

Prevenção Primária Farmacológica de Cardiotoxicidade por Quimioterápicos: Qual a Melhor Abordagem?

Pharmacological Primary Prevention of Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy: What is the Best Approach?

Mônica Samuel Avila,¹ Deborah de Sá Pereira Belfort,¹ Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior²

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

Departamento de Transplante Cardíaco - Santa Casa Campo Grande,² Campo Grande, MS – Brasil

Introdução

Avanços na oncologia, tais como melhor acesso ao sistema de saúde, diagnóstico precoce de câncer e novas quimioterapias, têm levado ao aumento da sobrevida dos pacientes oncológicos ao longo das últimas décadas.¹ No entanto, essa população é vulnerável a eventos adversos relacionados a medicamentos cardiovasculares, como a cardiomiopatia, que leva à insuficiência cardíaca e prejudica a sobrevida e a qualidade de vida.^{2,3} Dentre as diferentes classes de quimioterápicos, as antraciclina (ANT) se destacam como as mais relacionadas à cardiomiopatia, que pode acometer sobreviventes de câncer em 9% dos casos.⁴

A definição mais amplamente reconhecida da cardiotoxicidade é baseada em alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).⁵ Um declínio de 10% para um valor abaixo de 50% ou um declínio associado a sintomas de insuficiência cardíaca durante ou após o uso de um agente cardiotoxico sugere a cardiotoxicidade.²

Uma vez que a cardiomiopatia induzida por quimioterapia esteja presente, o tratamento imediato da insuficiência cardíaca deve ser iniciado com antagonistas neuro-hormonais, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e betabloqueadores. Apesar do tratamento contemporâneo para insuficiência cardíaca, até 89% dos pacientes com cardiotoxicidade induzida por ANT não apresentam recuperação completa.^{6,7} Com a finalidade de evitar a redução da FEVE e a exposição dos pacientes ao risco de disfunção cardíaca irreversível, que pode acontecer mesmo com tratamento para insuficiência cardíaca, a prevenção da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia tem sido um foco de pesquisa nos últimos anos.

Palavras-chave

Cardiotoxicidade; Insuficiência cardíaca; Preparações Farmacêuticas; Prevenção Primária.

Correspondência: Mônica Samuel Avila •

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
Email: mo_avila@hotmail.com

Artigo recebido em 24/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 25/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220020>

Monitorização da cardiotoxicidade

A frequência da avaliação cardiovascular na monitorização da cardiotoxicidade depende tanto do risco cardiovascular individual, que envolve fatores de risco individuais, quanto do risco intrínseco da quimioterapia. São fatores de risco conhecidos para cardiotoxicidade: sexo feminino; idade inferior a 18 anos ou superior a 65 anos; comorbidades como hipertensão arterial sistêmica ou outra doença cardiovascular prévia; diabetes, obesidade ou insuficiência renal; alta dose cumulativa de ANT; associação de quimioterápicos, especialmente trastuzumabe e ANT; alterações genéticas como trissomia 21; hemocromatose; e radioterapia mediastinal (Tabela 1).^{8,9} A incidência de eventos cardiovasculares durante os 10 dias após a administração de ANT é inferior a 2% no grupo de baixo risco e superior a 5% no grupo de alto risco, levando a diferentes protocolos baseados no risco individual.¹⁰

Um posicionamento da Sociedade Europeia de Cardiologia¹² sugere a monitorização com ecocardiograma (incluindo *strain* longitudinal global [GLS] e FEVE tridimensional) e biomarcadores para identificar marcadores subclínicos de cardiotoxicidade e considerar medicamentos cardioprotetores. A frequência da avaliação depende do risco individual, considerando fatores individuais e quimioterápicos. As Figuras 1 e 2 mostram o protocolo da Sociedade Europeia de Cardiologia para ANT e trastuzumab, respectivamente.

A Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia¹³ sugere uma abordagem um pouco diferente (Figuras 3 e 4). Também são usados intervalos diferentes a depender da FEVE basal. Para ANT, se a FEVE basal for > 55%, apenas o ecocardiograma é recomendado, após 3, 6 e 12 meses. Se a FEVE estiver entre 50% e 55%, além do ecocardiograma, também é recomendada a análise de troponina e dos peptídeos natriuréticos em um período inferior a 72 horas após a exposição à ANT. Se a FEVE for < 50%, o tratamento imediato da insuficiência cardíaca deve ser iniciado e a primeira avaliação de 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, também é recomendada a análise de troponina e peptídeos natriuréticos num período inferior a 72 horas após a exposição. Se a FEVE for < 50%, o tratamento imediato da insuficiência cardíaca deve ser iniciado e a primeira avaliação de imagem deve ser realizada após 12 semanas, 18 semanas e ao final do tratamento.

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/m², epirubicina < 300 mg/m²), formulações lipossômicas	Idade > 18 e < 50 anos
Trastuzumabe sem ANT	
Médio risco de cardiotoxicidade	
ANT em dose modesta (doxorubicina 200 a 400 mg/m² ou epirubicina 300 a 600 mg/m²)	Idade de 50 a 64 anos 1 a 2 fatores de risco CV, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina, tabagismo
ANT seguida de trastuzumabe	
Inibidores da tirosina quinase do VEGF	
Inibidores de tirosina quinase Bcr-Abl de segunda e terceira geração	
Inibidores de proteassoma	
Inibidores de checkpoint imunológico combinados	
Alto risco de cardiotoxicidade	
ANT e trastuzumabe simultâneas	Idade ≥ 65 anos Mais de 2 fatores de risco CV, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina, tabagismo Diabetes Doença CV subjacente: DAC, DAP, CMP, doença cardíaca valvular, heart failure FEVE reduzida ou baixa-normal (50% a 54%) no pré-tratamento Terapia prévia para câncer
Dose alta de ANT (doxorubicina ≥ 400 mg/m² ou epirubicina ≥ 600 mg/m²)	
ANT em dose modesta mais radioterapia do tórax esquerdo	
Troponina cardíaca elevada pós-ANT antes da terapia direcionada a HER2	
Radioterapia de alta dose no tórax central, incluindo coração no campo de radiação ≥ 30 Gy	
Inibidores de tirosina quinase do VEGF após quimioterapia ANT anterior	

ANT: antracilinas; Bcr: região do cluster do ponto de interrupção; 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 Čelutkienė et al.¹¹

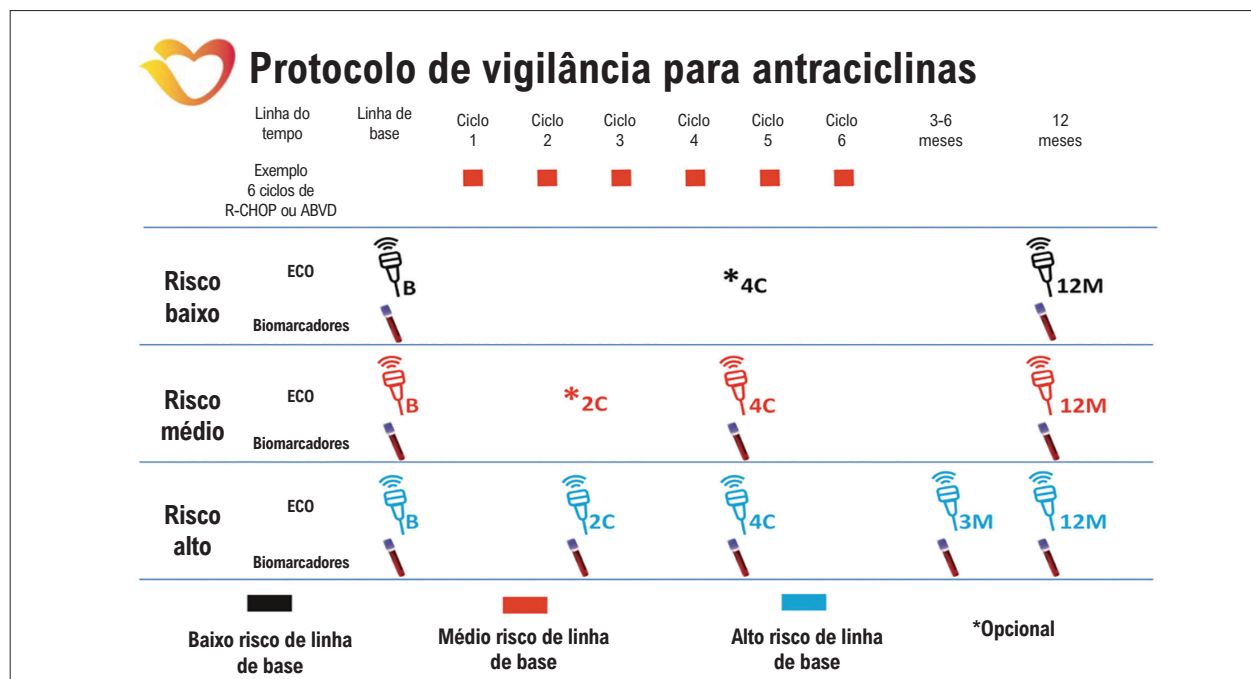


Figura 1 – Uma via de vigilância usando biomarcadores e ecocardiografia para pacientes recebendo seis ciclos de quimioterapia com antraciclina com tempo baseado no risco cardiovascular basal. Apresentam-se caminhos para risco baixo, risco médio e risco alto. ABVD: doxorubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina; B: linha de base pré-tratamento; C: ciclo de quimioterapia; M: meses após o ciclo final; R-CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona com rituximabe. *Pontos de tempo de avaliação adicionais opcionais.

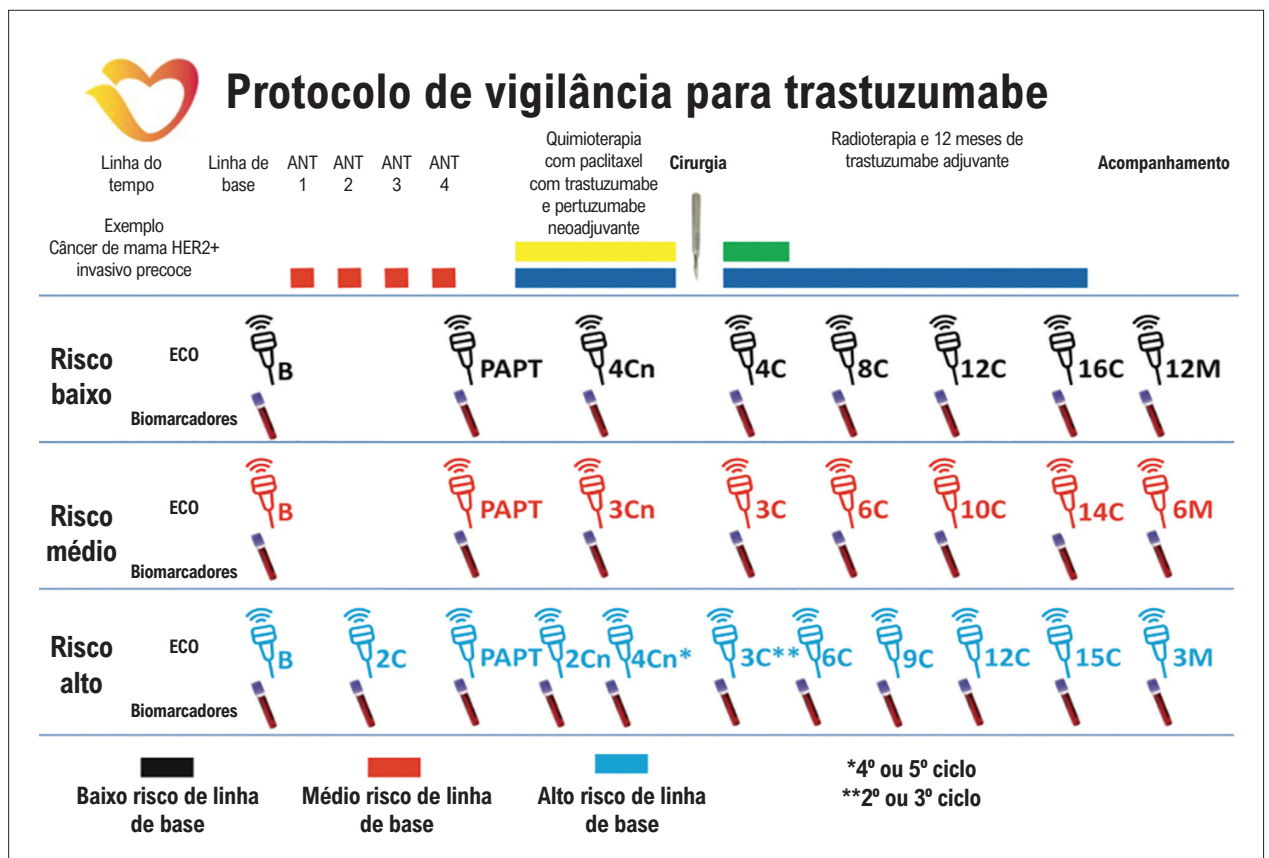


Figura 2 – Uma via de vigilância usando biomarcadores e ecocardiografia para pacientes recebendo quimioterapia neoadjuvante com antraciclina (ANT) (doxorubicina ou epirrubina) e trastuzumabe, seguida por 12 meses de trastuzumabe adjuvante para câncer de mama HER2+ precoce com tempo baseado no risco cardiovascular basal. Apresentam-se caminhos para risco baixo, risco médio e risco alto. B: pré-tratamento inicial; C: ciclo de quimioterapia ou trastuzumabe adjuvante; Cn: ciclo neoadjuvante de trastuzumabe; M: meses após o ciclo final; PAPT: quimioterapia pós-antraciclina pré-trastuzumabe. *, **Pontos de tempo de avaliação adicionais opcionais.

Marcadores de cardiotoxicidade subclínica

A própria definição de cardiotoxicidade, embora amplamente utilizada em diferentes ensaios, suscita alguma preocupação, uma vez que a redução da FEVE pode representar uma fase tardia da lesão miocárdica e, portanto, só permite o diagnóstico em um ponto em que a recuperação total é menos provável. Para melhorar a detecção da cardiotoxicidade, há um crescente corpo de evidências sobre o uso de biomarcadores elevados¹⁴ e redução do *strain* miocárdico¹⁵ como marcadores de cardiotoxicidade subclínica, embora ainda não haja uma recomendação formal para tratamento baseado neles.

A troponina é um complexo de três proteínas reguladoras (troponina C, troponina I e troponina T) que são essenciais para a contração muscular no músculo esquelético e no músculo cardíaco. Isquemia prolongada, trauma, inflamação ou agentes cardiotóxicos podem resultar em lesão das células cardíacas. Essa lesão é acompanhada pela destruição das membranas e organelas celulares e pela liberação de troponina e outras proteínas no sangue.¹⁶ Essas proteínas são o biomarcador mais estudado na cardiotoxicidade subclínica induzida por ANT.¹⁴

A elevação da troponina I cardíaca (cTnI) foi descrita em um terço dos pacientes após alta dose de ANT,^{15,17} e o grau de elevação de cTnI foi associado à dose cumulativa de ANT.¹⁸ Esse biomarcador também está associado ao grau de disfunção ventricular esquerda. Em uma coorte, pacientes com nível de cTnI acima de 0,5 ng/mL apresentaram redução significativa e persistente da FEVE, enquanto pacientes com diminuição transitória da FEVE apresentaram níveis de cTnI abaixo de 0,5 ng/mL.¹⁹ Em outro estudo, valores de cTnI que persistiram acima de 0,08 ng/mL por mais de um mês após a terapia foram associados a 84% de risco de cardiotoxicidade, enquanto cTnI 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 uma correlação controversa com a cardiotoxicidade na literatura. Algumas evidências sugerem uma associação entre os níveis de NT-proBNP e a dose cumulativa de ANT.^{20,21} No entanto, em duas coortes, enquanto a troponina previu toxicidade cardíaca, os peptídeos natriuréticos não previram.^{22,23} Os marcadores de inflamação e a disfunção endotelial também são alvos de pesquisas,¹⁴ mas são menos utilizados na prática clínica.

Artigo de Revisão

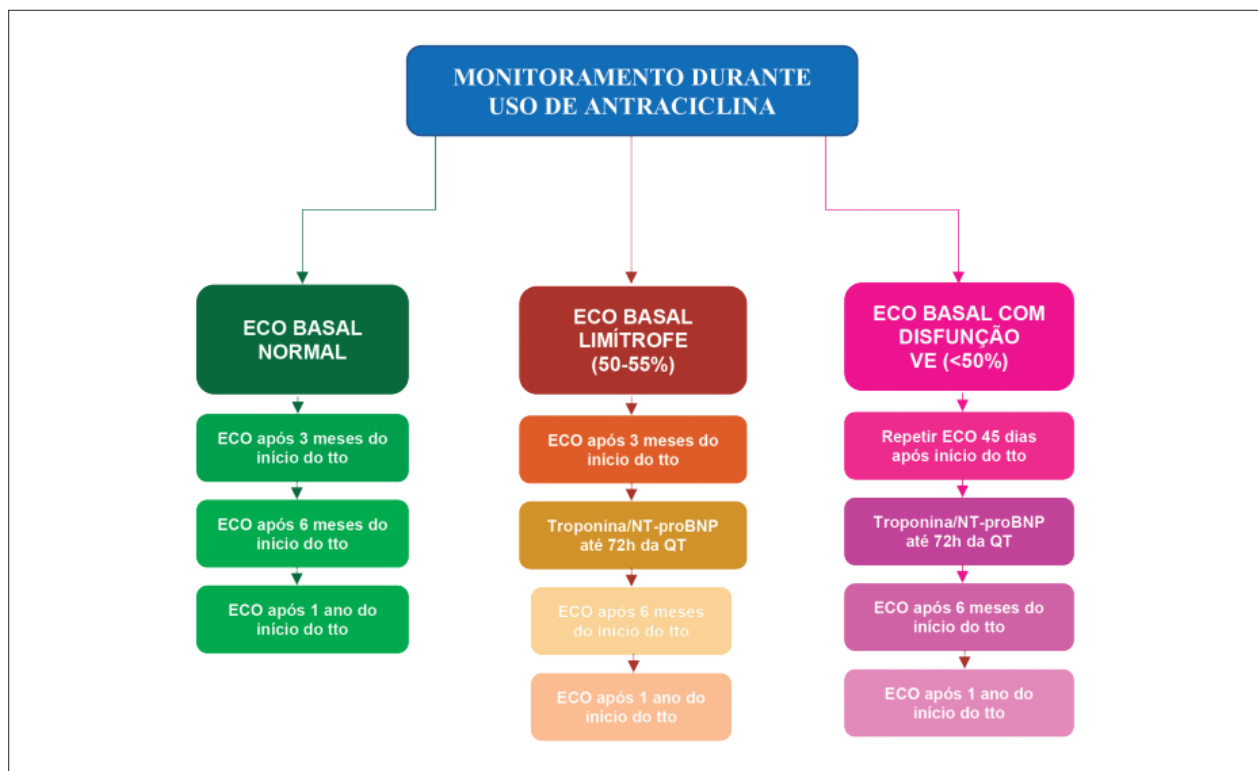


Figura 3 – Monitoramento ecocardiográfico e análise de biomarcadores em pacientes em uso de antraciclinas, sugerido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹³ ECO: ecocardiograma; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; QT: quimioterapia.

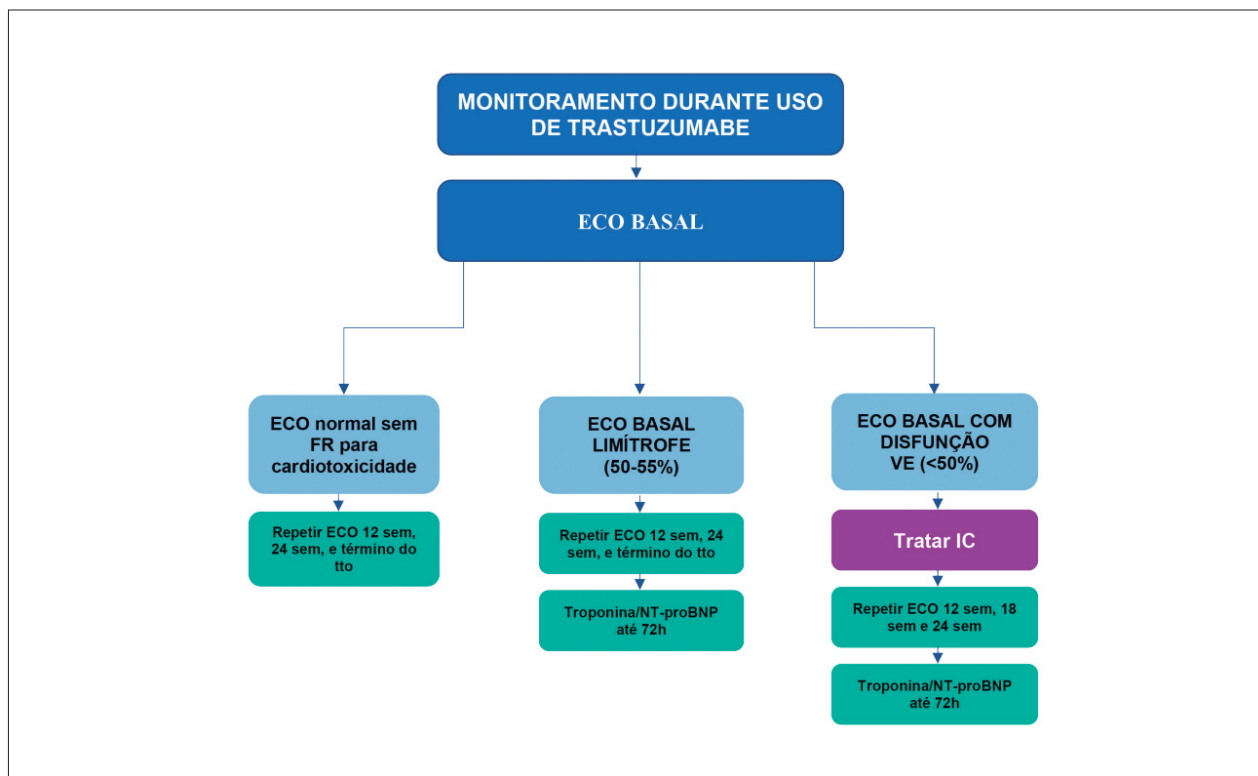


Figura 4 – Monitoramento ecocardiográfico e análise de biomarcadores em pacientes em uso de fármacos anti-HER2, sugerido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹³ ECO: ecocardiograma; FR: fatores de risco; IC: insuficiência cardíaca; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B

A identificação precoce da disfunção ventricular esquerda subclínica também é possível por meio do GLS, que é uma avaliação do speckle-tracking bidimensional que permite o estudo da deformação miocárdica regional e global para detectar alterações sutis na função sistólica, principalmente relacionadas à quimioterapia com ANT.²⁴ Evidências incluindo uma metanálise de 21 estudos e 1.782 pacientes com câncer sugerem que o GLS pode identificar disfunção miocárdica subclínica, e também tem implicação prognóstica quanto à cardiotoxicidade induzida por quimioterapia ou insuficiência cardíaca.¹⁵ O uso do GLS poderia identificar pacientes com maior risco de cardiotoxicidade e melhorar a vigilância cardíaca.

Seguindo esse raciocínio, o ensaio SUCCOUR avaliou uma abordagem baseada em GLS para iniciar cardioproteção em comparação com o tratamento padrão, para reduzir o risco de redução futura da FEVE, interrupção da terapia do câncer ou disfunção cardíaca relacionada à terapia para câncer.²⁵ Foram inscritos pacientes expostos a ANT com outro fator de risco de insuficiência cardíaca para iniciar cardioproteção com IECA e betabloqueador após redução de 10% na FEVE para um valor menor que 55%, redução de 5% com sintomas de insuficiência cardíaca ou após redução relativa de 12% no GLS. Comparando os dois grupos, não houve diferença na fração de ejeção final. No entanto, no seguimento final, 44 pacientes no braço guiado por GLS foram tratados com medicamentos cardioprotetores versus apenas 20 pacientes no braço guiado por fração de ejeção. Como resultado, 21 pacientes (13,7%) no braço guiado por fração de ejeção em comparação com 9 pacientes (5,8%) no braço guiado por GLS preencheram os critérios para disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer ($p = 0,022$), com número necessário para tratar de 13. Em uma análise post-hoc, o estudo também mostrou menor redução da FEVE entre os pacientes guiados por GLS (2,9%) em comparação aos pacientes guiados por fração de ejeção (9,1%).

Prevenção primária da cardiomiopatia induzida por quimioterapia

A prevenção não farmacológica, como parar de fumar, ter uma dieta saudável e adotar exercícios aeróbicos moderados, deve ser sempre estimulada para reduzir o risco cardiovascular.²⁶ Também é importante controlar o peso, tratar as comorbidades e, se possível, minimizar a radiação cardíaca. Em relação à terapia farmacológica, existem duas abordagens para a prevenção primária da cardiotoxicidade induzida pela ANT: reduzir os efeitos cardiotoxícos da ANT e iniciar um medicamento cardioprotetor.

A primeira abordagem é viabilizada pela diminuição da dose cumulativa do agente ($< 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina ou dose equivalente de análogos de ANT), utilizando-se infusão contínua e dando preferência às formas lipossomais do fármaco.²⁷ Também deve-se dar preferência a análogos de ANT menos cardiotoxícos, como epirrubina, idarrubina e mitoxantrona.

Na segunda abordagem, os medicamentos cardioprotetores são iniciados com o objetivo de reduzir a lesão miocárdica. Até o momento, apenas o dexrazoxano foi aprovado pela

Food and Drug Administration dos Estados Unidos para evitar a cardiotoxicidade da ANT em pacientes com câncer de mama metastático que receberam dosagem superior a 300 mg/m^2 de doxorubicina.²⁸ O dexrazoxano é um quelante de ferro que altera a configuração da topoisomerase 2β , prevenindo a interação da ANT e assim prevenindo seu efeito cardiotoxíco. Diversos ensaios mostraram 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 que o dexrazoxano reduziu o risco de insuficiência cardíaca (razão de risco: 0,19; intervalo de confiança de 95%: 0,09 a 0,40; $p < 0,001$) e eventos cardíacos (razão de risco: 0,36; intervalo de confiança de 95%: 0,27 a 0,49; $p < 0,001$) independentemente da exposição prévia a ANT. Além disso, a taxa de resposta oncológica parcial ou completa, a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão não foram afetadas pelo dexrazoxano.²⁹

Medicamentos cardiovasculares, como betabloqueadores, IECA e BRA, apresentaram resultados controversos e não são recomendados como rotina em pacientes em quimioterapia.³⁰ Pequenos estudos randomizados anteriores sugeriram que carvedilol³¹ e nebivolol³² podem proteger contra alterações da FEVE. Em um dos primeiros ensaios clínicos randomizados comparando placebo versus carvedilol em pacientes tratados com altas doses de quimioterapia com ANT, Kalay et al.³¹ encontraram maior redução da FEVE no grupo placebo (69% a 53%) do que no carvedilol (70% a 69%) ($p < 0,001$). Diferentemente, o ensaio PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction during Adjuvant Breast Cancer Therapy)³³ avaliou a cardioproteção com metoprolol e candesartana em 130 pacientes e mostrou benefício da candesartana, com diminuição menos pronunciada da FEVE em comparação ao grupo de metoprolol e placebo. Em 2021, o resultado de 2 anos do ensaio PRADA³⁴ 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 GLS ($p = 0,046$) em 2 anos, mas nenhuma diferença foi encontrada no grupo metoprolol, e não houve diferença nas troponinas cardíacas entre os grupos.

Cardinale et al. estudaram a cardioproteção com enalapril, um IECA amplamente utilizado no manejo da insuficiência cardíaca, com 114 pacientes que desenvolveram troponina positiva durante o tratamento com ANT em comparação ao placebo.³⁵ O grupo enalapril teve incidência significativamente menor de insuficiência cardíaca e disfunção ventricular assintomática. O mesmo autor avaliou 273 pacientes que receberam enalapril como prevenção primária em comparação com enalapril apenas em pacientes que desenvolveram troponina positiva durante a quimioterapia.³⁶ Não houve diferença entre os grupos, sugerindo que o uso de enalapril pode ser desencadeado pela elevação da troponina.

O maior estudo randomizado que avaliou carvedilol versus placebo em cardiotoxicidade, o ensaio CECY (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy Induced Cardiotoxicity),³⁷

Artigo de Revisão

incluiu 200 pacientes com câncer de mama e uso de ANT, e não mostrou diferença na FEVE entre os dois grupos. Houve discreta diminuição do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no grupo carvedilol. No entanto, a taxa de eventos foi inferior à calculada (14,5% no grupo carvedilol e 13,5% no grupo placebo), o que pode ter interferido nos resultados. Vale observar que, neste estudo, os pacientes no braço de carvedilol apresentaram valores de troponina mais baixos do que no braço do placebo, levantando a possibilidade de proteção da cardiotoxicidade subclínica. A Tabela 2 mostra os principais estudos avaliando medicações cardioprotetoras na prevenção primária.

Quando iniciar os medicamentos cardioprotetores?

As diretrizes atuais preconizam a avaliação da cardiotoxicidade usando a medição da FEVE. Se, durante o tratamento, o paciente apresentar FEVE < 50%, devem ser iniciados medicamentos cardioprotetores.^{11,12} Se a FEVE cair abaixo de 40%, além de iniciar os medicamentos cardioprotetores, o tratamento antineoplásico deve ser suspenso temporariamente com base na discussão com o cardiologista e o oncologista (Figuras 5 e 6). No entanto, se o paciente apresentar redução de GLS (absoluta $\geq$ 5% ou relativa $\geq$ 15%) ou elevação de troponina, não há, até o

momento, recomendação formal para suspensão dos agentes quimioterápicos, podendo ser considerados medicamentos cardioprotetores.¹²

Conclusão

Com respeito à cardioproteção farmacológica, as evidências atuais sugerem que os medicamentos cardioprotetores em todos os pacientes sem estratificação não se traduzam em benefício clínico. No entanto, deve ser feito um esforço para identificar o dano miocárdico subclínico com a finalidade de reconhecer o subgrupo que pode se beneficiar de vigilância intensiva e medicamentos cardioprotetores. Biomarcadores mais sensíveis e reprodutíveis, como a troponina, devem ser estudados em associação com GLS para tratar precocemente a disfunção cardiovascular relacionada à quimioterapia e reduzir a morbimortalidade nessa população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito and Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Avila MS, Belfort DSP, Wanderley Júnior MRB.

Tabela 2 – Resumo dos ensaios clínicos mais importantes sobre a prevenção primária da cardiotoxicidade

Estudo	Pacientes	Regime de quimioterapia	Medicamento cardioprotetor	Desfecho primário	Acompanhamento (meses)
Cardinale ³⁵ 2006	114	Epirrubicina Idarrubicina Daunorrubicina	Enalapril	Incidência de cardiotoxicidade Controle: 43% Enalapril: 0% p < 0,001	12
Kalay ³¹ 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 ³⁸ 2010	125	Doxorrubicina	Metoprolol Enalapril	Nenhuma alteração na FEVE	12
Bosch ³⁹ 2013	201	Idarrubicina Daunorrubicina	Carvedilol Enalapril	Alteração média na redução da FEVE (%) Controle: 3,1; p = 0,035 Enalapril + carvedilol: 0,17%; p = ns	6
Kaya ⁴⁰ 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 ³³ 2016	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 ⁴¹ 2017	94	Trastuzumabe	Bisoprolol Perindopril	Nenhuma alteração na FEVE	12
Avila ³⁷ 2018	200	Doxorrubicina	Carvedilol	Nenhuma alteração na FEVE	6
Guglin ⁴² 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.



Figura 5 – Algoritmo da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹³ para manejo da insuficiência cardíaca e disfunção ventricular induzidas por antraciclinas. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia.

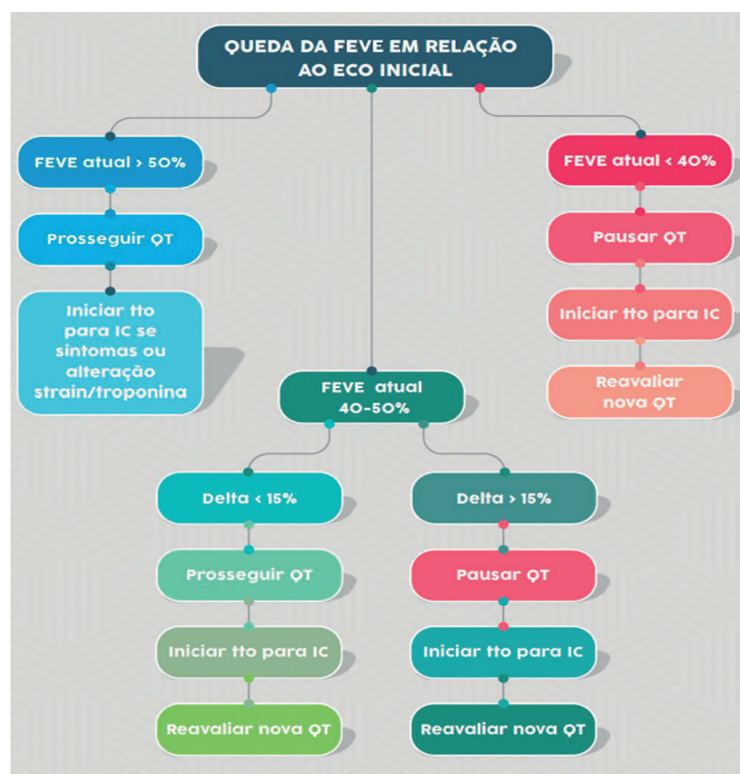


Figura 6 – Algoritmo da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹³ para manejo da insuficiência cardíaca e da disfunção ventricular induzidas por terapia anti-HER2. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia.

Artigo de Revisão

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, DiGiuseppi 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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):1202-03. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.011.
9. 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.
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):487-495. 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/ehf.1957.
12. Dobson R, Ghosh AK, Ky B, Marwick T, Stout M, Harkness A, et al. BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):1-16. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.011.
13. 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.
14. 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.
15. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis 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.
16. Katrukha IA, Katrukha AG. Myocardial Injury and the Release of Troponins I and T in the Blood of Patients. *Clin Chem*. 2021;67(1):124-30. doi: 10.1093/clinchem/hvaa281.
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. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial Injury Revealed by Plasma Troponin I in Breast Cancer Treated with High-Dose Chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13(5):710-5. doi: 10.1093/annonc/mdf170.
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. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, et al. Assessment of Global Longitudinal Strain at Low-Dose Anthracycline-Based Chemotherapy, for the Prediction of Subsequent Cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):392-401. doi: 10.1093/ehjci/jew223.

25. 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.
26. Avila MS, Siqueira SRR, Ferreira SMA, Bocchi EA. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15(4):267-73. doi: 10.14797/mdcj-15-4-267.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity Developed Under the Auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
31. 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.
32. Mohamed EA, Kassem HH. Protective Effect of Nebivolol on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Arch Med Sci*. 2018;14(6):1450-58. doi: 10.5114/aoms.2018.79008.
33. 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.
34. 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):2431-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698.
35. 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.
36. 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.
37. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MRB Jr, Cruz FD, Brandão SMG, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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):870-77. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.
42. 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):2859-2868. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.495.

