

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Câncer

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Cancer

Antonio José Lagoeiro Jorge,^{1,2} Humberto Villacorta,^{1,2} Luiz Claudio Danzmann,^{3,4} Evandro Tinoco Mesquita^{1,2}

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

Faculdade de Medicina – Universidade Federal Fluminense,² Niterói, RJ – Brasil

Faculdade de Medicina – Universidade Luterana do Brasil,³ Canoas, RS – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) está associada a alta morbidade e mortalidade. Após a hospitalização por insuficiência cardíaca, a sobrevida em 5 anos da ICFEP é de 35%, sendo pior do que muitas formas de câncer. A ICFEP e o câncer partilham fatores de risco em comum. O uso de quimioterápicos como as antraciclinas está associado ao aumento da rigidez aórtica e à disfunção diastólica, sugerindo que a terapia com antraciclinas pode aumentar o risco de ICFEP, já que a piora da função diastólica, que pode ser associada à ocorrência de ICFEP, é um sinal precoce de cardiotoxicidade. A radioterapia, muito utilizada no tratamento do câncer de mama, leva ao aumento do risco de desenvolver doenças cardíacas já que radiação induz dano endotelial microvascular coronariano e inflamação, levando à rarefação microvascular, inflamação miocárdica, estresse oxidativo e fibrose, que favorecem o desenvolvimento de ICFEP. O diagnóstico precoce da cardiotoxicidade é questão importante no cuidado dos pacientes com câncer e biomarcadores têm sido bastante estudados na predição da disfunção sistólica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, e também no desenvolvimento de ICFEP. A ICFEP e o câncer têm elevada prevalência, compartilham faixa etária, fatores de risco e também o fenômeno fisiopatológico, no qual a inflamação tem papel preponderante. Os biomarcadores, sobretudo os peptídeos natriuréticos e a imagem ultrassonográfica são ferramentas fundamentais na detecção diagnóstica e no seguimento destes pacientes.

Introdução

A maioria dos pacientes idosos que desenvolvem insuficiência cardíaca (IC) apresenta a fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (ICFEP). Pacientes com ICFEP apresentam sintomas graves de intolerância ao exercício, baixa qualidade

de vida, hospitalizações frequentes e aumento da mortalidade.¹ A ICFEP está associada a alta morbidade e mortalidade. Após a hospitalização por IC, a sobrevida em 5 anos da ICFEP é de 35%, sendo pior do que muitas formas de câncer.²

O câncer passou a ocupar a segunda causa de mortalidade no Brasil a partir de 2006 e há previsão de que ultrapasse as doenças cardiovasculares (DCV) em 2025.³ O aumento progressivo da incidência de câncer nos países desenvolvidos tem sido atribuído ao crescimento e envelhecimento populacional, ao sedentarismo e ao padrão alimentar. A ICFEP e o câncer partilham fatores de risco em comum⁴ (Figura 1) tais como a obesidade, o sedentarismo, a hipertensão arterial, o tabagismo, o diabetes mellitus, a faixa etária elevada e o padrão alimentar. O tratamento oncológico com a quimioterapia trouxe aumento da sobrevida, porém também aumentou o risco de cardiotoxicidade, a incidência de disfunção sistólica ventricular ou até mesmo cardiomiopatia irreversível que pode variar de 3% a 26%.⁵

Em cardio-oncologia, a pesquisa e o monitoramento clínico da cardiotoxicidade se concentraram principalmente em reduções assintomáticas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a qual chamamos de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). No entanto, é cada vez mais reconhecido que diferentes terapias contra o câncer podem ter efeitos cardiovasculares adversos – miocárdicos, vasculares e metabólicos – que predispõem os pacientes a desenvolverem a ICFEP. Além disso, muitos pacientes com câncer podem estar em risco de ICFEP devido à presença de diferentes fatores de risco cardiovascular relacionados à presença de comorbidades ou aos efeitos cardiometabólicos relacionados ao câncer. A ICFEP não foi um dado frequentemente coletado em ensaios clínicos envolvendo pacientes com câncer, portanto, a incidência exata e o risco relativo em comparação com controles de pacientes sem câncer, bem como entre os diferentes tratamentos para o câncer, permanecem desconhecidos. Embora pesquisas futuras sejam necessárias para entender a incidência de ICFEP em sobreviventes de câncer, os profissionais de saúde devem estar cientes agora de que muitas terapias contra o câncer podem aumentar o risco tanto da ICFER como da ICFEP.⁶

Classificação

De Boer et al.⁷ propuseram um sistema de classificação de 5 níveis para melhor caracterizar a interseção entre cardiologia e oncologia (Figura 2). Os tipos I e II do sistema de classificação abordam como o câncer e as terapias contra o câncer afetam o sistema cardiovascular, enquanto os tipos III e IV mostram como as DCV, as estratégias de monitoramento e as terapias podem contribuir para desmascarar o câncer ou promover um ambiente

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; Câncer; Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Radioterapia

Correspondência: Antonio José Lagoeiro Jorge •

Avenida Marques do Paraná, 303, 6º andar. CEP 24030-215, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: antoniolagoeiro@id.uff.br

Artigo recebido em 13/11/2022, revisado em 13/01/2023, aceito em 19/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220079>

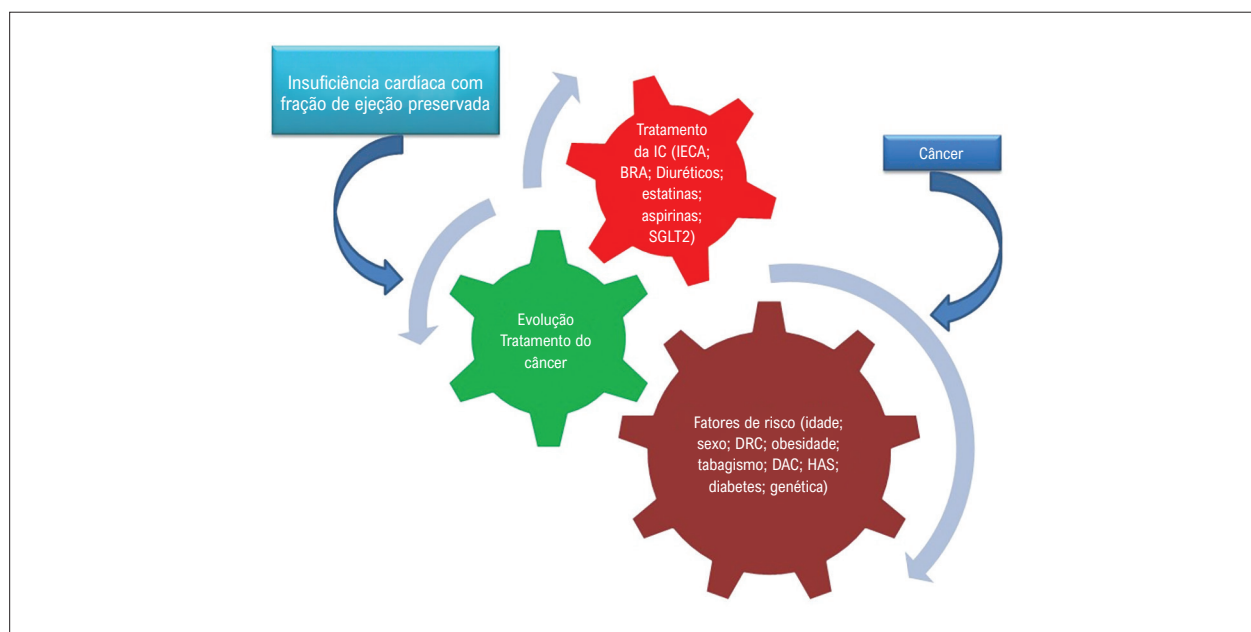


Figura 1 – Interação entre a insuficiência cardíaca e o câncer envolvendo fatores de risco, o tratamento da insuficiência cardíaca e o tratamento do câncer. Adaptado de Wouter C. Meijers and Rudolf A. De Boer referência 4. BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; DRC: doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; SGLT2: inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2.

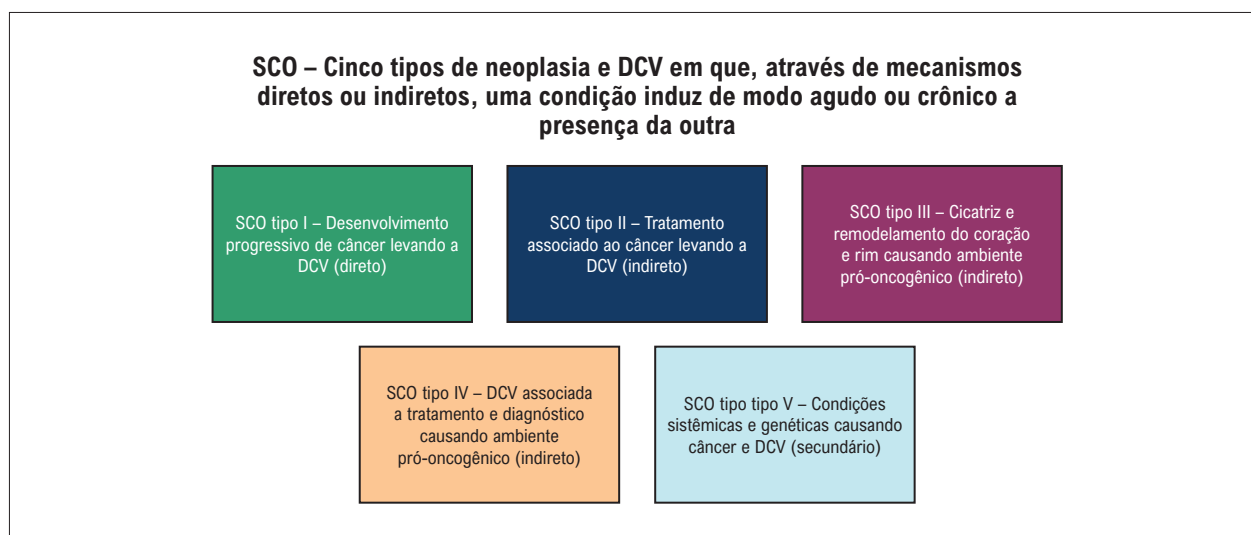


Figura 2 – Síndromes cardio-oncológicas. Os cinco tipos de síndromes cardio-oncológicas são classificados, divididos em diretos, indiretos ou secundários. Adaptado de De Boer RA referência 7. DCV: doença cardiovascular; SCO: síndrome cardio-oncológica.

favorável ao desenvolvimento tumoral. O tipo V aborda condições sistêmicas e genéticas que podem levar a DCV e câncer.

Síndrome cardio-oncológica tipo I - Efeito da presença do câncer no sistema cardiovascular

Pacientes com câncer têm maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos venosos e arteriais, sendo que o risco de tromboembolismo arterial varia de acordo com o tipo

de câncer.⁸ Particularmente os cânceres de pulmão, gástrico e pancreático demonstram oferecer um maior risco.⁷

A caquexia é um estado de perda de peso involuntária e é comumente observada em pacientes com câncer, sendo que a caquexia tem impacto no coração. A caquexia associada ao câncer é caracterizada pela secreção de mediadores inflamatórios e fatores hormonais de tumores e seu microambiente. Os transtornos alimentares têm múltiplas consequências como complicações cardiovasculares

potencialmente fatais caracterizadas por alterações hemodinâmicas e estruturais, cardiomiopatia e morte prematura.⁹

Síndrome cardio-oncológica tipo II - Tratamentos antineoplásicos causam doença cardiovascular aguda ou crônica

As terapias modernas contra o câncer podem levar à disfunção estrutural e funcional cardiovascular sendo que a cardiotoxicidade é um dos efeitos colaterais mais preocupantes da quimioterapia.¹⁰

Várias classes de agentes quimioterápicos comumente usados têm disfunção miocárdica e IC como consequências importantes, mais notoriamente antraciclinas e antagonistas do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2.¹¹ Embora ambos os agentes possam causar disfunção miocárdica reversível, danos irreversíveis aos miócitos são classicamente relatados com antraciclinas e podem levar à IC anos após a administração do quimioterápico.⁷

As terapias modernas contra o câncer podem levar à disfunção estrutural e funcional cardiovascular sendo que a cardiotoxicidade é um dos efeitos colaterais mais preocupantes da quimioterapia.¹⁰

A radioterapia pode causar danos nas artérias epicárdicas e na microcirculação tanto a curto como a longo prazo, podendo causar regurgitação relacionada à retração valvar e estenose e induzir alterações fibróticas no pericárdio parietal.¹¹

Síndrome cardio-oncológica tipo III - A doença cardiovascular promove um ambiente pró-oncogênico

Dados epidemiológicos sugerem um risco aumentado de câncer em pacientes com DCV prevalente em comparação com indivíduos sem DCV. Em um estudo dinamarquês, todas as faixas etárias demonstraram maiores taxas de incidência de câncer após 1 ano do diagnóstico de infarto do miocárdio.¹² A associação de DCV com risco aumentado de câncer é ainda corroborada por um estudo prospectivo de longo prazo que avaliou as características clínicas e a prevalência de neoplasia maligna em pacientes com síndrome coronariana aguda durante um seguimento de 17 anos. A taxa de incidência foi de 17,8 casos por 1.000 pessoas-ano em pacientes com síndrome coronariana aguda, 3 vezes maior do que a observada na população geral. Aqueles que desenvolveram neoplasias após o diagnóstico de síndrome coronariana aguda demonstraram pior prognóstico.¹³

A fibrilação atrial também pode estar associada ao câncer. O RE-LY Study revelou que os tumores malignos foram a principal causa de morte não cardiovascular em pacientes com fibrilação atrial.^{14,15} Além disso, o Women's Health Study (WHS) mostrou que 10% dos pacientes que tiveram fibrilação atrial de início recente desenvolveram câncer subsequente.¹⁵ No entanto, a maioria das evidências deriva de análises retrospectivas com relações principalmente não causais. Além disso, os dados disponíveis tendem a mostrar associações positivas devido ao viés de publicação.⁷

Síndrome cardio-oncológica tipo IV - A associação entre os tratamentos e métodos diagnósticos de doença cardiovascular e câncer

Estudos têm sugerido a possibilidade de uma associação de radiação cumulativa para o diagnóstico cardiovascular com subsequente desenvolvimento de câncer.^{16,17} A prevalência de câncer atribuída à exposição à radiação devido ao diagnóstico cardiovascular tem sido extensivamente investigada e os dados existentes sugerem que crianças e adolescentes são mais propensos a desenvolver malignidades associadas à radiação do que indivíduos mais velhos.^{16,17} Consequentemente, tem havido uma discussão sobre o tipo ideal de modalidades de imagem que devem ser usadas para indicações específicas em pacientes jovens com foco na redução de estudos de imagem com exposição à radiação.⁷

Síndrome cardio-oncológica tipo V - Condições sistêmicas e genéticas

Pesquisas ao longo das décadas estabeleceram fatores de risco como tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade e sedentarismo, associados ao desenvolvimento de câncer e DCV. Esses fatores foram anteriormente interpretados como entidades discretas associadas a câncer ou DCV. Mais recentemente, no entanto, uma apreciação de um modelo de sobreposição veio à tona em relação aos fatores de risco comum a DCV e câncer.^{7,18,19}

Enquanto os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de DCV em pacientes com câncer já foram amplamente elucidados, as vias que conduzem ao aumento da prevalência de malignidades em pacientes com DCV não foram ainda completamente exploradas.²⁰ Existem vias moleculares comuns centrais como inflamação, predisposição genética, hematopoiese clonal para DCV e câncer, ou seja, inflamação e hematopoiese clonal de potencial ainda não determinado.⁷

Quimioterapia e risco de ICFEP

O uso de antraciclinas pode causar disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (estágio B de IC) e que pode evoluir para ICFEP. As antraciclinas estão associadas ao aumento da rigidez aórtica²¹ e à disfunção diastólica,²² sugerindo que a terapia com antraciclinas também pode aumentar o risco de ICFEP, já que a piora da função diastólica, que pode ser associada à ocorrência de ICFEP, é um sinal precoce de cardiotoxicidade.^{23,24}

Em vários estudos de coorte, mudanças significativas nas medidas ecocardiográficas da função diastólica foram observadas com a terapia moderna do câncer de mama, particularmente naquelas tratadas com terapia com antraciclina.^{25,26} Quase metade dos pacientes tratados com antraciclina desenvolve IC. Embora as antraciclinas epirrubina e doxorubicina sejam drogas antineoplásicas eficazes usadas no tratamento de inúmeras doenças malignas, seu uso é restrito por efeitos colaterais graves, sendo o principal a cardiotoxicidade crônica seguida de IC.²⁷ O risco de cardiotoxicidade está relacionado com a dose e é promovido por vários fatores de risco.²⁸

A fisiopatologia é complexa, mas um mecanismo central é o estresse oxidativo.²⁹ O dano cardiotoxígeno aparece nas membranas celulares, mitocôndrias e DNA, afetando tanto o metabolismo energético quanto o manuseio de íons.^{30,31}

Estudo mostrou que o desenvolvimento de disfunção diastólica foi observado em mais de 50% dos pacientes tratados com quimioterapia com antraciclinas no primeiro ano de tratamento.²⁵ Usando dados do SEER-Medicare, sobreviventes de câncer de mama com 66 anos de idade ou mais apresentaram risco aumentado de IC em comparação com controles sem câncer.³² Embora a pesquisa dê resultados, o uso do conjunto de dados baseado em declarações é incapaz de distinguir entre ICFEP e ICER; as mulheres mais velhas correm maior risco para ambos. Mais pesquisas são necessárias para entender melhor o impacto clínico dessas alterações na função vascular e diastólica; no entanto, devemos estar cientes de que a cardiotoxicidade após a terapia com antraciclinas pode se apresentar como ICFEP.⁶

Radioterapia e risco de ICFEP

A cirurgia conservadora da mama associada à radioterapia surgiu como a abordagem padrão para o tratamento do câncer de mama localizado e, na doença mais avançada, a radioterapia melhora o controle local e também a sobrevida.^{33,34} As altas doses de radiação torácica usadas no tratamento dos tumores torácicos e técnicas de radioterapia de câncer de mama mais antigas levam ao aumento do risco de desenvolver doença cardíaca.^{35,36} Com o avanço no planejamento da radioterapia, incluindo o uso do planejamento de radioterapia assistida por tomografia computadorizada, podemos ter uma redução substancial da exposição à radiação cardíaca durante a radioterapia contemporânea do câncer de mama. No entanto, mesmo níveis baixos de radiação cardíaca durante a radioterapia do câncer de mama aumentam o risco de eventos coronarianos.³⁷ Os cardiomiócitos são em grande parte resistentes à radiação. No entanto, a radiação induz dano endotelial microvascular coronariano e inflamação levando à rarefação microvascular, inflamação miocárdica, estresse oxidativo e fibrose, que favorecem o desenvolvimento de ICFEP.^{38,39}

A grande perda de cardiomiócitos devido ao infarto do miocárdio ou outros fatores é o insulto etiológico primário na ICER. Por outro lado, o desenvolvimento de inflamação endotelial microvascular devido à presença de comorbidades com efeitos miocárdicos subsequentes semelhantes pode contribuir para a disfunção miocárdica, sendo considerado então um fator chave na fisiopatologia da ICFEP.⁴⁰ A exposição à radiação cardíaca, que funciona como uma comorbidade, durante a radioterapia para o tratamento do câncer de mama pode aumentar o risco de IC, em particular a ICFEP.^{40,41}

Estudos têm documentado novos defeitos de perfusão cardíaca (sem infarto do miocárdio provisório) após radioterapia de câncer de mama consistente com rarefação microvascular.⁴² Acredita-se que a inflamação endotelial microvascular coronariana causada por comorbidade desempenhe um papel fundamental na fisiopatologia da ICFEP. A inflamação endotelial microvascular leva à disfunção e rarefação microvascular com redução da reserva de fluxo

coronariano e inflamação e à fibrose miocárdica, bem como ao estresse oxidativo, o que pode prejudicar a sinalização do óxido nítrico-guanosina monofosfato cíclico e potencializar a hipertrofia dos cardiomiócitos e a rigidez diastólica da miofibrila.⁴⁰

Estudo³⁵ mostrou que em mulheres idosas com câncer de mama tratadas com radioterapia as chances de IC após radioterapia aumentaram com maior dose média de radiação cardíaca. A forma predominante de IC foi ICFEP ou IC com fração de ejeção “intermediária” (40% a 49%) e as chances de qualquer IC e de ICFEP aumentaram com a dose média de radiação cardíaca, mesmo após ajuste para outros fatores de risco conhecidos e o estágio do câncer. O tempo médio do início da IC após a radioterapia foi de 5,8 anos. Uma minoria de mulheres desenvolveu eventos isquêmicos entre a radioterapia e o diagnóstico de IC, sugerindo que o infarto do miocárdio por doença coronariana epicárdica não foi o mediador predominante da IC incidente. O efeito da dose média de radiação cardíaca na incidência de IC ainda era aparente nas análises de sensibilidade abordando o potencial de vies de vigilância associado ao estágio mais alto do câncer.³⁵

Em mulheres com idade maior que 40 anos, os riscos ao longo da vida de câncer de mama (12%) e IC (20%) são significativos.⁴³ A radioterapia adjuvante reduz a recorrência do câncer de mama e a mortalidade em alguns subgrupos de câncer de mama, porém a excelente sobrevida após o tratamento para o câncer de mama exige atenção quanto às questões de sobrevida, incluindo as complicações cardiovasculares da radioterapia,⁴⁴ sendo que o risco de cardiotoxicidade com radioterapia torácica de alta dose está bem documentado.^{38,39}

Portanto, em mulheres mais velhas submetidas à radioterapia do câncer de mama, o risco relativo de ICFEP aumenta proporcionalmente à radiação, inicia-se alguns anos após a radioterapia e não é mediado apenas por eventos coronarianos. Esses dados sugerem que a dose de irradiação e os fatores de risco para IC devem ser considerados nas decisões sobre a radioterapia do câncer de mama e ressaltam a importância de técnicas para reduzir a dose de radiação cardíaca. Além disso, existe um suporte adicional para a importância do comprometimento microvascular coronariano na fisiopatologia da ICFEP.³⁵

O papel da inflamação no desenvolvimento de câncer em pacientes com insuficiência cardíaca

O câncer e as DCV são atualmente as principais causas de morte em todo o mundo, o que pode sugerir que essas doenças têm mecanismos patogênicos que são comuns às duas situações. Estudos demonstraram que pacientes com câncer desenvolvem doença cardíaca não apenas como consequência da cardiotoxicidade induzida por quimioterapias, mas também porque as células tumorais liberam fatores que afetam vários órgãos à distância, incluindo o coração.⁴⁵ Moléculas pró-inflamatórias derivadas do câncer causam atrofia de cardiomiócitos e remodelação tecidual, que pode degenerar em caquexia e IC.⁴⁶

A relação causal entre IC e câncer tem sido uma questão importante de investigação na atualidade, apresentando

resultados controversos em estudos epidemiológicos e clínicos. Um risco elevado da incidência de câncer foi mostrado em alguns estudos,⁴⁷ reforçando a hipótese de que a IC pode predispor ao câncer e que um mecanismo inflamatório de baixo grau pode mediar ambas as condições.⁴⁶⁻⁴⁸

Extensas evidências mostraram que a IC está associada a um estado inflamatório crônico e à ativação da resposta imune. A inflamação surge localmente como consequência da lesão na ICFeR e sistemicamente como consequência de várias comorbidades na ICFEP.⁴⁶

Na ICFEP, a inflamação impulsiona o desenvolvimento da IC através de uma sequência de eventos complexa.⁴⁰ Comorbidades induzem um estado pró-inflamatório sistêmico. A doença do miocárdio começa então com uma disfunção endotelial coronariana e expressão de moléculas de adesão celular vascular e selectinas, o que causa uma infiltração de leucócitos. As células endoteliais começam a produzir espécies reativas de oxigênio que, por sua vez, desencadeiam uma cascata de eventos com regulação negativa da produção de óxido nítrico, diminuição dos níveis de monofosfato cíclico de guanosina estimulado por óxido nítrico e diminuição da atividade da proteína quinase G.⁴⁶

Essa sequência de eventos culmina na hipofosforilação da titina dependente de proteína quinase G, sendo que a titina é responsável pela rigidez do cardiomiócito, dependendo do seu estado de fosforilação. Cardiomiócitos rígidos, em associação com fibrose intersticial e rarefação capilar, contribuem para a perda do relaxamento diastólico que é uma característica da ICFEP.⁴⁹ Assim, o estresse oxidativo e a inflamação podem ser considerados a consequência ou a causa da IC, gerando uma condição sistêmica crônica com desfecho clínico adverso. Embora seja uma inflamação sistêmica crônica e de baixo grau, ela é muitas vezes clinicamente silenciosa, sendo que suas consequências também podem aumentar o risco de diferentes tipos de câncer. De acordo com essas observações, polimorfismos genéticos em genes que codificam interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 anti-inflamatória, mostraram predispor os indivíduos com ICFEP ao câncer.⁵⁰

Vários estudos epidemiológicos e clínicos relataram que pacientes com IC têm maior risco de desenvolver câncer e uma inflamação sistêmica crônica de baixo grau foi proposta como o principal processo fisiopatológico que liga a IC e a carcinogênese.⁴⁶ Ainda existem questões pendentes que cardiologistas e oncologistas precisam responder por meio de ações cooperativas. A principal delas é se as variantes da IC, incluindo a maioria dos casos de ICFEP, são propensas a desenvolver câncer.

Fatores de risco associados a ICFEP e câncer de mama

Os avanços no tratamento do câncer levaram a um aumento da sobrevida, que é compensado pelo aumento do risco de comorbidades de longo prazo, incluindo IC.⁵¹ A maioria dos estudos realizados em cardio-oncologia tem se concentrado predominantemente na ICFeR devido principalmente a associações bem reconhecidas entre o tratamento do câncer e o declínio da FEVE.^{52,53} Um tema pouco estudado é o desenvolvimento de ICFEP em sobreviventes do câncer de mama, apesar de a ICFEP ser mais comum do que a ICFeR

em mulheres mais velhas e câncer de mama e ICFEP compartilham múltiplos fatores de risco, por exemplo, obesidade e hipertensão.⁵⁴

Atualmente, não está claro até que ponto as diferenças nos fatores de risco para os subtipos de IC são verdadeiras para os sobreviventes do câncer de mama nos quais o tratamento do câncer pode alterar as vias causais dos fatores de risco tradicionais.³⁵ Por exemplo, índice de massa corporal elevado e aumento da adiposidade central estão associados ao declínio da FEVE em sobreviventes de câncer,⁵⁵ apesar de não haver relação entre obesidade e FEVE na população geral.⁵⁶ Existem poucos dados sobre a incidência de ICFEP e os fatores de risco associados à ICFEP em sobreviventes de câncer de mama.⁵³

Estudo⁵³ avaliou a incidência de ICFEP e ICFeR em pacientes sobreviventes de câncer de mama na menopausa e associações com fatores de risco. Os resultados demonstram uma taxa relativamente maior de hospitalizações por ICFEP em relação à ICFeR. O estudo também demonstrou que fatores antropométricos, história prévia de distúrbios cardiometabólicos e tabagismo foram associados a um risco elevado de ICFEP e, em geral, as mesmas características foram sugestivas de risco elevado de ICFeR, indicando que os sobreviventes de câncer de mama são afetados por fatores de risco convencionais para subtipos de IC.⁵³

Na literatura até o momento, pouca atenção tem sido dada à ICFEP em sobreviventes de câncer de mama,⁵⁴ potencialmente devido ao diagnóstico de IC ser amplamente baseado em medidas de FEVE que podem perder os casos de ICFEP, e sintomas associados de ICFEP, como falta de ar, podem ser atribuídos a efeitos colaterais da quimioterapia/radioterapia ou descondicionamento em vez de ICFEP. Na maioria dos ensaios clínicos de câncer de mama e cardioproteção o foco do monitoramento durante o tratamento baseou-se na FEVE, em vez de uma visão mais holística da função cardíaca que incorpora parâmetros diastólicos além da função sistólica.⁵⁷

Do mesmo modo do que foi observado em estudos populacionais,⁵⁴ o estudo observou uma maior incidência de ICFEP nessa população idosa de sobreviventes de câncer de mama. Apesar de um risco maior de ICFEP em mulheres idosas, o fenótipo ICFEP continua sendo um componente pouco estudado após o câncer de mama. No entanto, a ICFEP contribui para uma proporção igual de hospitalizações como ICFeR e um risco igualmente aumentado de mortalidade a longo prazo após o diagnóstico.⁵⁸ Os fatores de risco para IC foram muito semelhantes ao da população geral, com exceção de infarto do miocárdio prévio para ICFEP. Notavelmente, tanto a circunferência da cintura quanto o tabagismo representam fatores potencialmente modificáveis.⁵³

Biomarcadores na predição e diagnóstico da ICFEP em pacientes com câncer

As terapias usadas no tratamento do câncer, principalmente antraciclínicos e trastuzumabe, podem causar danos ao coração. A maioria dos estudos tem focado na disfunção assintomática do ventrículo esquerdo causada por esses agentes e na ICFeR. No entanto, apesar de pouco reconhecido,

esses tratamentos podem causar danos cardíacos, vasculares e metabólicos que podem evoluir com ICFEP. Essa pode ocorrer como manifestação inicial e depois evoluir para ICFEP ou mesmo ser a única manifestação, durante o tratamento ou meses após o tratamento, em sobreviventes de câncer.⁵⁹ Além disso, devido à presença de comorbidades e ao efeito direto do próprio câncer, esses pacientes têm risco basal aumentado de desenvolver ICFEP (Figura 3).⁵⁹

Biomarcadores são substâncias secretadas na circulação ou na urina que nos dão informações precoces sobre diagnóstico e prognóstico em uma determinada condição. Nessa seção, vamos abordar os principais biomarcadores envolvidos na predição de ICFEP e de seu prognóstico, incluindo os biomarcadores cardíacos clássicos – troponinas e peptídeos natriuréticos – e biomarcadores sistêmicos, não cardíacos, relacionados tanto ao câncer quanto ao aparelho cardiovascular. Esses biomarcadores tem sido bastante estudados na predição da disfunção sistólica e ICFEP, mas estão relacionados também ao desenvolvimento de ICFEP.

Biomarcadores cardíacos no câncer

Os biomarcadores cardíacos podem ser usados de diversas formas no manuseio do paciente com câncer: 1) antes do início do tratamento do câncer, como preditores de complicações cardíacas durante o tratamento; 2) no monitoramento durante o tratamento do câncer, para detectar precocemente a cardiotoxicidade; e 3) em pacientes sobreviventes do câncer, para monitorar a cardiotoxicidade em longo prazo.

Troponinas cardíacas

As troponinas cardíacas T e I são os marcadores padrão-ouro de infarto agudo do miocárdio. No entanto, as troponinas cardíacas, principalmente as de alta sensibilidade, podem estar elevadas em situações não relacionadas a outras agressões miocárdicas que não a isquemia, por exemplo, na injúria miocárdica. Elas são o principal marcador usado para detectar cardiotoxicidade na cardio-oncologia.⁵⁹⁻⁶¹ Podem detectar alterações miocárdicas subclínicas precoces, que podem orientar na prevenção da disfunção sistólica irreversível.^{60,61} Além disso, podem prever o risco de cardiotoxicidade antes do tratamento para câncer ser iniciado. A presença de comorbidades cardiovasculares, alterações sistêmicas como a inflamação e estresse oxidativo, e os efeitos do próprio câncer sobre o coração, podem provocar elevações de biomarcadores cardíacos, indicando maior risco de toxicidade.⁶² Em um estudo com 452 pacientes portadoras de câncer de mama, virgens de tratamento, a dosagem basal de troponinas T e I foi preditora de risco aumentado para desenvolver disfunção miocárdica com o tratamento com trastuzumab.⁶³ No entanto, não há estudos específicos para a predição de ICFEP.

Peptídeos natriuréticos

Peptídeos natriuréticos podem estar aumentados em pacientes com câncer sob tratamento.^{60,61,64} Em um estudo em 40 mulheres com câncer (37 com câncer de mama, 2 com linfoma e 1 com sarcoma) tratadas com doxorubicina, o BNP alterou-se precocemente nas pacientes que desenvolveram disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, sendo que nenhuma

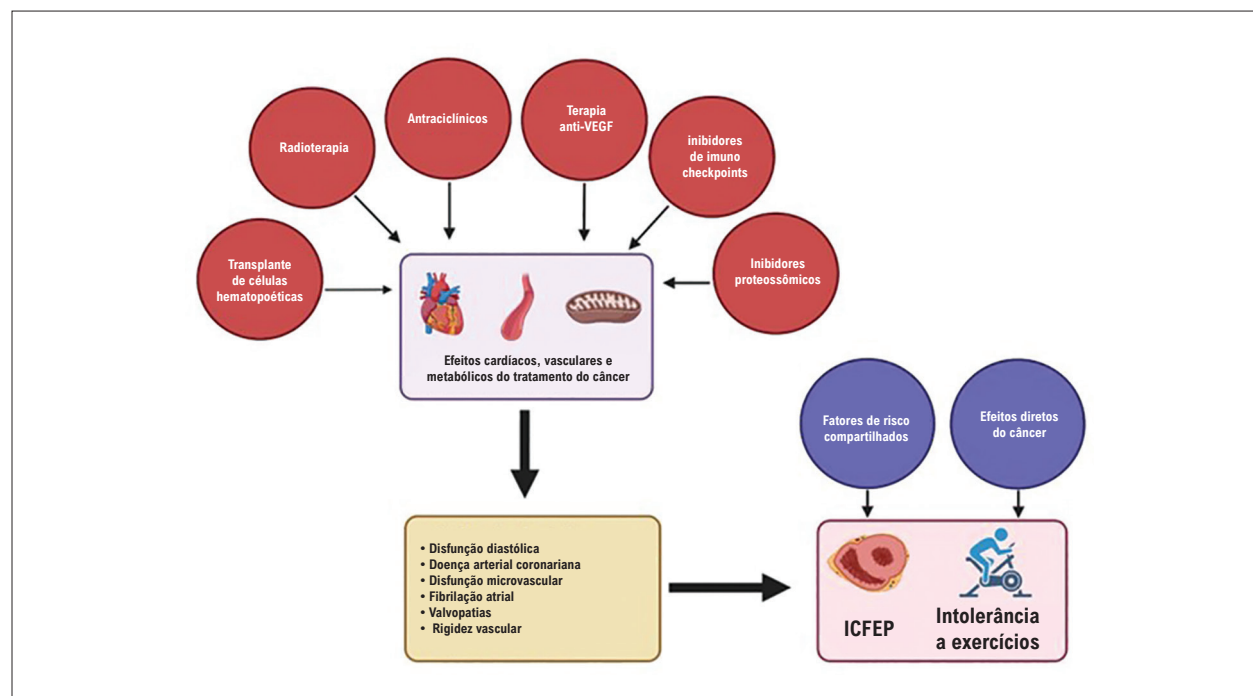


Figura 3 – Mecanismos envolvidos no desenvolvimento da ICFEP em pacientes com câncer. A ICFEP pode ser causada pelo tratamento quimioterápico ou radioterápico levando a alterações diastólicas, podendo estar associadas a doença arterial coronariana e fibrilação atrial. Além disso, o paciente pode ter ICFEP antes mesmo do início do tratamento, devido a comorbidades comuns ao câncer e à ICFEP e também por ação direta do próprio câncer sobre o miocárdio. ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

desenvolveu IC clínica.⁶⁴ Interessante observar que os parâmetros de função diastólica do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma também se alteraram precocemente, porém o BNP foi o único marcador que se correlacionou com a dose cumulativa de doxorubicina. Embora os valores de peptídeos natriuréticos possam se elevar com o tratamento do câncer, é descrito que as próprias células cancerosas podem secretar BNP.⁶⁵ Níveis basais de peptídeos natriuréticos, antes do início do tratamento do câncer, estão associados à progressão e à gravidade do câncer. Em um estudo de Pavo et al., com 555 pacientes com diagnóstico primário de câncer e sem tratamento prévio, NT-proBNP, assim como outros marcadores (troponinas, proteína C-reativa, copeptina, IL-6, entre outros), elevaram-se de acordo com o estadiamento do tumor e foram preditores de mortalidade.⁶⁶

Biomarcadores oncológicos e marcadores inflamatórios

Vários biomarcadores associados ao câncer são utilizados como marcadores diagnóstico e prognóstico nessa doença. Muitos deles associam-se à gravidade cardiovascular, por exemplo, a classe funcional da New York Heart Association, e a desfechos de mortalidade cardiovascular.⁶⁰ Além disso, correlacionam-se com níveis de peptídeos natriuréticos. Entre os marcadores oncológicos e marcadores inflamatórios, podemos citar o CA125, CEA, galectina-3, GDF-15, PIGF, CHIP, IL-1, IL-6 e IL-8, proteína C-reativa, TNF- α , ST2 e mieloperoxidase.⁶⁰

A Figura 4 mostra a relação bidirecional entre câncer e coração, com biomarcadores cardíacos predizendo complicações cardíacas do câncer e biomarcadores inflamatórios e relacionados ao câncer prognosticando o próprio câncer e complicações cardíacas.

Perspectivas de biomarcadores na ICFep

A maioria dos estudos até o momento tem avaliado o papel dos biomarcadores para predizer disfunção sistólica

do ventrículo esquerdo ou desfechos de mortalidade. Não há estudos específicos na predição de ICFep. No entanto, estudos em andamento podem vir a identificar marcadores úteis nessa relação bidirecional entre DCV e câncer, incluindo ICFep basal ou adquirida após tratamento do câncer.

Um estudo recente identificou um biomarcador de colágeno do tipo XXVIII que pode futuramente ter algum papel. O colágeno XXVIII foi recentemente descrito e situa-se na interface entre a membrana basal e a matriz intersticial, podendo estar envolvido no reparo tecidual.⁶⁷ Reese-Petersen et al. desenvolveram uma técnica de ELISA que consegue detectar o fragmento C-terminal do colágeno XXVIII, chamado de PRO-C28. Eles observaram que esse biomarcador está elevado na ICFep e em pacientes com vários tipos de câncer em comparação a indivíduos saudáveis.⁶⁷ Essa elevação foi mais significativa no câncer de pulmão, onde a área sob a curva foi de 98% para diferenciar indivíduos com câncer de indivíduos saudáveis. Além disso, o PRO-C28 se correlacionou com os níveis de NT-proBNP. Estudos futuros devem estabelecer a utilidade desse novo marcador na predição de ICFep em pacientes com câncer e seu papel prognóstico.

Papel dos biomarcadores no diagnóstico da ICFep no paciente com câncer

O diagnóstico da ICFep no paciente com câncer é feito da mesma forma que no paciente sem câncer, embora não haja validação em estudos específicos nessa população. De um modo geral, caracteriza-se ICFep em pacientes com sinais e sintomas de IC, alterações estruturais cardíacas na presença de fração de ejeção $\geq 50\%$ e elevação de peptídeos natriuréticos.⁶⁸ Dois escores de risco podem ser usados no diagnóstico da ICFep – o escore H2FPEF e o escore HFA-PEFF (da Sociedade Europeia de Cardiologia). O escore HFA-PEFF utiliza peptídeos natriuréticos no seu fluxograma.⁶⁸ Os passos detalhados para o diagnóstico da ICFep estão além do escopo dessa revisão, mas podem ser encontradas na Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca.⁶⁸

Inibidores imunológicos e ICFep

Os inibidores de checkpoint imunológico (ICI) representam um tratamento inovador para um grande número de tipos de câncer. Os ICIs são prescritos para tumores primários e para metástases bem como terapia adjuvante e neoadjuvante. Os ICIs tornam-se tóxicos porque levam a processos autoimunes que afetam todos os órgãos. Em relação ao coração, notou-se que está levando à IC aguda com FEVE preservada ou reduzida e até mesmo à morte por diversos mecanismos, como: miocardite, pericardite, arritmia e cardiomiopatia de takotsubo.⁶⁹

Portanto, há uma necessidade de métodos aprimorados para detecção e estratificação de risco de cardiopatias associadas ao uso de ICIs e entre elas a miocardite. O estudo de Awadalla et al.⁷⁰ em pacientes em uso de ICIs mostrou que nos pacientes que desenvolveram miocardite o ECG alterado foi observado em 89% dos pacientes, a elevação do NT-proBNP em 66% e somente 49% dos pacientes tinham a FEVE menor que 50%.⁷⁰

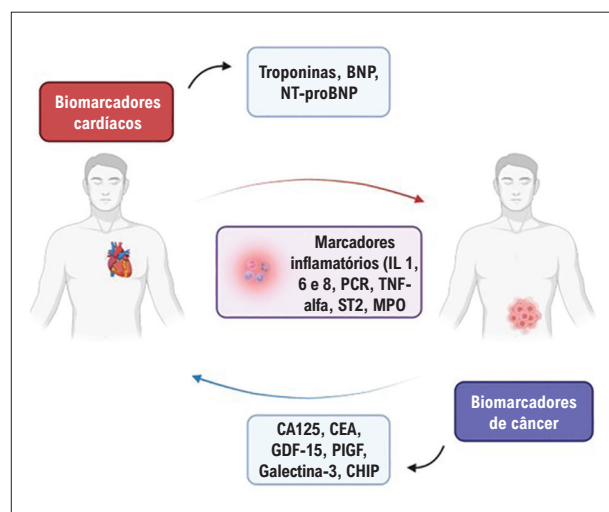


Figura 4 – Relação bidirecional entre o coração e câncer. Biomarcadores cardíacos avaliam o impacto do câncer e seus tratamentos no coração e biomarcadores de câncer e inflamatórios, que são também preditores da gravidade cardiovascular no câncer.

O estudo mostrou que entre os pacientes com miocardite devido ao uso de ICI, o strain longitudinal global, que é um marcador sensível de cardiotoxicidade entre os pacientes que recebem quimioterapia padrão, é menor entre os pacientes que apresentam a FEVE preservada e reduzida. No seguimento desses pacientes, a diminuição do strain longitudinal global está fortemente associada a eventos cardíacos adversos maiores na miocardite devido ao uso de ICI e, mais importante, entre aqueles com FEVE preservada.⁷⁰ Assim, para identificar o envolvimento miocárdio e estabelecer o risco de ICFep, o strain longitudinal global é útil na monitorização de pacientes com câncer que recebem terapia com ICIs.

Imagem na ICFep associada ao câncer

A detecção da ICFep associada ao câncer está relacionada às síndromes cardio-oncológicas do tipo I, II e V de De Boer et al.,⁷ (Figura 2) anteriormente citadas nesse artigo e o diagnóstico por imagem desse fenótipo de IC tem no ecocardiograma transtorácico compreensivo a sua mais utilizada ferramenta, fornecendo informações sobre 3 fenômenos básicos que devem ser detectados:

1 - Presença de função sistólica global normal ou muito discretamente diminuída;

2 - Remodelamento atrioventricular, incluindo dilatação atrial esquerda e das câmaras direitas, mas não incluindo dilatação ventricular esquerda;

3 - Disfunção diastólica determinando sobrecarga à circulação pulmonar.

Nesse contexto, segundo a mais recente Diretriz de Cardio-oncologia da Sociedade Europeia de Cardiologia,⁷¹ os respectivos índices ultrassonográficos sugeridos são:

1 - FEVE estimada por método tri ou bidimensional;

2 - Dimensões, volumes das câmaras e massa cardíaca corrigidos pela superfície corporal;

3 - Velocidades E e A de influxo diastólico no ventrículo esquerdo, velocidades e' e a' de deslocamento diastólico do miocárdio, a razão E/e' de estimativa da pressão diastólica no ventrículo esquerdo, a taxa de deformação do miocárdio (*strain* longitudinal global) e a estimativa da pressão pulmonar, traduzindo a repercussão das pressões nas câmaras esquerdas na circulação pulmonar (Figura 5).

Outros parâmetros relativos à função ventricular direita, valvas cardíacas e pericárdio também são sugeridos para o exame basal pré-terapia para a neoplasia específica e seu seguimento.

Na avaliação pré-terapia oncológica, os índices FEVE⁷² e *strain* global longitudinal são os principais balizadores basais e também para seguimento de cardiotoxicidade aos oncotóxicos e, principalmente, em pacientes que já apresentam o diagnóstico de ICFep, o *strain* global longitudinal é um preditor mais sensível do que a fração de ejeção. Em pacientes de uma série de casos de 2.234 pacientes em pré-terapia com antracíclicos, destacaram-se como preditores independentes de eventos cardíacos maiores, além do *strain* global longitudinal, também o volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado

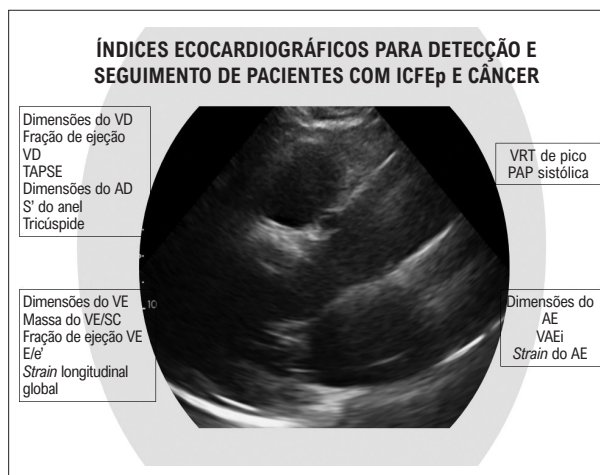


Figura 5 – Índices ecocardiográficos para detecção e seguimento de pacientes com ICFep e câncer. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; E/e': razão entre a velocidade de enchimento precoce do VE e o deslocamento diastólico precoce do anel mitral; PAP: pressão pulmonar sistólica; S': velocidade sistólica pela técnica de Doppler tissular; SC: superfície corporal; strain: percentual de deformação miocárdica; TAPSE: deslocamento diastólico do anel da valva tricúspide; VAEi: volume atrial esquerdo indexado pela superfície corporal; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VTR: velocidade de regurgitação tricúspide.

pela superfície corporal (VDFVE/SC). Quando comparadas, as médias de *strain* global longitudinal dos pacientes que apresentaram o evento foram menores ($-17,8\% \pm 2,5\%$ versus $-16\% \pm 2,5\%$; $p = 0,0015$) e as médias de VDFVE/SC foram maiores em pacientes que desenvolveram eventos ($53 \pm 12 \text{ ml/m}^3$ versus $61 \pm 5 \text{ ml/m}^3$; $p = 0,02$). O interessante nesse estudo foi a não significância da FEVE como preditor de risco nesse tipo de população com função sistólica preservada ($54\% \pm 3\%$ versus $53\% \pm 3\%$; $p = 0,27$).⁷³ Portanto, sob o ponto de vista de prevenção de risco, a determinação de *strain* global longitudinal inicial com o uso da técnica *speckle tracking* está bem embasada e é recomendada, particularmente em pacientes com moderado ou alto risco de desenvolvimento de toxicidade.⁷⁴

A disfunção diastólica no exame pré-tratamento oncotóxico pode estar associada a um maior risco de disfunção sistólica. Upshaw et al. detectaram, em uma população de participantes submetidos a tratamento para câncer de mama, que a disfunção diastólica se associou a diminuição subsequente na FEVE (2,1%; intervalo de confiança de 95%: 3,1 a 1,2; $p < 0,001$) e piora no *strain* longitudinal (0,6%; intervalo de confiança de 95%: 0,1 a 1,1; $p = 0,013$) ao longo do tempo. Alterações em E/e' não foram contundentes.²²

Sob o ponto de vista contemporâneo, o último consenso sobre cardio-oncologia que foi publicado esse ano recomenda em classe I de indicação: a) o ecocardiograma como modalidade de primeira linha para avaliação de função em pacientes com câncer; b) o ecocardiograma tridimensional como modalidade ecocardiográfica preferida para medir; c) *strain* global longitudinal, se disponível, em todos os pacientes com câncer; d) o ecocardiograma compreensivo em todos os pacientes com câncer de alto

risco e muito alto risco de toxicidade cardiovascular antes de iniciar o tratamento antineoplásico.

Outros exames de imagem também podem ser úteis no binômio ICFep e câncer. A tomografia computadorizada de tórax ou a ressonância magnética cardíaca podem elucidar imagens de pacientes com janelas acústicas difíceis, identificar doença isquêmica subclínica e massas intracardíacas. Exames funcionais provocadores de isquemia são importantes também no paciente com ICFep e elevada probabilidade pré-teste para doença aterosclerótica importante, especialmente em pacientes com necessidade de tratamento com fármacos com toxicidade vascular como as fluoropirimidinas, inibidores do fator de crescimento endotelial vascular, inibidores da tirosinquinase, entre outros.⁷⁵

Conclusão

A síndrome de ICFep e o câncer têm elevada prevalência, com tendência a crescimento, compartilham faixa etária, fatores de risco e também o fenômeno fisiopatológico, no qual a inflamação tem papel preponderante. Os biomarcadores, sobretudo os peptídeos natriuréticos e a imagem ultrassonográfica são ferramentas fundamentais na detecção diagnóstica e no seguimento. É importante destacar que estamos acompanhando uma enorme evolução nos tratamentos, tanto para a ICFep, quanto para as doenças neoplásicas, mas verificamos nessa revisão muitas lacunas

no conhecimento envolvendo populações que têm a sobreposição das duas condições clínicas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jorge AJL, Villacorta H, Danzmann LC, Mesquita ET.

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. Upadhyay B, Kitzman DW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: New Approaches to Diagnosis and Management. *Clin Cardiol*. 2020;43(2):145-55. doi: 10.1002/clc.23321.
2. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Rede Intergerencial de Informações para a Saúde. Dados de Taxa de Mortalidade Específica (TME) - DATASUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ldb2009/c10.def>.
4. Meijers WC, De Boer RA. Common Risk Factors for Heart Failure and Cancer. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):844-53. doi: 10.1093/cvr/cvz035.
5. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31. doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9.
6. Upshaw JN. Cardio-Oncology: Protecting the Heart from Curative Breast Cancer Treatment. *Gland Surg*. 2018;7(4):350-65. doi: 10.21037/gs.2017.11.09.
7. De Boer RA, Aboumsallem JP, Bracun V, Leedy D, Cheng R, Patel S, et al. A New Classification of Cardio-Oncology Syndromes. *Cardiooncology*. 2021;7(1):24. doi: 10.1186/s40959-021-00110-1.
8. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients with Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-38. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047.
9. Sardar MR, Greway A, DeAngelis M, Tysko EO, Lehmann S, Wohlstetter M, et al. Cardiovascular Impact of Eating Disorders in Adults: A Single Center Experience and Literature Review. *Heart Views*. 2015;16(3):88-92. doi: 10.4103/1995-705X.164463.
10. Bracun V, Aboumsallem JP, van der Meer P, De Boer RA. Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(7):67. doi: 10.1007/s11912-020-00930-x.
11. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2552-65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095.
12. Malmberg M, Christiansen CB, Schmiegelow MD, Torp-Pedersen C, Gislason G, Schou M. Incidence of New Onset Cancer in Patients with a Myocardial Infarction - A Nationwide Cohort Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):198. doi: 10.1186/s12872-018-0932-z.
13. Berton G, Cordiano R, Cavuto F, Bagato F, Segafredo B, Pasquinucci M. Neoplastic Disease after Acute Coronary Syndrome: Incidence, Duration, and Features: The ABC-4* Study on Heart Disease. *J Cardiovasc Med*. 2018;19(10):546-53. doi: 10.2459/JCM.0000000000000701.
14. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, et al. Causes of Death and Influencing Factors in Patients with Atrial Fibrillation: A Competing-Risk Analysis from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy Study. *Circulation*. 2013;128(20):2192-201. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
15. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, Cook NR, Lee IM, Buring JE, et al. Risk of Malignant Cancer Among Women with New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):389-96. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0280.
16. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation Exposure from CT Scans in Childhood and Subsequent Risk of Leukaemia and Brain Tumours: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*. 2012;380(9840):499-505. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.

Artigo de Revisão

17. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer Risk in 680,000 People Exposed to Computed Tomography Scans in Childhood or Adolescence: Data Linkage Study of 11 Million Australians. *BMJ*. 2013;346:f2360. doi: 10.1136/bmj.f2360.
18. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: A Multifunctional Molecule Regulating Chronic Inflammation and Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2302-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.144824.
19. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
20. Genard G, Lucas S, Michiels C. Reprogramming of Tumor-Associated Macrophages with Anticancer Therapies: Radiotherapy versus Chemo- and Immunotherapies. *Front Immunol*. 2017;8:828. doi: 10.3389/fimmu.2017.00828.
21. Chaosuwanakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J, et al. Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):166-72. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8527.
22. Upshaw JN, Finkelstein B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function with Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):198-210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018.
23. Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Aichhorn G, Grillenberger A, Wiesinger G, et al. Early Detection of Doxorubicin and Daunorubicin Cardiotoxicity by Echocardiography: Diastolic versus Systolic Parameters. *Eur J Pediatr*. 1995;154(3):201-4. doi: 10.1007/BF01954271.
24. Nagy AC, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Cardiotoxicity of Anthracycline in Young Breast Cancer Female Patients: The Possibility of Detection of Early Cardiotoxicity by TDI. *Neoplasma*. 2006;53(6):511-7.
25. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016;27(1):6-13. doi: 10.1097/EDE.0000000000000394.
26. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, Rouzier R, Broglio KR, Hortobagyi GN, et al. Overall Survival and Cause-Specific Mortality of Patients with Stage T1a,bN0M0 Breast Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4952-60. doi: 10.1200/JCO.2006.08.0499.
27. Appel JM, Nielsen D, Zerahn B, Jensen BV, Skagen K. Anthracycline-Induced Chronic Cardiotoxicity and Heart Failure. *Acta Oncol*. 2007;46(5):576-80. doi: 10.1080/02841860601156165.
28. von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-7. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710.
29. Xu MF, Tang PL, Qian ZM, Ashraf M. Effects by Doxorubicin on the Myocardium are Mediated by Oxygen free Radicals. *Life Sci*. 2001;68(8):889-901. doi: 10.1016/S0024-3205(00)00990-5.
30. Zhou S, Starkov A, Froberg MK, Leino RL, Wallace KB. Cumulative and Irreversible Cardiac Mitochondrial Dysfunction Induced by Doxorubicin. *Cancer Res*. 2001;61(2):771-7.
31. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, Schlattner U. New Insights Into Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: The Critical Role of Cellular Energetics. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41(3):389-405. doi: 10.1016/j.jmcc.2006.06.009.
32. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
33. Brown LC, Mutter RW, Halyard MY. Benefits, Risks, and Safety of External Beam Radiation Therapy for Breast Cancer. *Int J Womens Health*. 2015;7:449-58. doi: 10.2147/IJWH.S55552.
34. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of Radiotherapy and of Differences in the Extent of Surgery for Early Breast Cancer on Local Recurrence and 15-year Survival: An Overview of the Randomised Trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
35. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR, et al. Risk of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Older Women after Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer. *Circulation*. 2017;135(15):1388-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434.
36. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jaggi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(4):845-53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2292.
37. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
38. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS. Understanding Radiation-Induced Cardiovascular Damage and Strategies for Intervention. *Clin Oncol*. 2013;25(10):617-24. doi: 10.1016/j.clon.2013.06.012.
39. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):656-65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
40. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
41. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.
42. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The Incidence and Functional Consequences of RT-Associated Cardiac Perfusion Defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):214-23. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.029.
43. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of Breast Cancer in the United States: Current and Future Trends. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(18):1397-402. doi: 10.1093/jnci/djr257.
44. Yeboa DN, Evans SB. Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2016;26(1):71-8. doi: 10.1016/j.semradi.2015.09.003.
45. Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P. Linking Heart Failure to Cancer: Background Evidence and Research Perspectives. *Circulation*. 2018;138(7):735-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033603.
46. Ausoni S, Azzarello G. Development of Cancer in Patients with Heart Failure: How Systemic Inflammation Can Lay the Groundwork. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:598384. doi: 10.3389/fcvm.2020.598384.
47. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, Weston SA, Kushwaha SS, Nelson TJ, et al. Patients with Heart Failure Have an Increased Risk of Incident Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):881-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.088.
48. Banke A, Schou M, Videbaek L, Møller JE, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, et al. Incidence of Cancer in Patients with Chronic Heart Failure: A Long-Term Follow-up Study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):260-6. doi: 10.1002/ehf.472.
49. Sharma K, Kass DA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms, Clinical Features, and Therapies. *Circ Res*. 2014;115(1):79-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.302922.
50. Michaud DS, Daugherty SE, Berndt SI, Platz EA, Yeager M, Crawford ED, et al. Genetic Polymorphisms of Interleukin-1B (IL-1B), IL-6, IL-8, and IL-10 and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Res*. 2006;66(8):4525-30. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3987.

51. 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.
52. 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.
53. Reding KW, Cheng RK, Vasbinder A, Ray RM, Barac A, Eaton CB, et al. Lifestyle and Cardiovascular Risk Factors Associated with Heart Failure Subtypes in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *JACC CardioOncol.* 2022;4(1):53-65. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.099.
54. Haykowsky MJ, Beaudry R, Brothers RM, Nelson MD, Sarma S, La Gerche A. Pathophysiology of Exercise Intolerance in Breast Cancer Survivors with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin Sci.* 2016;130(24):2239-44. doi: 10.1042/CS20160479.
55. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. Obesity as a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3157-65. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4846.
56. Patel VG, Gupta DK, Terry JG, Kabagambe EK, Wang TJ, Correa A, et al. Left Ventricular Function Across the Spectrum of Body Mass Index in African Americans: The Jackson Heart Study. *JACC Heart Fail.* 2017;5(3):182-90. doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.020.
57. Lin KJ, Lengacher CA. Anthracycline Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Oncol Nurs Forum.* 2019;46(5):E145-E158. doi: 10.1188/19.ONFE145-E158.
58. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Systolic Function: A Report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.022.
59. Upshaw J. HFpEF after Cancer Therapy. American College of Cardiology [Internet]. Washington: American College of Cardiology Foundation; 2020 [cited 2023 Feb 27]. Available from: www.acc.org.
60. Chianca M, Panichella G, Fabiani I, Giannoni A, L'Abbate S, Aimo A, et al. Bidirectional Relationship between Cancer and Heart Failure: Insights on Circulating Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:936654. doi: 10.3389/fcvm.2022.936654.
61. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of Cardiac Disease in Cancer Patients Throughout Oncological Treatment: ESMO Consensus Recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
62. Fabiani I, Panichella G, Aimo A, Grigoratos C, Vergaro G, Pugliese NR, et al. Subclinical Cardiac Damage in Cancer Patients Before Chemotherapy. *Heart Fail Rev.* 2022;27(4):1091-104. doi: 10.1007/s10741-021-10151-4.
63. Zardavas D, Suter TM, van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, 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. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):878-884. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7916.
64. Nani E. Marcadores de Predição de Lesão Miocárdica em Mulheres com Câncer Submetidas a Quimioterapia com Doxorubicina [dissertation]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 2016.
65. Ohsaki Y, Gross AJ, Le PT, Oie H, Johnson BE. Human Small Cell Lung Cancer Cells Produce Brain Natriuretic Peptide. *Oncology.* 1999;56(2):155-9. doi: 10.1159/000011957.
66. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular Biomarkers in Patients with Cancer and Their Association with All-Cause Mortality. *Heart.* 2015;101(23):1874-80. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307848.
67. Reese-Petersen AL, Willumsen N, Palau P, Nunez J, Sun S, Jensen TM, et al. Evaluation of a Novel Biomarker of Type XXVIII Collagen Formation, PRO-C28, in Samples from Cancer and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;204:114272. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114272.
68. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-12. doi: 10.36660/abc.20210367.
69. Mocan-Hognogi DL, Trancă S, Farcaș AD, Mocan-Hognogi RF, Pârvu AV, Bojan AS. Immune Checkpoint Inhibitors and the Heart. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:726426. doi: 10.3389/fcvm.2021.726426.
70. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):467-78. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.
71. 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.
72. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, et al. Cardiotoxicity after Anthracycline Chemotherapy in Breast Carcinoma: Effects on Left Ventricular Ejection Fraction, Troponin I and Brain Natriuretic Peptide. *Int J Cardiol.* 2011;148(2):194-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.564.
73. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Size and Function as Predictors of Symptomatic Heart Failure in Patients with a Left Ventricular Ejection Fraction of 50-59% Treated with Anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(9):977-84. doi: 10.1093/ehjci/jev113.
74. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, et al. Single versus Standard Multiview Assessment of Global Longitudinal Strain for the Diagnosis of Cardiotoxicity During Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1109-18. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.003.
75. Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, Baldassarre LA, Dent S, Budoff MJ. Cardiac Computed Tomography in Cardio-Oncology: JACC: CardioOncology Primer. *JACC CardioOncol.* 2021;3(5):635-49. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.010.

