicidade induzida por antraciclina não apresentam recuperação completa quando o tratamento é iniciado dentro de 2 meses após o término da quimioterapia, e esse percentual diminui gradativamente após esse período.^{40,41} Com a finalidade de evitar a diminuição da FEVE e a exposição dos pacientes ao risco de disfunção cardíaca irreversível, mesmo com o tratamento da insuficiência cardíaca, a prevenção da cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia tem sido o foco das pesquisas nos últimos anos.

Conclusão

O número crescente de pacientes que sobrevivem ao câncer também está levando a um número crescente de pacientes que sofrem de complicações da quimioterapia, especialmente a cardiotoxicidade. Como a maioria dos pacientes em uso de antraciclina não recupera totalmente a função cardíaca, a prevenção da disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer é fundamental, principalmente pelo controle dos fatores de risco cardiovascular e incentivo à prática de atividade física. As evidências atuais sugerem que é possível identificar pacientes com dano miocárdico subclínico e, portanto, identificar o subgrupo que poderia se beneficiar de uma vigilância intensiva e medicamentos cardioprotetores, com a finalidade de reduzir a morbimortalidade nessa população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Avila MS, Belfort DSP, Martins SM, Hajjar LA; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Avila MS, Belfort DSP.

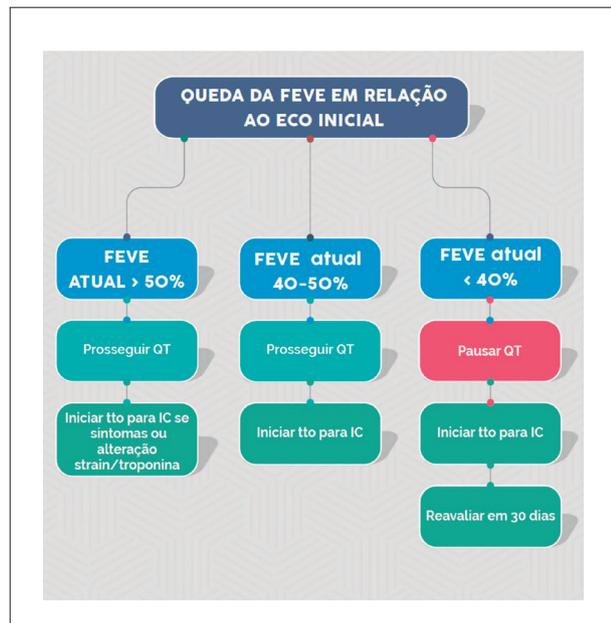


Figura 3 – Algoritmo da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o manejo da insuficiência cardíaca e disfunção ventricular por antraciclina. ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia; tto: tratamento.

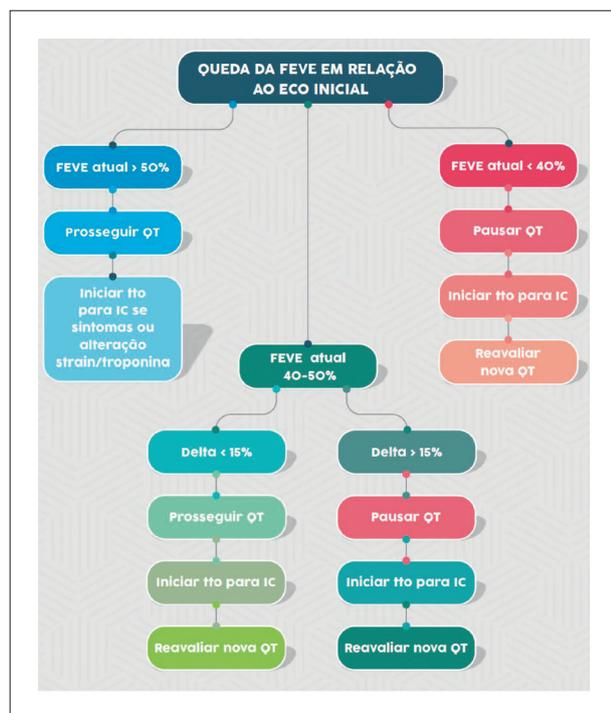


Figura 4 – Algoritmo da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o manejo da insuficiência cardíaca e da disfunção ventricular por terapia anti-HER2. ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia; tto: tratamento.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-89. doi: 10.3322/caac.21349.
2. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002661. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661.
3. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular Disease Competes with Breast Cancer as the Leading Cause of Death for Older Females Diagnosed with Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):R64. doi: 10.1186/bcr2901.
4. Narezkina A, Nasim K. Anthracycline Cardiotoxicity. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3):e005910. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005910.
5. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk Prediction Model for Heart Failure and Cardiomyopathy after Adjuvant Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472.
6. Henriksen PA. Anthracycline Cardiotoxicity: An Update on Mechanisms, Monitoring and Prevention. *Heart*. 2018;104(12):971-7. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
7. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):68-79. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.003.
8. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Hilbers FS, et al. Long-Term Cardiac Outcomes of Patients with HER2-Positive Breast Cancer Treated in the Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer*. 2020;122(10):1453-10. doi: 10.1038/s41416-020-0786-x.
9. Nolan MT, Marwick TH, Plana JC, Li Z, Ness KK, Joshi VM, et al. Effect of Traditional Heart Failure Risk Factors on Myocardial Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1202-3. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.011.
10. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging Cardiac Imaging Modalities for the Early Detection of Cardiotoxicity Due to Anticancer Therapies. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(6):487-95. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.004.
11. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. 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). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1504-24. doi: 10.1002/ehfj.1957.
12. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
13. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining Cardiovascular Toxicities of Cancer Therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Consensus Statement. *Eur Heart J*. 2022;43(4):280-99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab674.
14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
15. Hajjar LA, Costa IBS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
16. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1007-18. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
17. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
18. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left Ventricular Dysfunction Predicted by Early Troponin I Release after High-Dose Chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):517-22. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00748-8.
19. Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, Kamal NM, Soliman AA, Esh AM. Biomarkers and Early Detection of Late Onset Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Children. *Hematology*. 2012;17(3):151-6. doi: 10.1179/102453312X13376952196412.
20. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma Levels of Natriuretic Peptides in Relation to Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity and Cardiac Function in Children with Cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37(1):4-9. doi: 10.1002/mpo.1155.
21. Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Pourier M, Loonen J, Feuth T, Hoogerbrugge PM, et al. Myocardial 2D Strain Echocardiography and Cardiac Biomarkers in Children During and Shortly after Anthracycline Therapy for Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): A Prospective Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):562-9. doi: 10.1093/ehjci/jes217.
22. Mornoş C, Petrescu L. Early Detection of Anthracycline-Mediated Cardiotoxicity: The Value of Considering Both Global Longitudinal Left Ventricular Strain and Twist. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(8):601-7. doi: 10.1139/cjpp-2012-0398.
23. Henri C, Heinonen T, Tardif JC. The Role of Biomarkers in Decreasing Risk of Cardiac Toxicity after Cancer Therapy. *Biomark Cancer*. 2016;8(Suppl 2):39-45. doi: 10.4137/BIC.S31798.
24. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.
25. Avila MS, Siqueira SRR, Ferreira SMA, Bocchi EA. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2019;15(4):267-73. doi: 10.14797/mdcj-15-4-267.

26. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different Anthracycline Derivates for Reducing Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(5):CD005006. doi: 10.1002/14651858.CD005006.pub4.
27. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase Iibeta Mediated DNA Double-Strand Breaks: Implications in Doxorubicin Cardiotoxicity and Prevention by Dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839-46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
28. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Multicenter Randomised Trial Comparing Two Strategies for Guiding Prevention with Enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer.* 2018;94:126-37. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005.
29. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MRB Jr, Cruz FD, Brandão SMG, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2281-90. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049
30. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, ET AL. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2258-62. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.052
31. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): A 2 × 2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.
32. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): Extended Follow-Up of a 2×2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation.* 2021;143(25):2431-2440. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698.
33. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
34. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al. Cardioprotective Effect of Metoprolol and Enalapril in Doxorubicin-Treated Lymphoma Patients: A Prospective, Parallel-Group, Randomized, Controlled Study with 36-Month Follow-Up. *Am J Hematol.* 2010;85(11):894-6. doi: 10.1002/ajh.21840. PMID: 20872550..
35. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, Caralt TM, et al. 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). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
36. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective Effects of Nebivolol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: A Randomized Control Study. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2306-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
37. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):870-7. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.
38. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2859-68. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.495.
39. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. 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. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1966-83. doi: 10.1002/ejhf.2017.
40. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
41. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement with Heart Failure Therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.

