

## **CAPÍTULO 21**

### **FATORES DE RISCO COMUNS E TRATAMENTOS EMERGENTES PARA CASOS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E CÂNCER**

Andrews Gustavo de Carvalho Bernardes;  
Carlos Alberto Rocha Wollmann;  
Claudina Mendes Horevicht;  
Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira;  
José Carlos Figueredo;  
Maira Duarte Ferreira;  
Marcelo Canêjo Sá;  
Paula de Mendonça Senra;  
Priscila Iamusa Siqueira Crepaldi.

---

#### **RESUMO**

Doenças cardiovasculares e câncer representam duas das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, e evidências crescentes sugerem uma interação complexa entre essas condições. Enquanto tradicionalmente consideradas como entidades distintas, estudos têm destacado uma sobreposição significativa de fatores de risco, mecanismos patogênicos e até mesmo terapias entre as duas doenças. Ambas condições compartilham fatores de risco comuns, como tabagismo, dieta inadequada, obesidade, falta de exercício físico e exposição a toxinas ambientais, contribuindo para seu desenvolvimento. Além disso, há uma crescente compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes que conectam as duas condições, incluindo inflamação crônica, estresse oxidativo, disfunção endotelial e alterações no metabolismo lipídico. A interação entre doenças cardiovasculares e câncer não se limita apenas aos fatores de risco compartilhados e aos mecanismos patogênicos comuns. Pacientes com câncer têm um risco aumentado de desenvolver complicações cardiovasculares devido a efeitos colaterais de tratamentos como quimioterapia e radioterapia, enquanto pacientes com doenças cardiovasculares têm um risco aumentado de desenvolver certos tipos de câncer devido a inflamação crônica e disfunção imunológica. O reconhecimento da interação entre doenças cardiovasculares e câncer tem implicações significativas para a prevenção, diagnóstico e tratamento dessas condições. Abordagens integradas de cuidados de saúde que consideram as inter-relações entre doenças cardiovasculares e câncer podem levar a estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento, melhorando assim os

resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições interligadas.

**Palavras-chave:** Doenças cardiovasculares. Neoplasias. Biomarcadores tumorais. Biomarcadores cardiovasculares. Quimioterapia

## **1. ASPECTOS GERAIS**

As doenças cardíacas e o câncer são as duas principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, gerando um conjunto crescente de evidências que demonstram a importância de compreender a relação entre essas entidades patológicas<sup>1-3</sup>. Em 2019, ocorreram mais de 1,5 milhões de novos casos de câncer e mais de 600 mil mortes somente nos Estados Unidos<sup>4</sup>. No entanto, os avanços no rastreamento e as melhores abordagens de tratamento levaram a um aumento na sobrevivência ao câncer, com a taxa global de mortalidade registrando uma redução de 27% desde 1991<sup>4-5</sup>. Atualmente, existem mais de 16 milhões de sobreviventes de câncer nos Estados Unidos<sup>5</sup>. Conforme as taxas de sobrevivência continuam a melhorar, a associação entre os tratamentos do câncer e o desenvolvimento de complicações cardiovasculares devido à potencial toxicidade off-label é cada vez mais evidente<sup>2,3</sup>.

Em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama em fase inicial, a doença cardiovascular (DCV) já ultrapassou o câncer como principal causa de mortalidade<sup>6</sup>. Além disso, nas populações mais idosas – em que o câncer é mais prevalente – as DCV comórbidas e os fatores de risco podem afetar a forma como o câncer pode ser tratado sem complicar ainda mais a saúde dos pacientes. A cardio-oncologia emergiu como uma nova subespecialidade da medicina, que proporciona uma abordagem multidisciplinar, reunindo oncologistas, cardiologistas e prestadores de cuidados à saúde, encarregados de otimizar a saúde cardiovascular de pacientes expostos a terapias oncológicas potencialmente cardioprotóxicas<sup>7,8</sup>.

## **2. FATORES DE RISCO COMPARTILHADOS ENTRE DCV E CÂNCER**

Os fatores de risco para DCV incluem idade, sexo, predisposição genética, alimentação pouco saudável, obesidade, sedentarismo, tabagismo, hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes mellitus, entre outros. Os mesmos fatores de risco para a DCV são considerados fatores de risco para o câncer. Cada um tem uma contribuição relativamente pequena para o desenvolvimento da doença, mas a combinação de vários aumenta a incidência<sup>9-11</sup>.

O envelhecimento está associado à disfunção de órgãos e sistemas, devido à fadiga e danos nos tecidos, assim como a vários fatores de risco e estressores que se acumulam ao longo do tempo. A disfunção do sistema imunológico que pode ocorrer com o envelhecimento resulta em uma resposta diminuída a diferentes patógenos e no desenvolvimento de um processo inflamatório crônico. A inflamação, especialmente em idosos,

contribui para o surgimento de múltiplas condições mórbidas, como DCV, câncer e Alzheimer, entre outras doenças crônicas. Todas essas condições mórbidas que contribuem para a inflamação, por sua vez, deterioram ainda mais a doença subjacente, levando a um ciclo vicioso<sup>12</sup>.

Pode existir predisposição genética em que a DCV e certos tipos de câncer afetam vários membros de uma família. Por isso, um histórico familiar detalhado que possa direcionar estudos genéticos, entre outros, é de extrema importância. Estudos de associação ampla do genoma demonstraram que tanto a DCV como o câncer apresentam numerosas variações genéticas, mas apenas algumas são comuns em ambas as doenças. Como regra geral, cada uma dessas variações genéticas tem uma contribuição relativamente pequena para o desenvolvimento da doença, mas uma combinação delas aumenta o risco de desenvolvimento de DCV, câncer ou ambos<sup>13,14</sup>.

A hematopoiese clonal de potencial indeterminado relacionada à idade é um fenômeno comum, onde mutações somáticas se acumulam nas células do sangue ou da medula óssea. Está presente em até 20% dos indivíduos com 70 anos ou mais e associada a um risco aumentado de câncer, aterosclerose e insuficiência cardíaca (IC). Frequentemente, mutações no regulador epigenético TET2 são encontradas em células sanguíneas de indivíduos que apresentam hematopoiese clonal. Em certos casos, a hematopoiese clonal de potencial indeterminado pode ser usada na avaliação de DCV e como biomarcador de resposta a intervenções para reduzir o risco cardiovascular. Além disso, mutações em uma das proteínas de ligação do Wnt estão envolvidas no desenvolvimento da aterosclerose coronária e em certos tipos de câncer. Essa sobreposição genética entre DCV e câncer pode representar novas vias biológicas compartilhadas entre essas duas doenças<sup>13,14</sup>.

Uma dieta pouco saudável está associada a DCV e câncer. Por exemplo, o consumo de carne vermelha pode aumentar o risco de aterosclerose e tem sido associado a uma maior incidência de câncer colorretal. O aumento da ingestão de sódio, por sua vez, está relacionado à hipertensão arterial e ao câncer gástrico. O consumo excessivo de álcool pode causar cardiomiopatia dilatada e câncer de esôfago, colorretal, fígado e laringe. Uma dieta pouco saudável contribui para a obesidade, e tem sido sugerido que certas doenças malignas, como câncer de esôfago, fígado, colorretal, próstata e mama, podem estar relacionadas à obesidade<sup>15</sup>.

Citocinas pró-inflamatórias e hormônios produzidos no tecido adiposo, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral e leptina, estão elevados em indivíduos obesos, sugerindo que hormônios e citocinas controlam tanto a inflamação quanto o metabolismo. A IL-6 estimula a produção de proteína C reativa (PCR), um biomarcador de inflamação. A leptina apresenta ação pró-inflamatória em diversas células do sistema imunológico, como macrófagos e linfócitos, entre outras<sup>15</sup>.

Um estilo de vida sedentário também está relacionado a DCV e câncer. O exercício físico tem uma ampla gama de efeitos sistêmicos e foi

considerado protetor no desenvolvimento dessas duas condições. Em modelos animais, foi demonstrado que o exercício resulta na redução da progressão do tumor maligno. Além disso, considera-se que o exercício melhora os resultados em pacientes com câncer. O efeito benéfico do exercício no câncer, entre outros, foi atribuído a uma alteração na função das células T CD8<sup>+</sup><sup>16</sup>. O exercício também melhora a função endotelial e o perfil metabólico e contribui para a manutenção de um peso corporal normal. Além disso, a redução do tecido adiposo devido ao exercício contribui para a diminuição da insulina, leptina e inflamação, que auxiliam no desenvolvimento de DCV e câncer<sup>17</sup>.

O uso do tabaco tem relação com o estresse oxidativo, dano endotelial, a trombose e inflamação – fatores igualmente relevantes no desenvolvimento de DCV e câncer. Também se considera que a nicotina inibe a apoptose e aumenta a angiogênese, contribuindo para o desenvolvimento e progressão do câncer<sup>10</sup>. O papel da hipertensão arterial nas DCV é bem conhecido, mas a condição possivelmente estabelece uma relação com o câncer. A angiotensina II, além de seu papel nas DCV e na hipertensão arterial, estimula a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), promove estresse oxidativo na parede arterial e tem sido associada ao carcinoma de células renais<sup>18</sup>.

Relacionada a múltiplos fatores como genética, dieta, peso corporal e perfil metabólico, entre outros, a hiperlipidemia, assim como a aterosclerose, é uma condição atualmente bem documentada e um alvo contínuo de estudos. A hiperlipidemia como fator de risco para câncer, entretanto, é menos bem definida, embora pareça estar associada ao câncer de mama e potencialmente a outras doenças malignas<sup>10</sup>.

O diabetes mellitus, que está associado à obesidade, é um fator de risco para DCV e certos tipos de câncer, incluindo colorretal, fígado, pâncreas, esôfago, mama, endométrio, rim e leucemia. A resistência à insulina, o aumento do fator de crescimento da insulina e a inflamação presente na obesidade e no diabetes mellitus fornecem alguma explicação para o desenvolvimento de DCV e câncer<sup>19,20</sup>.

Todos os fatores de risco mencionados contribuem, portanto, para o desenvolvimento de estresse oxidativo, disfunção endotelial, ativação neuro-humoral e disfunção do sistema imunológico, resultando em inflamação que leva a DCV, câncer e outras condições mórbidas. A inflamação também pode alterar o DNA no qual a frequência de mutações aleatórias aumenta em comparação com mutações que ocorrem no tecido normal. A inflamação crônica, além de sua contribuição no desenvolvimento do câncer, também constitui uma base patológica para o desenvolvimento de DCV e anormalidades metabólicas<sup>19,20</sup>.

A inflamação em um órgão não se limita apenas a esse órgão, mas se manifesta, muitas vezes, como um processo sistêmico. A inflamação no tecido adiposo visceral em indivíduos obesos pode ativar e acelerar a inflamação em órgãos distantes, como fígado, pâncreas e artérias, entre

outros. A inflamação também altera o metabolismo que, por sua vez, resulta em um aumento adicional da inflamação, levando a um ciclo vicioso. A inflamação também pode levar à disfunção endotelial e ao estresse oxidativo, que são importantes para o desenvolvimento de DCV e câncer<sup>11,19,20</sup>.

Vários fatores promovem a inflamação, como tabagismo, obesidade, uso de tabaco e alimentação pouco saudável, entre outros, sendo a eliminação desses fatores capaz de diminuir o processo inflamatório. Uma dieta saudável, a exemplo da dieta Mediterrânea, melhora o perfil metabólico diminuindo a inflamação, podendo assim ser benéfica na prevenção de DCV e câncer. Da mesma forma, o exercício em qualquer intensidade tem uma série de efeitos sistêmicos, incluindo anti-inflamatórios<sup>15-17,21</sup>.

Portanto, o câncer e as DCV compartilham muitos fatores de risco de estilo de vida modificáveis, incluindo: uso de tabaco, obesidade, estilo de vida sedentário, dieta inadequada e ingestão excessiva de álcool. As comorbidades são mais comuns em sobreviventes de câncer, que quando comparados com controles saudáveis têm maior probabilidade de ter hipertensão (59,5% versus 65,9%), diabetes (21,5% versus 23,4%), sobrepeso/obesidade (35,4% versus 43,4%) e histórico de tabagismo (21,2% versus 32,7%, respectivamente). A presença desses fatores de risco pode se traduzir em aterosclerose e DCV<sup>22</sup>.

As terapias contra o câncer também podem estar associadas ao desenvolvimento de doenças cardíacas<sup>23</sup>. A quimioterapia citotóxica tradicional, como as antraciclinas, tem sido associada a uma variedade de efeitos colaterais cardiovasculares. As antraciclinas, por exemplo a doxorubicina, estão relacionadas à disfunção significativa e irreversível do ventrículo esquerdo (VE) devido à diminuição da espessura da parede, massa e encurtamento fracional do VE<sup>24-27</sup>. Embora doses cumulativas mais altas de antraciclinas (>300 mg/m<sup>2</sup>) tenham sido atribuídas ao um aumento do risco de cardiotoxicidade<sup>28</sup>, anormalidades ecocardiográficas subclínicas foram observadas em pacientes tratados com doses cumulativas mais baixas (<100 mg/m<sup>2</sup>)<sup>29</sup>.

Até metade dos sobreviventes tratados com antraciclinas apresentam alguma forma de disfunção cardíaca dentro de 20 anos de tratamento, tornando-os vulneráveis à disfunção cardíaca em idades mais jovens em comparação com a população em geral<sup>30,31</sup>. Recentemente, tem havido desenvolvimentos substanciais nas terapias relacionadas com o câncer, em particular da imunoterapia. Embora a imunoterapia tenha provado ser eficaz no tratamento do câncer, também foi observado que alguns agentes apresentam efeitos colaterais cardiovasculares. Os inibidores do ponto de controle imunológico têm sido associados ao desenvolvimento de miocardite, que foi considerada fatal em até 50% dos casos<sup>32,33</sup>.

A disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia (CTRCD), definida como uma queda >10% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em relação ao valor basal, ou um valor absoluto de 53% ou menos, é uma complicação conhecida de várias terapias contra o câncer (trastuzumabe,

pertuzumabe)<sup>34</sup>. O CTRCD ocorre devido à interação do medicamento com o DNA, inibindo a replicação celular e subsequente morte dos miócitos. Outros efeitos cardiotóxicos incluem cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva, infarto do miocárdio, defeitos de condução, doença valvar, doença pericárdica e hipertensão<sup>28,30,35</sup>.

A radiação mediastinal tem sido associada há muito tempo a um risco aumentado de morbidade e mortalidade cardíaca<sup>36</sup>. Sobreviventes de câncer que foram submetidos à irradiação mediastinal durante a infância apresentam danos significativos aos vasos coronários<sup>37</sup>. Quase metade apresentava escores médios de cálcio na artéria coronária (CAC) de pacientes 15 anos mais velhos que sua idade, embora fossem assintomáticos devido ao comprometimento nervoso relacionado à radiação ou à redução da tolerância ao exercício<sup>37,38</sup>.

A extensão da DAC após a irradiação mediastinal depende de múltiplos fatores, incluindo dose de radiação, idade do paciente no momento da radiação, campo de radiação e intervalo de tempo desde a radiação, além dos fatores de risco pessoais<sup>37</sup>. Pacientes submetidos à radioterapia apresentaram risco 2,3 vezes maior de doença aterosclerótica, enquanto os pacientes administrados com radiação e quimioterapia tiveram um risco 4,8 vezes maior em comparação com aqueles submetidos apenas à cirurgia<sup>39</sup>. Outras implicações da radioterapia no coração incluem pericardite, cardiomiopatias e doenças cardíacas valvulares<sup>40</sup>.

### **3. IMPORTÂNCIA DA VIGILÂNCIA DE DCV EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER**

A triagem de cardiotoxicidade em sobreviventes de câncer é baseada principalmente no risco e depende dos sintomas, das doses cumulativas de quimioterapia/radioterapia e da saúde geral do paciente. Exemplos de triagem de cardiotoxicidade entre pacientes com câncer incluem troponina cardíaca (cTnT) e peptídeo natriurético procéfal N-terminal (NT-proBNP), que foram validados como marcadores substitutos para o estado estrutural tardio do VE em sobreviventes de longo prazo de câncer infantil<sup>41,42</sup>.

Em Lipshultz et al<sup>41</sup> verificaram que elevações na cTnT sérica durante os primeiros 90 dias de tratamento com antraciclina foram associadas à redução da espessura e ao aumento da remodelação patológica do VE quatro anos depois. Achados semelhantes foram encontrados com o NT-proBNP sérico elevado<sup>41</sup>. Um estudo adicional de Cardinale et al<sup>43</sup> mostrou que o Tnl elevado – outro componente do complexo da troponina – é um marcador de risco para o desenvolvimento futuro de FEVE reduzida. Um Tnl normal identificou pacientes com menor risco de desenvolver FEVE reduzida. Este estudo também descobriu que pacientes com níveis normais de Tnl não tiveram danos cardíacos no primeiro ano após quimioterapia em altas doses, contribuindo para selecionar pacientes nos quais é necessário um monitoramento rigoroso da função cardíaca.

Estudos que analisaram a deformação miocárdica em imagens mostraram uma alta prevalência de deformação longitudinal anormal em sobreviventes infantis expostos a antraciclina e/ou radioterapia torácica, apesar de terem função sistólica preservada<sup>44</sup>. O estudo Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes (SUCCOR)<sup>45</sup> comparou o uso do strain longitudinal global (GLS) em comparação com a FEVE como medida de disfunção do VE para iniciar terapia cardioprotetora em pacientes com risco de disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia (QT). Os pesquisadores observaram que, no acompanhamento de 1 ano, a FEVE foi menor no braço guiado pela fração de ejeção (FE) em comparação com o braço guiado por GLS.

A vigilância de rotina com ecocardiografia é recomendada em sobreviventes de câncer com alto risco de cardiomiopatia, começando dentro de 2 anos após a exposição e repetida no mínimo a cada 5 anos a partir de então<sup>46</sup>. Essa recomendação foi feita após uma colaboração internacional para harmonizar as orientações de vigilância da cardiomiopatia na América do Norte e em toda a Europa. O Children's Oncology Group – um grupo de ensaios clínicos apoiado pelo National Cancer Institute (NCI) – sugere a realização de ecocardiogramas de vigilância a cada 1, 2 ou 5 anos para sobreviventes de câncer infantil, dependendo da presença e grau de 3 fatores de risco: idade no tratamento, dose cumulativa de antraciclina e se os pacientes receberam radiação torácica<sup>47</sup>.

A radiação torácica é definida como qualquer radiação na qual o coração estava no campo de tratamento, incluindo irradiação mediastinal, torácica, espinhal, abdominal superior esquerda ou total ou corpo total. Embora não existam diretrizes direcionadas à estratificação de risco de sobreviventes de câncer em adultos na América do Norte, o American College of Cardiology (ACC), a American Society of Echocardiography e a European Association of Cardiovascular Imaging recomendam o ecocardiograma de rastreamento 10 anos após o tratamento e, a seguir, em intervalos de 5 anos<sup>48,49</sup>. Para pacientes considerados de alto risco para doença cardíaca induzida por radiação, é recomendada triagem 5 anos após o tratamento e testes de estresse não invasivos a cada 5 anos<sup>49</sup>.

#### **4. FARMACOTERAPIA PARA REDUZIR DCV EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER**

A prevenção primária e secundária em sobreviventes de câncer é essencial para reduzir a ocorrência das DCV.

##### **4.1 BETABLOQUEADORES E BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (SRAA)**

Os betabloqueadores atuam bloqueando a ação das catecolaminas endógenas nos receptores beta-adrenérgicos, reduzindo a pressão arterial, a remodelação cardíaca e aumentando o tempo de enchimento com redução da demanda de oxigênio no coração<sup>50</sup>. O sistema SRAA regula o volume

sanguíneo e a resistência vascular sistêmica e sua ativação desencadeia a reabsorção de sódio, deslocando líquido para o espaço intravascular e aumentando a pressão arterial. O sistema SRAA também estimula a liberação de aldosterona, causando maior reabsorção de sódio. Além disso, estimula a sede, a liberação do hormônio antidiurético e diminui a sensibilidade do reflexo barorreceptor, levando ao aumento líquido de sódio, água corporal total e tônus vascular<sup>51</sup>.

Seicean et al<sup>52</sup> observaram que pacientes com câncer de mama com corações estruturalmente normais no início do estudo, administradas com betabloqueadores durante o tratamento com antraciclina (dose total média 268,3 ± 163,7 mg) ou trastuzumabe, com ou sem radioterapia, tiveram menor incidência de novos eventos de insuficiência cardíaca (IC). A incidência cumulativa de IC em 3 anos em pacientes em terapia contínua com betabloqueadores foi de 2% em comparação com 9% em pacientes controle.

Outro estudo verificou que pacientes em tratamento profilático com betabloqueadores com carvedilol ou nebivolol antes da quimioterapia baseada em antraciclina tiveram menor declínio da função do VE em 6 meses em comparação com aqueles que receberam placebo<sup>53,54</sup>. O estudo Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity (CECCY) descobriu que o carvedilol não teve impacto na incidência de início precoce ou redução da FEVE com uma incidência de cardiotoxicidade de 14,5% em comparação com 13,5% no grupo placebo<sup>55</sup>.

Em ensaio clínico randomizado, Cardinale et al<sup>56</sup> avaliaram pacientes com câncer com enzimas cardíacas elevadas durante o tratamento, um marcador de lesão cardíaca. Os participantes foram designados aleatoriamente para receber enalapril ou nenhum tratamento. Na avaliação inicial, a FEVE era normal em todos os pacientes e comparável nos dois grupos. Após 12 meses, 25 indivíduos do grupo controle (43%) apresentaram uma diminuição na FEVE em >10% em relação ao valor basal, em comparação com nenhum paciente no grupo enalapril. Além disso, o número cumulativo de eventos cardíacos adversos foi menor em pacientes tratados com enalapril em comparação aos controles.

Tallaj et al<sup>57</sup>, por sua vez, investigaram o uso de betabloqueadores combinado com bloqueio do SRAA. Em pacientes com cardiomiopatia induzida por quimioterapia, aqueles tratados com uma combinação de inibidor da ECA (IECA) e betabloqueadores tiveram melhora significativa na FEVE, o que não foi observado com tratamento isolado com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA).

O estudo SAFE-HEaRt<sup>58</sup> foi o primeiro estudo prospectivo a demonstrar a segurança das terapias direcionadas ao receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) em pacientes com função cardíaca reduzida (FEVE 40 a 49%). 90% dos pacientes que receberam terapia cardioprotetora com betabloqueadores e IECA/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) durante o tratamento com HER-2 completaram a terapia oncológica planejada sem desenvolver um evento cardíaco ou declínio

assintomático da FEVE, provando que a colaboração entre cardiologia e oncologia pode permitir que essa população de pacientes alcance a terapia ideal contra o câncer, ao mesmo tempo que minimiza o risco de resultados cardíacos ruins.

O estudo preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies (OVERCOME)<sup>59</sup> demonstrou que o tratamento concomitante com enalapril e carvedilol pode prevenir a disfunção sistólica do VE, com leve diferença absoluta de 3,1% na FEVE média entre os grupos de intervenção e controle. Um efeito semelhante foi observado em pacientes com câncer de mama com suspeita de disfunção do VE induzida por trastuzumabe. Assim que os sintomas de IC e a FEVE se estabilizaram após o tratamento, 25 mulheres que receberam IECA e betabloqueadores foram novamente administradas com trastuzumabe. Dessas, 22 (88%) apresentaram FEVE estável sem sintomas de IC durante o acompanhamento, sugerindo que o uso combinado de IECA e betabloqueadores pode levar à recuperação sistólica do VE<sup>60</sup>. O estudo Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE), no entanto, descobriu que, embora os IECA e betabloqueadores profiláticos estivessem associados a declínios menores na FEVE, não impediram a remodelação simultânea do VE<sup>61</sup>.

Além da recuperação sistólica do VE, foi demonstrado que o betabloqueador reduz a morte, a recorrência e metástase relacionadas ao câncer<sup>62</sup>. Um estudo retrospectivo incluindo uma amostra de 466 pacientes consecutivos com câncer de mama operável e um período de acompanhamento de >10 anos demonstrou que as pacientes administradas com betabloqueador tiveram um risco significativamente reduzido de desenvolver metástases e recorrência do tumor e tiveram maior sobrevivência livre de doença<sup>63</sup>. Pacientes com câncer de mama tratadas com propranolol têm significativamente menor probabilidade de apresentar doença avançada e menor probabilidade cumulativa de mortalidade específica por câncer de mama em comparação com não usuárias correspondentes<sup>64</sup>.

Um efeito semelhante foi observado em um estudo que incluiu 24.238 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, pulmão, ovário, gástrico, cólon e próstata, onde os pacientes que usaram propranolol tiveram uma redução de 25% na recorrência do câncer em comparação com os não usuários de propranolol<sup>65</sup>. Isso é atribuído à capacidade da sinalização beta-adrenérgica de regular as respostas imunes às células tumorais, a inibição da apoptose e a indução do fator de crescimento endotelial vascular<sup>66-69</sup>.

Sacubitril/Valsartana é recomendado nas diretrizes atuais para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) para diminuir a mortalidade e as hospitalizações, mas ainda há evidências limitadas sobre sua eficácia no câncer concomitante e na ICFER. Um estudo encontrou melhora significativa da FEVE, com normalização da FEVE de 8 dos 67 pacientes incluídos. Eles também notaram uma redução significativa

nos níveis de NT-proBNP e melhora na tolerância ao exercício, conforme indicado pela mudança na classe funcional da New York Heart Association (NYHA)<sup>69</sup>. Um estudo separado que incluiu 635 pacientes observou resultados semelhantes, com mediana basal de NT-proBNP 997,5 pg/ml, que diminuiu para uma mediana de 416,5 pg/ml. Os autores também encontraram melhora na classe funcional basal da NYHA e aumento da FEVE de 26,7% ± 5,4% para 32,3% ± 5,5%<sup>70</sup>.

## **4.2 ASPIRINA**

A aspirina é um agente antiplaquetário que há muito tempo é a base para a prevenção secundária de infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC)<sup>71</sup>. Atua inibindo a atividade da ciclooxigenase (COX), limitando assim a síntese de prostanoídes, que estão envolvidos na modulação de respostas inflamatórias, citoproteção e ulceração gastrointestinal, ateroproteção e hemostasia, entre outras funções<sup>72,73</sup>. É administrada em doses baixas para atingir preferencialmente a atividade plaquetária da COX-1, mas também tem alguma atividade da COX-2<sup>74</sup>. Em relação à progressão do câncer, estudos mostraram que a expressão aberrante de COX-2 é um fator que auxilia na promoção do câncer colorretal com expressão aumentada, permitindo biossíntese elevada de prostanoídes e colaborando para as etapas iniciais da tumorigênese<sup>75</sup>. A superexpressão de COX-2 também aumenta a migração e proliferação celular nas células epiteliais intestinais<sup>76</sup>.

O uso de aspirina na prevenção primária não é atualmente recomendado nas diretrizes para populações diabéticas e hipertensas convencionais. Porém, os pacientes com câncer geralmente apresentam riscos aumentados de aterosclerose. Uma meta-análise descobriu que a aspirina estava associada a uma redução de eventos cardiovasculares adversos, mas também estava associada a um risco aumentado de sangramento grave<sup>77</sup>. Seu papel especificamente no câncer colorretal foi avaliado e considerado eficaz na redução do risco de morte relacionada ao esse tipo de câncer em ensaios clínicos randomizados (ECR), sugerindo assim que a ação antiplaquetária contribui para a prevenção da aterosclerose e do câncer<sup>78,79</sup>. Como tal, a decisão de iniciar o tratamento com aspirina exigiria uma avaliação do perfil de risco-benefício de cada paciente<sup>80</sup>.

O American College of Cardiology (ACC) recomenda calcular o risco de DCV em 10 anos para pacientes com idade entre 40 e 79 anos<sup>71</sup>. O escore de cálcio da artéria coronária (CAC), calculado a partir de uma tomografia computadorizada (TC) cardíaca, pode ter utilidade adicional na previsão de um aumento de quase 10 vezes nos eventos de DCV em pacientes com escores de cálcio elevados<sup>81</sup>. O uso do escore CAC e a distribuição da calcificação entre as coronárias poderia ajudar a orientar a terapia para pacientes de alto risco, especialmente aqueles com aterosclerose prematura em sobreviventes de câncer<sup>82,83</sup>.

### 4.3 ESTATINAS

As estatinas têm sido usadas há muito tempo no tratamento da hipercolesterolemia, inibindo a enzima limitante da taxa envolvida na síntese do colesterol<sup>84</sup>. Os produtos intermediários envolvidos na síntese do colesterol ativam várias vias de sinalização a jusante, incluindo a regulação de citocinas e quimiocinas inflamatórias<sup>85</sup>. Por isso, além da redução do colesterol, as estatinas também diminuem o estresse oxidativo, a inflamação e o número de células inflamatórias nas placas ateroscleróticas. Com base nessas constatações, considera-se que as estatinas possam ser outro meio de proteção contra a cardiotoxicidade induzida pelo câncer e pelas terapias contra o câncer<sup>85-87</sup>.

Vários pequenos estudos prospectivos avaliaram o efeito da atorvastatina nos marcadores inflamatórios em pacientes com disfunção sistólica do VE, com a maioria observando uma diminuição significativa na concentração de marcadores inflamatórios em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica<sup>88-90</sup>. Um estudo de coorte mostrou que mulheres tratadas com estatinas concomitantes durante quimioterapia baseada em antraciclinas apresentaram menor risco de IC em comparação com as do grupo de comparação não tratado com estatinas<sup>87</sup>. Em outro foi possível verificar que a terapia com estatinas resultou em declínios menores na FEVE média em comparação com os pacientes que não usaram estatina<sup>91</sup>.

Em relação à remodelação do VE, um estudo encontrou uma redução significativa na dimensão diastólica final do VE, em comparação com pacientes do grupo placebo, que experimentaram um aumento na dimensão diastólica final do VE, durante um período de 12 meses<sup>88</sup>. Os resultados destes estudos são promissores e sugerem que as estatinas podem ter um efeito benéfico sobre as DCV em indivíduos com câncer. Porém, são necessárias mais investigações para determinar a extensão do possível benefício das estatinas nessa população<sup>87-91</sup>.

### 4.4 INIBIDORES PCSK-9

A pró-proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9) codifica uma proteína que impede a remoção de partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) da corrente sanguínea. Os inibidores de PCSK9, portanto, levam à diminuição das concentrações de LDL e ao risco reduzido de DCV<sup>92,93</sup>. A PCSK9 também é expressa em tecidos, incluindo cérebro, rim e parede vascular<sup>94</sup>. Nas células musculares lisas, aumenta diretamente a inflamação por meio da via do fator nuclear kappa B (NF-κB), promovendo assim a infiltração de monócitos na placa e a inflamação de macrófagos e, por sua vez, contribuindo para o desenvolvimento da aterosclerose<sup>95,96</sup>.

As intervenções que utilizam anticorpos monoclonais (MABs) têm sido as mais comumente investigadas e têm demonstrado eficácia significativa na redução do LDL. Um estudo realizado por Shapiro et al<sup>97</sup> identificou reduções no LDL em aproximadamente 50% quando MABs inibidores de PCSK9 foram usados como monoterapia, e aproximadamente

70% quando usados em combinação com estatinas e ezetimiba, com excelente perfil de segurança e tolerabilidade a curto prazo.

Houve uma forte correlação entre o acúmulo lipídico intracelular e a expressão do receptor de quimiocina CC tipo 2 (CCR2) – um receptor de quimiocina envolvido na quimiotaxia de monócitos – indicando uma relação causal entre os níveis lipídicos e alterações pró-inflamatórias. Nesse caso, o uso de MABs PCSK9 foi associado à reversão do perfil pró-inflamatório de monócitos em pacientes com hipercolesterolemia familiar, diminuição da liberação do fator de necrose tumoral (TNF) e aumento da secreção da citocina anti-inflamatória IL-10<sup>98</sup>.

Isso sugere que, além de suas propriedades hipolipemiantes, os MABs PCSK9 também reduzem as DCV, diminuindo a inflamação subjacente à aterosclerose. O componente que envolve a inflamação é especialmente relevante nos sobreviventes do câncer, considerando o aumento da inflamação que ocorre como consequência do diagnóstico e da terapêutica da doença e a relação entre o aumento da inflamação e as DCV. A partir dessa hipótese, os MABs PCSK9 também demonstraram redução nos riscos de câncer<sup>99</sup>. Até o momento, estudos de longo prazo que avaliem o efeito dos MABs de PCSK9 na redução dos fatores de risco de DCV em sobreviventes de câncer não foram realizados, embora signifiquem uma possível nova área emergente para investigação.

## **4.5 O PAPEL DOS ANTIDIABÉTICOS**

### **4.5.1 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2)**

Os inibidores de SGLT2 são usados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e atuam inibindo a reabsorção de glicose nos rins<sup>100</sup>. O SGLT2 cotransporta sódio com glicose, fazendo com que a inibição do SGLT2 reduza a reabsorção de glicose e sódio, levando à contração do volume plasmático, diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica com benefícios cardiovasculares e renais<sup>101</sup>. A contração do volume plasmático descarrega hemodinamicamente o VE, diminuindo assim a demanda miocárdica de oxigênio, a tensão da parede ventricular e as pressões de enchimento<sup>102</sup>.

O ensaio Empaglifozina, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME)<sup>101</sup> verificou que pacientes com diabetes, quando comparados com aqueles que receberam placebo, que receberam empaglifozina tiveram uma redução de 14% na morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e redução >30% na mortalidade cardiovascular, mortalidade geral e hospitalizações por IC. O achado também destacou a ocorrência de apenas uma diferença marginal na HbA1c entre os dois grupos.

Uma meta-análise realizada por Zhang et al<sup>103</sup>, incluindo 351.476 pacientes, apresentou resultados semelhantes, com uma redução estatisticamente significativa no risco de eventos cardíacos adversos

maiores, mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e hospitalização por IC. Os inibidores de SGLT2 também demonstraram resultados cardiovasculares favoráveis em pacientes com IC pré-existente com fração de ejeção reduzida e preservada<sup>104,105</sup>.

A redução do metabolismo da glicose associada aos inibidores do SGLT2 também poderia auxiliar a modulação de processos inflamatórios que contribuem para as DCV. Por exemplo, macrófagos inflamatórios usam preferencialmente glicose por meio da via da glicólise. Os inibidores de SGLT2 também melhoram a diferenciação do tecido adiposo epicárdico, uma fonte conhecida de mediadores inflamatórios, e assim reduzem a secreção de citocinas pró-inflamatórias<sup>106,107</sup>.

Como resultado, considera-se que o uso de inibidores de SGLT2 poderia reduzir processos inflamatórios nas células endoteliais vasculares e também contribuir para a perda de peso, diminuindo assim o risco de DCV e câncer<sup>106</sup>. Mesmo diante de resultados promissores, ainda são necessárias investigações adicionais na população sobrevivente do câncer para determinar o benefício dos inibidores do SGLT2 nesta população.

#### **4.5.2 Agonistas do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1)**

O GLP1 é um peptídeo secretado por células enteroendócrinas, envolvido principalmente na estimulação da secreção de insulina dependente de glicose e na sinalização de incretinas, embora também tenha sido associado à regulação da inflamação e da função cardiovascular<sup>108</sup>. A ativação do receptor GLP1 (GLP1-R) leva à inibição da motilidade gástrica e do intestino delgado, resultando em atraso na absorção de nutrientes e à redução do apetite. Portanto, o uso de agonistas do GLP1 no tratamento do diabetes tem o benefício adicional de perda de peso<sup>109</sup>.

Além disso, o GLP1 está ligado à regulação da inflamação local e sistêmica e da função cardiovascular<sup>108</sup>. Os níveis de GLP1 se mostram elevados em processos inflamatórios crônicos e agudos, como sepse ou doença renal crônica, e correlacionados com a gravidade da doença e os resultados clínicos<sup>110</sup>. O estudo Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER), que incluiu 9.340 pacientes com DM2, descobriu que a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores foi reduzida no grupo do liraglutida. Além disso, menos pacientes morreram de causas cardiovasculares no grupo da liraglutida do que no grupo controle<sup>111</sup>. Resultados semelhantes foram observados em um estudo separado com 14.752 indivíduos, administrados com exenatida uma vez por semana, um agonista do GLP1 de ação prolongada, em comparação com placebo<sup>112</sup>.

O efeito adicional da perda de peso com agonistas do GLP1 reduz ainda mais os fatores de risco cardiovascular em sobreviventes de câncer. Sobreviventes de câncer a longo prazo são mais propensos a ter baixa adesão às diretrizes dietéticas e de atividade física, e os regimes de tratamento do câncer geralmente incluem corticosteroides, que são

conhecidos por aumentar a porcentagem de gordura corporal e a ingestão calórica nessa população<sup>113,114</sup>.

O exercício físico tem sido associado a um menor risco de DCV de maneira dependente da dose, independentemente dos fatores de risco clínicos e relacionados ao tratamento<sup>115</sup>. Conforme mencionado, sabe-se que a terapêutica contra o câncer causa disfunção do VE e, por sua vez, pode ser atribuída ao comprometimento da aptidão cardiovascular e à tolerância ao exercício. Assim, o efeito combinado de redução da inflamação e perda de peso torna os agonistas do GLP1 um medicamento promissor para a prevenção de DCV em sobreviventes do câncer que também são diabéticos, embora não tenham sido estudados especificamente nesses pacientes<sup>114</sup>.

## **4.6 OUTROS MEDICAMENTOS**

### **4.6.1 Dexrazoxano**

O dexrazoxano é um agente quelante que se liga ao ferro intracelular antes de entrar nos cardiomiócitos, diminuindo a formação de radicais livres e a apoptose dos cardiomiócitos. Atualmente é o único medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para a prevenção da cardiotoxicidade relacionada à antraciclina<sup>116</sup>. Estudos que avaliaram pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia com doxorubicina mostraram uma diminuição no risco de desenvolvimento de IC quando o dexrazoxano foi adicionado ao tratamento<sup>117</sup>.

Dados de uma meta-análise registraram uma redução geral em eventos cardíacos em 65%, enquanto outras relataram uma diminuição de até 82%<sup>118</sup>. Também foi demonstrado que previne a cardiotoxicidade em crianças e adolescentes tratados com antraciclinas. O mesmo estudo destacou que o dexrazoxano exibe seus efeitos cardioprotetores sem diminuir a eficácia das antraciclinas ou afetar a sobrevida livre de eventos<sup>119</sup>. É necessário considerar, no entanto, que a atividade cardioprotetora do dexrazoxano não é infalível, pois as antraciclinas têm vários mecanismos que causam cardiotoxicidade. O medicamento oferece proteção contra alguns, mas não contra todos os mecanismos de cardiotoxicidade<sup>120-122</sup>.

### **4.7 BIOLÓGICOS**

O TNF é uma citocina pró-inflamatória, secretada principalmente pelas células do sistema imunológico e está envolvida na inflamação, na proliferação celular, na apoptose e no metabolismo lipídico. Embora os agentes anti-TNF tenham sido utilizados há muito tempo no tratamento de condições inflamatórias autoimunes, seu papel em outras condições inflamatórias, como a DCV, não foi extensivamente estudado<sup>123</sup>. Ele estimula a inflamação e a formação de placas na aterosclerose, sendo, portanto, sua inibição um alvo potencial para a prevenção de DCV<sup>123</sup>.

Vários estudos observacionais demonstraram que a inibição do TNF reduz a aterosclerose e eventos cardiovasculares quando administrada a

pacientes com artrite reumatoide<sup>124</sup>. Curiosamente, os níveis de TNF pós-IM são um forte preditor de eventos recorrentes<sup>125,126</sup>. Níveis mais elevados de TNF também são associados a maiores chances de DAC e acidente vascular cerebral isquêmico<sup>123</sup>.

O estudo CANTOS, que procurou testar a hipótese inflamatória da aterosclerose, incluiu pacientes com histórico de infarto do miocárdio que foram designados para receber placebo ou MAB canaquinumabe, que tem como alvo a IL-1 $\beta$ , uma citocina inflamatória<sup>127,128</sup>. Os pacientes administrados com canaquinumabe apresentaram níveis significativamente reduzidos de proteína C reativa (PCR) e IL-6 em comparação com o placebo. Os pacientes que receberam uma dose de 150 mg de canaquinumabe tiveram um risco 15% menor de desfecho primário (IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte cardiovascular) em comparação com o grupo placebo (3,86 versus 4,50 eventos por 100 pessoas-ano). Também foi observado que a mortalidade por câncer foi significativamente menor em pacientes que receberam canaquinumabe do que naqueles que receberam placebo, consistente com a noção de que a inflamação é um fator de risco para morbidade e mortalidade por câncer<sup>128</sup>.

Especificamente a redução dependente da dose no risco de câncer de pulmão foi de até 67%<sup>129</sup>. Porém, o uso de canaquinumabe como tratamento de primeira, segunda ou terceira linha com quimioterapia no câncer de pulmão de células não pequenas não confirmou o benefício. Ensaio separados que investigaram o uso de inibidores de TNF $\alpha$  – etanercepte e infliximabe – na IC foram interrompidos devido ao agravamento da ICC e pior prognóstico em comparação ao placebo. Esse mecanismo é pouco compreendido, especialmente considerando que o TNF $\alpha$  elevado está consistentemente associado à ICC<sup>130,131</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Jones DS, Podolsky SH, Greene JA. The burden of disease and the changing task of medicine. *N Engl J Med.* 2012;366:2333-2338.
2. Accordino MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. *J Clin Oncol.* 2014;32:2654-2661.
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31:171-190.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7-34.
5. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:363-385.
6. Mavrogeni SI, Sfendouraki E, Markousis-Mavrogenis G, et al. Cardio-oncology, the myth of Sisyphus, and cardiovascular disease in breast cancer survivors. *Heart Fail Rev.* 2019;24:977-987.

7. Cinar D, Tas D. Cancer in the elderly. *North Clin Istanbul*. 2015;2:73-80.
8. Lee L, Cheung WY, Atkinson E, et al. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2011; 29:106-117.
9. Osadnik T, Strzelczyk J, Hawranek M, et al. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:113.
10. Sangoi MB, Guarda NDS, Rödel APP, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width in prediction of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Clin Lab*. 2014;60(8):1351-1356.
11. Sun XP, Chen WM, Sun ZJ, et al. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2014;128(4):343-348.
12. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(3):258-265.
13. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost*. 2009;102(3):581-587.
14. Nabais S, Losa N, Gaspar A, et al. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2009;28(9):905-924.
15. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105(3):312-317.
16. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):141-146.
17. Wang YL, Hua Q, Bai CR, Tang Q. Relationship between red cell distribution width and short-term outcomes in acute coronary syndrome in a Chinese population. *Intern Med*. 2011;50(24):2941-2945.
18. Azab B, Torbey E, Hatoum H, et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2011;119(2):72-80.
19. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2011;22(3):138-144.
20. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23-24):2094-2099.

21. Vaya A, Hernández JL, Zorio E, Bautista D. Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardiovascular events. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;50(3):221-225.
22. Cardiovascular diseases (CVDs): World Health Organisation; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
23. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, Scadden DT, Wagner DD. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(32):13076–81.
24. Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:394740.
25. Park SJ, Bejar R. Clonal hematopoiesis in cancer. *Exp Hematol.* 2020;83:105–12.
26. Jaiswal S, Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):137–44.
27. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111–21.
28. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, Libra M, Kyritsis AP, Brotis AG, Aschner M, et al. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol.* 2019;54(3):779–96.
29. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MS, Panageas KS, DeAngelis LM. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol.* 2015;77(2):291–300
30. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, 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.
31. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA.* 1993;270(16):1949–55.
32. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, et al. Standard- dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187–99.
33. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH, Abe JI, Liao Z, Banchs J, Deswal A, Yusuf SW. Modern radiotherapy and risk of cardiotoxicity. *Chemotherapy.* 2020;65(3–4):65–76.

34. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, Reding KW, Maliski S, Plana JC, Volgman AS, Moseley KF, Porter CB, Ismail-Khan R, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormondependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e000082.
35. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263–302.
36. Blaes AH, Thavendiranathan P, Moslehi J. Cardiac toxicities in the era of precision medicine: underlying risk factors, targeted therapies, and cardiac biomarkers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:764–74.
37. Huang R, Zhou Y, Hu S, Ren G, Cui F, Zhou PK. Radiotherapy exposure in cancer patients and subsequent risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2019;10:233.
38. Saynak M, Cosar-Alas R, Yurut-Caloglu V, Caloglu M, Kocak Z, Uzal C. Chemotherapy and cerebrovascular disease. *J BUON*. 2008;13(1):31–6.
39. Periard D, Boulanger CM, Eyer S, Amabile N, Pugin P, Gerschheimer C, Hayoz D. Are circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles a pathogenic factor in the cisplatin-induced stroke? *Stroke*. 2007;38(5):1636–8.
40. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, Bello C, Deprimo S, Brega N, Massimini G, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):25–35.
41. Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, et al. Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes. *Pediatrics*. 2012;130:1003-1011.
42. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:145-153.
43. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13:710-715.
44. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude lifetime cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2511-2522.
45. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:392-401.
46. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015;16:e123-e136.

47. Wong FL, Bhatia S, Landier W, et al. Cost-effectiveness of the Children's Oncology Group long-term follow-up screening guidelines for childhood cancer survivors at risk for treatment-related heart failure. *Ann Intern Med.* 2014;160:672-683.
48. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, and management of radiation-associated cardiac disease: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:905-927.
49. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:721-740.
50. Collaborators GBDRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1659-1724.
51. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System (FL: StatPearls).
52. Seicean S, Seicean A, Alan N, et al. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:420-426.
53. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol.* 2013;167:2306-2310.
54. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2258-2262.
55. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr., et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2281-2290.
56. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114:2474-2481.
57. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:2196-2201.
58. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175:595-603.
59. Bosch X, Rovira M, Sitges M, 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;61:2355-2362.
60. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23:7820-7826.
61. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, 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;35:870-877.
62. Botteri E, Munzone E, Rotmensz N, et al. Therapeutic effect of beta-blockers in triple-negative breast cancer postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140:567-575.
63. Powe DG, Voss MJ, Zanker KS, et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget.* 2010;1:628-638.
64. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2011;29:2635-2644.
65. Chang PY, Huang WY, Lin CL, et al. Propranolol reduces cancer risk: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1097.
66. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res.* 2010;70:7042-7052.
67. Sood AK, Armaiz-Pena GN, Halder J, et al. Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis. *J Clin Invest.* 2010;120:1515-1523.
68. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res.* 2003;9:4514-4521.
69. Martin-Garcia A, Lopez-Fernandez T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:763-767.
70. Gregoriotti V, Fernandez TL, Costa D, et al. Use of sacubitril/valsartan in patients with cardiotoxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology.* 2020;6:24.
71. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140.
72. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, et al. Pharmacodynamics of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007;82:85-94.
73. Smyth EM, Grosser T, Wang M, et al. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl:S423-S428.
74. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851:422-432.

75. Dixon DA, Blanco FF, Bruno A, et al. Mechanistic aspects of COX-2 expression in colorectal neoplasia. *Recent Results Cancer Res.* 2013;191:7–37.
76. Wang D, Dubois RN. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer. *Oncogene.* 2010;29:781–788.
77. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2019;321:277–287.
78. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1741–1750.
79. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379:1602–1612.
80. Dasa O, Pepine CJ, Pearson TA. Aspirin in primary prevention: what changed? A critical appraisal of current evidence. *Am J Cardiol.* 2020;141:38–48.
81. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358:1336–1345.
82. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, et al. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:541–549.
83. Ferencik M, Pencina KM, Liu T, et al. Coronary artery calcium distribution is an independent predictor of incident major coronary heart disease events: results from the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10.
84. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1999;282:2340–2346.
85. Ramasubbu K, Estep J, White DL, et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:415–426.
86. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des.* 2009;15:467–478.
87. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2384–2390.
88. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, et al. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:332–337.
89. Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, et al. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;96:1699–1704.

90. Tousoulis D, Antoniades C, Vassiliadou C, et al. Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1126–1132.
91. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:988–989.
92. Zhang DW, Garuti R, Tang WJ, et al. Structural requirements for PCSK9-mediated degradation of the low-density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:13045–13050.
93. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr., et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264–1272.
94. Seidah NG, Abifadel M, Prost S, et al. The proprotein convertases in hypercholesterolemia and cardiovascular diseases: emphasis on proprotein convertase subtilisin/Kexin 9. *Pharmacol Rev.* 2017;69:33–52.
95. Giunzioni I, Tavori H, Covarrubias R, et al. Local effects of human PCSK9 on the atherosclerotic lesion. *J Pathol.* 2016;238:52–62.
96. Bai XQ, Peng J, Wang MM, et al. PCSK9: a potential regulator of apoE/apoER2 against inflammation in atherosclerosis? *Clin Chim Acta.* 2018;483:192–196.
97. Shapiro MD, Fazio S, Tavori H. Targeting PCSK9 for therapeutic gains. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17:499.
98. Bernelot Moens SJ, Neele AE, Kroon J, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2017;38:1584–1593.
99. Nowak C, Arnlov J. A Mendelian randomization study of the effects of blood lipids on breast cancer risk. *Nat Commun.* 2018;9:3957.
100. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2016;37:3192–3200.
101. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* 2016;134:752–772.
102. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28.
103. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007165.
104. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity

and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1279–1287.

105. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1270–1278.

106. Staels B (2017) Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms *Am J Med* 130 S30–S39.

107. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003;108:2460–2466.

108. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24:15–30.

109. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:728–742.

110. Leberherz C, Schlieper G, Mollmann J, et al. GLP-1 levels predict mortality in patients with critical illness as well as end-stage renal disease. *Am J Med.* 2017;130:833–841.e3.

111. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322.

112. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–1239.

113. Zhang FF, Kelly MJ, Must A. Early nutrition and physical activity interventions in childhood cancer survivors. *Curr Obes Rep.* 2017;6:168–177.

114. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, et al. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2007;110:2313–2320.

115. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2014;32:3643–3650.

116. Timm KN, Tyler DJ. The role of AMPK activation for cardioprotection in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34:255–269.

117. Bhave M, Shah AN, Akhter N, et al. An update on the risk prediction and prevention of anticancer therapy-induced cardiotoxicity. *Curr Opin Oncol.* 2014;26:590–599.

118. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49:2900–2909.

119. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer

therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:1927–1995.

120. Limat S, Demesmay K, Fagnoni P, et al. Cost effectiveness of cardioprotective strategies in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Drug Investig*. 2005;25:719–729.

121. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4517–4522.

122. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004;22:820–828.

123. Yuan S, Carter P, Bruzelius M, et al. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *EBioMedicine*. 2020;59:102956.

124. Branen L, Hovgaard L, Nitulescu M, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoproteinE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2137–2142.

125. Greenberg JD, Furer V, Farkouh ME. Cardiovascular safety of biologic therapies for the treatment of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8:13–21.

126. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149–2153.

127. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2396–2406.

128. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505.

129. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2739–2748.

131. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109:1594–1602.

132. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107:3133–3140.