

CAPÍTULO 10

ARTIGO DE REVISÃO

CARDIOTOXICIDADE E GESTÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR NO PACIENTE ONCOLÓGICO

Autor Principal**Claudina Mendes Horevicht****Coautores**

Humberto Conrado Pinheiro Dapieve

Renê Augusto Gonçalves e Silva

Camilla Kelly Pereira

Thiago Rabello Santos

Murilo Pavanello Rodrigues Moraes

Francywagner Silva Vargas

Resumo A coexistência entre as doenças cardiovasculares e as neoplasias malignas deixou de ser encarada como uma mera coincidência clínica para se tornar um dos maiores desafios da medicina interna no século atual. Historicamente, essas condições eram tratadas por especialistas em campos isolados, porém, o aumento expressivo da longevidade populacional e o refinamento das intervenções terapêuticas revelaram uma rede intrincada de dependências biológicas e riscos compartilhados. A base dessa relação fundamenta-se em mecanismos moleculares transversais, onde a inflamação crônica sistêmica, o estresse oxidativo e a disfunção endotelial atuam como promotores comuns tanto da aterogênese quanto da carcinogênese. Adicionalmente, o sucesso no controle de diversos tipos de câncer trouxe à tona o fenômeno da cardiotoxicidade induzida pelo tratamento, transformando complicações cardíacas na principal causa de morte em sobreviventes de longo prazo de tumores específicos, como o de mama em mulheres pós-menopáusicas. Diante dessa realidade, a emergência da cardio-oncologia como subespecialidade reflete a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e integrada, capaz de monitorar precocemente lesões miocárdicas por meio de biomarcadores sensíveis e exames de imagem avançados, como o strain longitudinal global. Este cenário exige uma vigilância contínua que ultrapassa o período de tratamento ativo, exigindo o manejo rigoroso de comorbidades clássicas como hipertensão e diabetes, além da exploração de terapias cardioprotetoras promissoras que incluem betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e novas classes de antidiabéticos, como os inibidores de SGLT2. A integração desses conhecimentos permite não apenas a redução da morbidade cardiovascular, mas também a otimização da própria terapia oncológica, assegurando que o paciente não sobreviva ao câncer apenas para sucumbir a uma insuficiência cardíaca evitável. O futuro da prática médica nessas áreas depende, portanto, da consolidação de protocolos que unifiquem a prevenção primária e secundária, visando uma melhora substantiva na qualidade de vida e nos resultados clínicos globais de populações vulneráveis a essas patologias interligadas.

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

1. DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA E A NOVA REALIDADE DA CARDIO-ONCOLOGIA

As doenças cardíacas e as neoplasias malignas se consolidaram como duas condições predominantes na estatística de morbidade e mortalidade em escala global. Este panorama impõe à comunidade científica uma investigação profunda sobre os aspectos que unem estas duas entidades patológicas, uma vez que o entendimento de sua relação é indispensável para a evolução das condutas terapêuticas. Em 2019, dados dos Estados Unidos revelaram uma incidência alarmante de mais de 1,5 milhão de diagnósticos oncológicos inéditos, acompanhados de um registro superior a 600 mil óbitos atribuídos à doença no mesmo período.

Apesar da magnitude desses números, observa-se uma trajetória de progresso considerável. O aprimoramento das técnicas de rastreamento precoce e o desenvolvimento de protocolos de tratamento mais robustos e direcionados propiciaram um aumento expressivo nos índices de sobrevivência. Desde o início da década de 1990, a taxa global de mortalidade por câncer sofreu uma retração de 27%, um dado que atesta a eficácia das inovações biomédicas acumuladas ao longo das últimas três décadas. Conseqüentemente, a população de sobreviventes de câncer nos Estados Unidos já ultrapassa a marca de 16 milhões de indivíduos, criando uma nova demanda para os sistemas de saúde.

No entanto, a melhora na expectativa de vida desses pacientes revelou um custo clínico antes subestimado: a cardiotoxicidade. À medida que o tempo de acompanhamento se estende, torna-se cada vez mais evidente a correlação direta entre o uso de agentes oncológicos potentes e o surgimento de complicações cardiovasculares graves. Esses efeitos, muitas vezes classificados como toxicidade *off-label*, manifestam-se pela interferência desses medicamentos em tecidos não alvos, especificamente o miocárdio e o sistema vascular. Em grupos populacionais específicos, como mulheres pós-menopausa diagnosticadas com câncer de mama em estágios iniciais, a doença cardiovascular já superou a neoplasia como a principal causa de mortalidade, evidenciando que o coração pode se tornar um órgão mais frágil após a cura ou o controle do tumor. A Tabela 1 mostra a evolução da sobrevivência de pacientes com câncer e os riscos a longo prazo.

Tabela 1 – Evolução da sobrevivência e riscos competitivos

Categoria Clínica	Indicador de Desempenho (EUA)	Impacto no Prognóstico de Longo Prazo
Sobrevivência ao Câncer	Redução de 27% na mortalidade desde 1991	Surgimento de populações com risco elevado de efeitos tardios

Categoria Clínica	Indicador de Desempenho (EUA)	Impacto no Prognóstico de Longo Prazo
Mortalidade Cardiovascular	Principal causa em mulheres com câncer de mama pós-menopausa	Supera o risco de recidiva tumoral em subgrupos específicos
Prevalência de Sobreviventes	> 16 milhões de indivíduos atualmente	Necessidade de protocolos de vigilância vitalícia

O manejo dessas condições se torna ainda mais complexo em pacientes idosos, faixa etária em que o câncer apresenta maior incidência. Nestes casos, a presença de doenças cardiovasculares comórbidas pré-existentes e a existência de múltiplos fatores de risco metabólicos exercem uma influência determinante sobre a viabilidade das escolhas terapêuticas oncológicas. O desafio reside em tratar o câncer de forma agressiva sem desencadear um colapso na reserva funcional cardiovascular, o que poderia comprometer a saúde global do paciente.

Neste contexto, a consolidação da cardio-oncologia como subespecialidade médica representa uma resposta estratégica a esta demanda. Esta área promove a integração multidisciplinar, em que oncologistas, cardiologistas e outros profissionais de saúde colaboram de forma integrada. O objetivo dessa integração é a otimização da saúde cardiovascular de pacientes expostos a terapias potencialmente cardiopatóxias, garantindo que o tratamento contra o câncer seja conduzido com a máxima segurança possível, minimizando danos estruturais e funcionais ao aparelho circulatório.

2. FATORES DE RISCO E MECANISMOS MOLECULARES

A compreensão atual das doenças crônicas não transmissíveis aponta para uma convergência significativa entre as doenças cardiovasculares (DCV) e as neoplasias malignas. Tradicionalmente analisadas como eixos patológicos independentes, hoje se reconhece que ambas compartilham uma base etiológica fundamentada em variáveis como idade, sexo, predisposição genética e um conjunto de hábitos de vida que incluem o tabagismo, o sedentarismo e dietas de baixa qualidade nutricional. Embora cada um desses elementos isoladamente possa exercer uma pressão patogênica moderada, a sua coexistência gera um efeito sinérgico que eleva exponencialmente a incidência de ambas as condições. Esta interdependência sugere que a proteção de um sistema orgânico frequentemente resulta em benefícios colaterais para o outro, reforçando a necessidade de estratégias preventivas unificadas.

2.1 Senescência celular e a dinâmica da inflamação crônica

O processo de envelhecimento biológico atua como o principal condutor da disfunção sistêmica, manifestando-se através da exaustão funcional de órgãos e do acúmulo progressivo de danos teciduais. No centro desta deterioração encontra-se a senescência celular, um estado no qual as células perdem a capacidade de divisão, mas permanecem metabolicamente ativas, secretando um conjunto de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e proteases. Esta atividade secretora contribui para a instalação de um estado inflamatório crônico de baixa intensidade, que compromete a vigilância imunológica e predispõe o organismo ao desenvolvimento de múltiplas patologias, incluindo as DCV, diversos tipos de câncer e doenças neurodegenerativas como o Alzheimer.

Este cenário inflamatório estabelece um ciclo vicioso: a inflamação exacerbada agrava a doença subjacente que, por sua vez, estimula a produção de mais mediadores inflamatórios, deteriorando ainda mais a reserva funcional do paciente. Em indivíduos idosos, esta resposta imunológica diminuída falha em eliminar células pré-malignas e em conter a progressão de placas ateroscleróticas, demonstrando que a inflamação não é apenas um marcador, mas um motor ativo do dano biológico.

2.2 Convergência genética e hematopoiese clonal

A herança genética desempenha um papel determinante na suscetibilidade individual a ambas as condições. É comum observar famílias com alta prevalência de eventos cardiovasculares precoces e diagnósticos oncológicos recorrentes, o que demanda investigações genéticas detalhadas para mapear riscos específicos. Estudos de associação ampla do genoma (GWAS) identificaram que, embora cada variação genética individual contribua de forma modesta para o risco total, a combinação de múltiplos polimorfismos pode criar um perfil de alta vulnerabilidade para DCV, câncer ou ambos.

Um fenômeno de particular interesse é a hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP), observada em cerca de 20% dos indivíduos acima de 70 anos. Este processo envolve o acúmulo de mutações somáticas em células-tronco hematopoiéticas, sendo frequentemente associado a mutações no regulador epigenético TET2. A presença dessas células mutadas no sangue periférico não apenas eleva o risco de neoplasias hematológicas, mas também acelera o desenvolvimento de aterosclerose e insuficiência cardíaca (IC), servindo como um biomarcador emergente da fragilidade cardiovascular. Além disso, mutações em proteínas da via de sinalização Wnt foram identificadas como elos biológicos comuns entre o desenvolvimento de aterosclerose coronária e certos tumores sólidos. A Tabela 2 traz os mecanismos genéticos e moleculares de intersecção das doenças.

Tabela 2 – Mecanismos genéticos e moleculares de intersecção

Mecanismo	Manifestação Celular/Sistêmica	Consequência Clínica Compartilhada
Mutação TET2 (CHIP)	Aumento da produção de citocinas (IL-1 β , IL-6) por macrófagos	Aceleração da aterosclerose e risco de leucemias
Via de Sinalização Wnt	Regulação da proliferação celular e integridade vascular	Carcinogênese e doença arterial coronária
Inflamação Sistêmica	Elevação de Proteína C Reativa (PCR) e estresse oxidativo	Disfunção endotelial e instabilidade genômica

2.3 Influências metabólicas e estilo de vida: obesidade e sedentarismo

O impacto da nutrição na origem de doenças é profundo. Dietas ricas em carne vermelha e processada estão correlacionadas tanto ao aumento do risco de aterosclerose quanto à maior incidência de câncer colorretal. Da mesma forma, o consumo elevado de sódio é um determinante da hipertensão arterial e um fator de risco para o câncer gástrico, enquanto o uso excessivo de álcool exerce efeitos tóxicos diretos no miocárdio, podendo causar cardiomiopatia dilatada, além de promover tumores no fígado, esôfago e laringe.

A obesidade atua como a base entre estas condições, mediada pela atividade metabólica do tecido adiposo visceral. Este tecido funciona como um órgão endócrino ativo, secretando citocinas como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF), além de hormônios como a leptina. A elevação crônica desses mediadores promove a disfunção do sistema imunológico e a resistência à insulina, criando um ambiente favorável à proliferação celular descontrolada e ao dano vascular. A leptina, em particular, exerce uma ação pró-inflamatória direta sobre macrófagos e linfócitos, contribuindo para a progressão de placas de ateroma e para o desenvolvimento de neoplasias de mama, próstata e cólon.

Por outro lado, o exercício físico regular oferece uma proteção sistêmica abrangente. Em modelos experimentais, a atividade física demonstrou capacidade de reduzir a progressão tumoral através da modulação da função das células T CD8+, componentes essenciais da imunidade antitumoral. Além disso, o exercício melhora a função endotelial, otimiza o perfil lipídico e reduz a inflamação sistêmica ao diminuir a massa de tecido adiposo e os níveis circulantes de insulina e leptina.

3. Fatores modificáveis e a origem do dano celular

A análise dos determinantes de saúde revela que o estilo de vida exerce um controle direto sobre a integridade genômica e a estabilidade vascular. Entre esses determinantes, o tabagismo, a hipertensão e o diabetes destacam-se como catalisadores de um ambiente sistêmico hostil, onde a inflamação e o estresse oxidativo atuam como mediadores do dano orgânico.

3.1 Tabagismo: estresse oxidativo e promoção angiogênica

O consumo de tabaco estabelece uma relação intrínseca com processos de comprometimento endotelial, trombose e inflamação sistêmica, elementos que fundamentam tanto a aterosclerose quanto a carcinogênese. A exposição aos componentes do tabaco induz um estado de estresse oxidativo persistente, resultando na oxidação de lipoproteínas e no dano direto ao DNA celular. Além do dano estrutural, a nicotina exerce efeitos biológicos específicos que favorecem a progressão neoplásica, como a inibição dos mecanismos de apoptose e o estímulo à angiogênese, processo essencial para o suprimento sanguíneo e o crescimento de tumores malignos. Assim, a cessação do tabagismo não apenas reduz o risco de eventos coronarianos agudos, mas também interrompe vias de sinalização que sustentam a proliferação tumoral.

3.2 Hipertensão arterial e a via da angiotensina II

Embora a hipertensão arterial seja amplamente reconhecida como o fator principal das doenças cardiovasculares, evidências crescentes sugerem sua participação na fisiopatologia de certas neoplasias. A angiotensina II, além de seu papel central na regulação da pressão arterial e na indução de hipertrofia miocárdica, atua como um mediador inflamatório potente. Este peptídeo estimula a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e promove o estresse oxidativo na parede arterial, criando um microambiente que tem sido associado ao desenvolvimento do carcinoma de células renais. Esta conexão reforça a ideia de que o controle rigoroso da pressão arterial pode oferecer benefícios que superam a proteção hemodinâmica clássica.

3.3 Dislipidemia e diabetes: um ambiente metabólico pró-tumoral

A hiperlipidemia, condição frequentemente associada a erros alimentares e predisposição genética, é um alvo terapêutico consolidado na prevenção da aterosclerose. No entanto, seu papel como fator de risco para o câncer está sendo melhor definido, com estudos sugerindo uma associação significativa com o câncer de mama e outras doenças malignas. O colesterol e seus metabólitos podem influenciar a sinalização celular e a fluidez das membranas em células tumorais, facilitando processos de invasão e metástase.

Complementarmente, o diabetes mellitus, muitas vezes agravado pela obesidade, cria um cenário metabólico ideal para o desenvolvimento de neoplasias em órgãos como fígado, pâncreas, cólon, mama e rim. A resistência à insulina e o consequente aumento do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) promovem a

proliferação celular e inibem a morte programada. Este ambiente hiperinsulinêmico, aliado à inflamação crônica característica do estado diabético, explica a alta incidência de complicações cardiovasculares e oncológicas nesta população. Os impactos sistêmicos dos fatores de risco são resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 – Impacto sistêmico dos fatores de risco

Fator de Risco	Mediador Biológico Principal	Manifestação Cardiovascular	Manifestação Neoplásica
Tabagismo	Nicotina e Alcatrão	Disfunção endotelial e trombose	Inibição da apoptose e angiogênese
Hipertensão	Angiotensina II	Remodelação concêntrica do VE	Estímulo ao VEGF e risco renal
Diabetes	Insulina / IGF-1	Aterosclerose acelerada	Proliferação em pâncreas e endométrio
Dislipidemia	Colesterol e Frações	Estenose arterial coronária	Influência na sinalização de mama

4. CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA PELA TERAPIA ONCOLÓGICA

A evolução do tratamento oncológico permitiu que milhões de pacientes alcançassem a cura ou a estabilização da doença. Porém, as intervenções farmacológicas e radioterápicas podem impor danos colaterais severos ao coração. Esta toxicidade manifesta-se desde disfunções subclínicas até a insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, exigindo uma vigilância rigorosa.

4.1 Antraciclina e o dano miocárdico irreversível

As antraciclina, como a doxorrubicina, permanecem como bases no tratamento de diversos tumores sólidos e hematológicos, apesar de seu perfil cardiotoxico bem documentado. O mecanismo de comprometimento envolve a interação do fármaco com o DNA e a inibição da replicação celular, afetando não apenas as células tumorais, mas também os miócitos. Clinicamente, observa-se uma diminuição progressiva da espessura da parede do ventrículo esquerdo (VE) e da massa cardíaca, resultando na redução do encurtamento fracional.

O risco de cardiotoxicidade está tradicionalmente associado à dose cumulativa, com maior incidência em doses superiores a 300 mg/m². No entanto, anormalidades ecocardiográficas subclínicas têm sido detectadas em pacientes submetidos a doses significativamente menores, indicando que não existe um limiar totalmente seguro. Estima-se que até metade dos sobreviventes tratados com esta classe de medicamentos apresentará alguma forma de disfunção cardíaca em um período de 20 anos, o que os torna vulneráveis a eventos cardiovasculares em idades muito mais precoces do que a população geral.

4.2 Imunoterapia e inibidores de checkpoint

A introdução da imunoterapia revolucionou o prognóstico de neoplasias avançadas, mas trouxe novos desafios para a segurança cardiovascular. Os inibidores do ponto de controle imunológico, ao desinibirem o sistema imunológico para atacar as células tumorais, podem desencadear respostas inflamatórias imuno-mediadas no miocárdio. A miocardite associada a esses agentes, embora relativamente rara, apresenta uma gravidade extrema, com taxas de fatalidade que podem atingir 50% dos casos diagnosticados. Este cenário exige que a equipe assistencial esteja alerta para sintomas inespecíficos e elevações de biomarcadores cardíacos logo nas primeiras doses da terapia imunológica.

4.3 Impacto da radiação mediastinal na longevidade cardiovascular

A radioterapia mediastinal tem sido historicamente reconhecida por elevar significativamente o risco de morbidade e mortalidade por causas cardíacas em pacientes oncológicos. O dano provocado pelas radiações ionizantes não se restringe apenas ao parênquima pulmonar ou ao tecido tumoral, mas estende-se de maneira profunda aos vasos coronários, especialmente em indivíduos que foram submetidos a esses procedimentos durante a infância. A fisiopatologia dessa lesão envolve processos inflamatórios agudos e crônicos que aceleram a aterosclerose e promovem a fibrose de estruturas valvares e pericárdicas.

Um dado alarmante revela que quase metade dos sobreviventes de câncer infantil expostos à radiação apresenta escores de cálcio na artéria coronária (CAC) equivalentes aos de indivíduos pelo menos 15 anos mais velhos. Frequentemente, esses pacientes permanecem assintomáticos por longos períodos, o que pode ser atribuído tanto ao comprometimento da inervação nervosa local provocado pela própria radiação quanto a uma redução adaptativa na tolerância ao exercício físico. A gravidade da doença arterial coronariana após a irradiação depende de uma combinação de fatores, incluindo a dose total administrada, a idade do paciente no momento da exposição, o campo anatômico delimitado e o intervalo de tempo decorrido desde o término das sessões, somados aos fatores de risco metabólicos preexistentes do indivíduo.

Estudos comparativos demonstram que pacientes submetidos à radioterapia isolada possuem um risco 2,3 vezes maior de desenvolver doença aterosclerótica em relação àqueles tratados exclusivamente por via cirúrgica. No entanto, quando a radiação é combinada com protocolos de quimioterapia, esse risco aumenta

drasticamente para 4,8 vezes, evidenciando um efeito sinérgico devastador sobre a integridade vascular. Além da coronariopatia, a radiação pode induzir quadros de pericardite, miocardiopatias restritivas e disfunções valvares complexas, complicando o manejo clínico de longo prazo.

5. PROTOCOLOS DE VIGILÂNCIA E MONITORAMENTO DE CARDIOTOXICIDADE

A triagem sistemática para a detecção de danos cardíacos em sobreviventes de câncer fundamenta-se na estratificação de risco individual, levando em conta a sintomatologia clínica, as doses cumulativas das terapias e o estado geral de saúde do paciente. O uso de biomarcadores séricos, como a troponina cardíaca (cTnT) e o peptídeo natriurético procéfal N-terminal (NT-proBNP), consolidou-se como uma ferramenta essencial para a identificação de alterações estruturais tardias, especialmente em populações que enfrentaram o câncer na infância.

5.1 Biomarcadores como preditores de remodelação patológica

A elevação da cTnT sérica durante os primeiros 90 dias de tratamento com antraciclinas possui um valor preditivo significativo, estando diretamente associada à redução da espessura miocárdica e ao aumento da remodelação patológica do ventrículo esquerdo (VE) quatro anos após o evento inicial. Resultados análogos foram observados com a elevação do NT-proBNP. A troponina I (TnI) também se destaca como um marcador de risco robusto. Sua detecção em níveis elevados sinaliza a probabilidade de uma queda futura na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

A ausência de elevação da TnI, por outro lado, permite identificar pacientes com baixo risco de dano miocárdico imediato, auxiliando na seleção daqueles que exigem um monitoramento mais intensivo e frequente da função cardíaca. Essa abordagem baseada em laboratório oferece uma visão dinâmica da agressão sofrida pelos miócitos, permitindo ajustes terapêuticos antes que a falência cardíaca se torne clinicamente irreversível.

5.2 Avaliação por imagem e a superioridade do *strain* longitudinal

Embora a FEVE seja o parâmetro tradicionalmente utilizado para monitorar a função sistólica, ela pode falhar na detecção de danos precoces. Estudos que analisam a deformação miocárdica demonstraram que sobreviventes infantis expostos a antraciclinas ou radiação torácica apresentam frequentemente deformação longitudinal anormal, mesmo quando a função sistólica global parece preservada nos exames convencionais.

O estudo SUCCOR comparou o uso do *strain* longitudinal global (GLS) com a FEVE para orientar o início de terapias cardioprotetoras em pacientes sob risco de disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia. Observou-se que, após um ano de acompanhamento, o grupo monitorado prioritariamente pela FEVE apresentou resultados funcionais inferiores em comparação ao grupo cuja conduta foi guiada

pelo GLS, sugerindo que o *strain* é uma medida mais sensível para a proteção miocárdica precoce. A Tabela 4 destaca os parâmetros de acompanhamento e a periodicidade recomendada

Tabela 4 – Parâmetros de vigilância e periodicidade recomendada

Perfil do Paciente / Tratamento	Método de Rastreamento Principal	Intervalo de Monitoramento	Fundamentação Clínica
Sobreviventes de Câncer Infantil (Alto Risco)	Ecocardiografia de rotina	A cada 1, 2 ou 5 anos	Depende da dose de antraciclina, idade e radiação torácica.
Adultos (Estratificação Padrão - NA)	Ecocardiograma de rastreamento	10 anos pós-tratamento; a cada 5 anos depois	Recomendação conjunta ACC, ASE e EACVI.
Alto Risco p/ Dano por Radiação	Testes de estresse não invasivos	Início aos 5 anos pós-tratamento; a cada 5 anos	Foco na detecção de coronariopatia acelerada por radiação.
Pacientes em Quimioterapia Ativa	Troponinas e NT-proBNP	Durante os primeiros 90 dias e conforme ciclo	Identificação de lesão miocárdica aguda e risco de remodelação.

6. ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS PARA PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR

A implementação de medidas de prevenção primária e secundária em sobreviventes de câncer é uma necessidade clínica que busca reduzir a incidência de doenças cardiovasculares (DCV). O manejo terapêutico visa não apenas tratar a disfunção instalada, mas antecipar-se ao dano miocárdico, preservando a reserva funcional do coração durante e após a exposição a agentes cardiotóxicos.

6.1 Modulação adrenérgica e bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Os betabloqueadores exercem sua função através da inibição competitiva das catecolaminas endógenas nos receptores beta-adrenérgicos. Essa ação resulta em uma redução sustentada da pressão arterial e da demanda miocárdica de oxigênio,

além de prolongar o tempo de enchimento diastólico e atenuar processos de remodelação cardíaca adversa. Complementarmente, o sistema SRAA atua como um regulador crítico do volume sanguíneo e da resistência vascular sistêmica. Sua ativação patológica desencadeia a reabsorção renal de sódio, o deslocamento de fluidos para o espaço intravascular e a liberação de aldosterona, elevando a pressão arterial e reduzindo a sensibilidade do reflexo barorreceptor.

Evidências clínicas demonstram que pacientes com câncer de mama e corações estruturalmente íntegros que receberam betabloqueadores durante o tratamento com antraciclina ou trastuzumabe apresentaram uma redução significativa na incidência de novos eventos de insuficiência cardíaca (IC). Em um acompanhamento de três anos, a incidência cumulativa de IC foi de apenas 2% no grupo sob terapia contínua com betabloqueadores, em comparação com 9% no grupo controle. Estudos com carvedilol ou nebivolol também evidenciaram um menor declínio da função do ventrículo esquerdo (VE) em seis meses, embora o ensaio CECCY tenha apontado que o carvedilol não apresentou impacto na incidência de redução precoce da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em populações específicas.

Entre os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), o uso profilático de enalapril em pacientes com enzimas cardíacas elevadas durante a quimioterapia mostrou-se altamente eficaz. Enquanto 43% dos indivíduos do grupo controle apresentaram uma queda superior a 10% na FEVE após 12 meses, nenhum paciente tratado com enalapril exibiu essa deterioração. Além disso, o número de eventos cardíacos adversos foi substancialmente menor no grupo de intervenção. A combinação de IECA e betabloqueadores parece oferecer uma proteção superior. Pacientes com cardiomiopatia induzida por quimioterapia apresentaram melhora significativa na FEVE sob terapia combinada, um resultado não observado com o uso isolado de IECA. As evidências de eficácia das terapias de bloqueio neuro-humoral podem ser observadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Evidências de eficácia das terapias de bloqueio neuro-humoral

Intervenção Terapêutica	Estudo de Referência	População e Condição Clínica	Principal Desfecho Clínico Observado
Betabloqueadores (Contínuo)	Seicean et al	Câncer de mama / Antraciclina	Redução da incidência de IC de 9% para 2% em 3 anos.
Enalapril (Profilático)	Cardinale et al	Enzimas cardíacas elevadas pós-quimioterapia	Prevenção total de queda >10% na FEVE em 12 meses.

Intervenção Terapêutica	Estudo de Referência	População e Condição Clínica	Principal Desfecho Clínico Observado
Enalapril + Carvedilol	OVERCOME	Hemopatias malignas / Quimioterapia intensiva	Prevenção da disfunção sistólica do VE em comparação ao controle.
IECA + Betabloqueador	SAFE-HEaRt	HER2+ com FEVE limítrofe (40-49%)	90% dos pacientes completaram a terapia oncológica planejada.

6.2 Impacto do bloqueio adrenérgico na progressão neoplásica

Um aspecto interessante da modulação por betabloqueadores é o seu potencial efeito direto sobre a biologia tumoral. Demonstrou-se que esses medicamentos podem reduzir a mortalidade, a recorrência e o potencial metastático de certos cânceres. Em uma coorte de pacientes com câncer de mama acompanhadas por mais de 10 anos, o uso de betabloqueadores foi associado a um risco significativamente reduzido de metástases e a uma maior sobrevida livre de doença. Usuárias de propranolol, especificamente, apresentaram menor probabilidade de doença avançada e mortalidade específica por câncer de mama.

Esse benefício sistêmico é atribuído à capacidade da sinalização beta-adrenérgica de regular as respostas imunológicas às células tumorais, inibir a apoptose de células malignas e induzir a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Um estudo abrangendo mais de 24.000 pacientes com diversos tipos de tumores sólidos (cabeça e pescoço, pulmão, ovário, gástrico, cólon e próstata) registrou uma redução de 25% na recorrência do câncer em usuários de propranolol em comparação a não usuários.

6.3 Sacubitril/valsartana e novas perspectivas na ICFER

O uso do complexo sacubitril/valsartana, já consolidado nas diretrizes para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), começa a ganhar reconhecimento na cardio-oncologia. Embora as evidências ainda sejam limitadas para esta população específica, estudos iniciais indicam melhorias significativas na FEVE, com normalização da função em subgrupos de pacientes afetados por cardiotoxicidade. Além da recuperação funcional, observou-se uma redução expressiva nos níveis de NT-proBNP e uma melhora na tolerância ao exercício, refletida pela mudança favorável na classe funcional da New York Heart Association (NYHA).

6.4 Aspirina: modulação da ciclooxigenase e proteção vascular em sobreviventes

A aspirina, ou ácido acetilsalicílico, se consolidou na prevenção secundária de eventos isquêmicos, como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral, devido à sua ação antiplaquetária. Seu mecanismo de ação principal reside na inibição irreversível das enzimas ciclooxigenase (COX), o que limita a síntese de prostanoídes. Estes mediadores lipídicos estão envolvidos em diversas funções biológicas, desde a modulação da resposta inflamatória e citoproteção gástrica até a manutenção da hemostasia e a proteção contra o desenvolvimento da placa aterosclerótica.

No contexto oncológico, a expressão aberrante da COX-2 tem sido identificada como um fator crítico na promoção de neoplasias, particularmente no câncer colorretal. A atividade exacerbada desta enzima resulta em níveis elevados de prostanoídes que favorecem a tumorigênese em seus estágios iniciais, estimulando a proliferação e a migração celular no epitélio intestinal. Embora as diretrizes atuais para prevenção primária em populações hipertensas ou diabéticas convencionais tenham se tornado mais restritivas, os sobreviventes de câncer apresentam riscos ateroscleróticos aumentados que podem justificar o uso do fármaco.

Estudos clínicos randomizados e metanálises sugerem que a aspirina reduz significativamente o risco de morte relacionada ao câncer colorretal, indicando que sua propriedade antiplaquetária contribui simultaneamente para a estabilidade vascular e para a prevenção oncológica. No entanto, a prescrição exige cautela e uma análise criteriosa do perfil de risco-benefício, dado o risco elevado de sangramentos graves associado ao uso crônico. Ferramentas como o escore de cálcio da artéria coronária (CAC), obtido via tomografia computadorizada, podem auxiliar na identificação de pacientes de alto risco que mais se beneficiariam da terapia antiplaquetária, especialmente aqueles com aterosclerose prematura induzida pelo tratamento oncológico.

6.5 Estatinas e os efeitos pleiotrópicos na cardio-oncologia

As estatinas são tradicionalmente utilizadas no manejo da hipercolesterolemia através da inibição da enzima HMG-CoA redutase. Porém, a utilidade desses fármacos na população oncológica ultrapassa a simples redução lipídica. A inibição da síntese de colesterol afeta diversas vias de sinalização intracelular que regulam a produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Com isso, as estatinas exercem efeitos denominados pleiotrópicos, que incluem a diminuição do estresse oxidativo, a redução da inflamação sistêmica e a estabilização de placas ateroscleróticas pela redução do infiltrado inflamatório.

Estas propriedades sugerem que as estatinas podem atuar como agentes cardioprotetores contra a toxicidade induzida por quimioterápicos. Evidências de estudos de coorte indicam que mulheres com câncer de mama tratadas com estatinas concomitantemente ao uso de antraciclinas apresentam um risco menor

de desenvolver insuficiência cardíaca em comparação com aquelas que não utilizam o fármaco. Além disso, observou-se que a terapia com estatinas atenua o declínio da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e limita o aumento das dimensões diastólicas finais do VE, reduzindo o processo de remodelação patológica. Embora os resultados sejam promissores, investigações adicionais de longo prazo são necessárias para consolidar o papel das estatinas como tratamento padrão nesta população.

6.6 Inibidores da PCSK9: estabilização inflamatória e lipídica

A pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9) desempenha um papel fundamental na regulação dos receptores de LDL, impedindo a remoção das partículas de lipoproteína de baixa densidade da circulação. Os inibidores da PCSK9, ao bloquearem esta proteína, promovem uma redução drástica nos níveis de LDL e, conseqüentemente, no risco cardiovascular. No entanto, a PCSK9 também é expressa na parede vascular, onde ativa vias pró-inflamatórias, como a do fator nuclear kappa B (NF- κ B), facilitando a infiltração de monócitos e a formação da placa de atheroma.

O uso de anticorpos monoclonais contra a PCSK9 tem demonstrado eficácia superior, com reduções de até 70% nos níveis de LDL quando associados a estatinas. Além do impacto lipídico, estas intervenções mostraram-se capazes de reverter o perfil pró-inflamatório de monócitos e reduzir a secreção de fatores como o TNF, enquanto elevam citocinas anti-inflamatórias como a IL-10. Este componente anti-inflamatório é particularmente relevante para sobreviventes de câncer, nos quais a inflamação aumentada pelo diagnóstico e pela terapêutica oncológica estimula as doenças cardiovasculares. Embora estudos específicos de longo prazo nesta população ainda sejam aguardados, o potencial preventivo destes agentes em relação a novos riscos de câncer também tem sido alvo de discussão na literatura médica. A Tabela 6 traz uma comparação entre os medicamentos de modulação metabólica e sua ação cardioprotetora.

Tabela 6 – Comparativo de fármacos moduladores metabólicos e proteção cardiovascular

Classe Farmacológica	Mecanismo de Ação Primário	Efeito Cardioprotetor Adicional	Benefício Potencial no Câncer
Aspirina	Inibição da COX-1 e COX-2	Prevenção de eventos isquêmicos e ateroproteção	Redução da incidência e mortalidade no câncer colorretal
Estatinas	Inibição da HMG-CoA redutase	Redução do estresse oxidativo e inflamação da placa	Atenuação da cardiotoxicidade por antraciclinas

Classe Farmacológica	Mecanismo de Ação Primário	Efeito Cardioprotetor Adicional	Benefício Potencial no Câncer
Inibidores PCSK9	Bloqueio da degradação do receptor de LDL	Reversão do perfil inflamatório de monócitos	Redução teórica de riscos oncológicos sistêmicos

6.7 Antidiabéticos modernos: benefícios hemodinâmicos e sistêmicos

A gestão do diabetes mellitus em pacientes oncológicos exige estratégias que considerem a vulnerabilidade cardiovascular aumentada. Novas classes de antidiabéticos demonstraram benefícios que superam o controle glicêmico, atuando diretamente sobre a inflamação e a estabilidade hemodinâmica.

6.7.1 Inibidores de SGLT2 (gliflozinas)

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) atuam nos rins, bloqueando a reabsorção de glicose e sódio. Este mecanismo promove a contração do volume plasmático e a redução da pressão arterial, descarregando hemodinamicamente o ventrículo esquerdo. Essa redução na demanda miocárdica de oxigênio e na tensão da parede ventricular traduz-se em benefícios clínicos robustos, como a redução de mais de 30% na mortalidade cardiovascular e nas hospitalizações por insuficiência cardíaca. Além do impacto hemodinâmico, as gliflozinas modulam processos inflamatórios ao reduzir a secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo epicárdico, o que pode diminuir o risco tanto de DCV quanto de progressão oncológica.

6.7.2 Agonistas do receptor de GLP-1

O peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) é uma incretina que estimula a secreção de insulina e inibe a motilidade gástrica, auxiliando na perda de peso e na regulação do apetite. Além de sua ação metabólica, o GLP-1 está envolvido na modulação da inflamação sistêmica. Estudos como o LEADER demonstraram que o uso de agonistas de GLP-1 reduz significativamente a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores e a mortalidade cardiovascular. Para sobreviventes de câncer, que frequentemente apresentam baixa adesão a diretrizes dietéticas e sofrem os efeitos metabólicos do uso de corticosteroides, o benefício adicional da perda de peso torna esses medicamentos promissores para a prevenção cardiovascular a longo prazo.

6.8 Dexrazoxano: quelação e proteção miocárdica direta

O dexrazoxano representa uma intervenção farmacológica única na prevenção da cardiotoxicidade, sendo atualmente o único agente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) especificamente para reduzir os danos relacionados ao uso de antraciclinas. Sua atuação principal ocorre através da capacidade de se

comportar como um agente quelante de alta afinidade, que se liga ao ferro intracelular antes que este penetre nos cardiomiócitos. Ao sequestrar o ferro, o medicamento impede a formação do complexo ferro-antraciclina, o que resulta em uma redução drástica na geração de radicais livres de oxigênio e, conseqüentemente, na prevenção da apoptose celular induzida pelo estresse oxidativo.

A aplicação clínica do dexrazoxano em pacientes com câncer de mama sob tratamento com doxorubicina demonstrou uma queda substancial no risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) clinicamente manifesta. Dados provenientes de meta-análises corroboram essa eficácia, registrando reduções na ocorrência de eventos cardíacos que variam entre 65% e 82%. É relevante notar que o benefício se estende a populações pediátricas e adolescentes, nas quais o fármaco exerce seu papel cardioprotetor sem comprometer a eficácia antitumoral das antraciclinas ou impactar negativamente a sobrevida livre de eventos. Porém, a utilização deste composto exige uma compreensão de suas limitações, uma vez que a toxicidade das antraciclinas é multifatorial. O dexrazoxano oferece cobertura contra os mecanismos dependentes de radicais livres, mas pode não ser plenamente eficaz contra todas as vias de injúria miocárdica.

6.9 Agentes biológicos: modulação da cascata inflamatória

A interação entre a imunologia e a saúde cardiovascular abriu caminho para o estudo de citocinas pró-inflamatórias como alvos terapêuticos. O fator de necrose tumoral (TNF), secretado predominantemente por células do sistema imune, exerce influência direta em processos de inflamação, proliferação celular, morte programada e metabolismo de lipídios. Embora o uso de agentes anti-TNF seja uma prática consolidada em doenças autoimunes, seu papel na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV) em sobreviventes de câncer ainda está sob investigação.

Evidências sugerem que o TNF estimula a formação de placas ateroscleróticas, tornando sua inibição uma estratégia potencialmente viável para a redução de eventos coronarianos. Em pacientes com artrite reumatoide, a supressão do TNF resultou em uma diminuição clara da aterosclerose e de episódios cardiovasculares. Além disso, níveis elevados desta citocina após um infarto do miocárdio (IM) funcionam como preditores de recorrência isquêmica, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana (DAC).

O estudo CANTOS trouxe evidências importantes ao testar o anticorpo monoclonal canaquinumabe, que tem como alvo a interleucina-1 β (IL-1 β). Pacientes que receberam a dose de 150 mg apresentaram reduções significativas nos níveis de proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6), resultando em um risco 15% menor de desfechos primários, como morte cardiovascular e IM não fatal. Um dado de extrema relevância foi a observação de que a mortalidade por câncer também foi significativamente menor no grupo tratado com canaquinumabe, reforçando a premissa de que a inflamação é um fator biológico indissociável entre a morbidade oncológica e a vascular. Entretanto, tentativas de utilizar inibidores de TNF como

etanercepte e infliximabe especificamente para o tratamento da insuficiência cardíaca resultaram em agravamento do quadro clínico e pior prognóstico, evidenciando que a modulação imunológica em corações já falhados obedece a uma lógica fisiopatológica distinta e ainda pouco compreendida.

7. A INTEGRAÇÃO COMO NOVO PADRÃO DE CUIDADO

A interação complexa entre as neoplasias e as doenças cardiovasculares exige uma mudança profunda na organização dos cuidados de saúde. O reconhecimento de que ambas as condições compartilham uma base de fatores de risco modificáveis — como obesidade, tabagismo e sedentarismo — e mecanismos patogênicos comuns, centrados na inflamação crônica e no estresse oxidativo, impõe a necessidade de abordagens integradas. O sucesso no aumento da sobrevivência de pacientes oncológicos trouxe consigo a responsabilidade de gerir os efeitos tardios das terapias, transformando a vigilância cardiovascular em um componente intrínseco do tratamento do câncer.

A cardio-oncologia, ao reunir o conhecimento técnico de diversas especialidades, permite que as intervenções terapêuticas sejam otimizadas, garantindo que o paciente receba o tratamento oncológico mais eficaz com o menor risco cardíaco possível. O uso estratégico de betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina e novas classes de medicamentos metabólicos, aliado ao monitoramento rigoroso por meio de biomarcadores e tecnologias de imagem avançadas, constitui a base para a melhoria dos resultados clínicos e da qualidade de vida. O cuidado integrado, portanto, não apenas trata doenças instaladas, mas atua na prevenção primária, assegurando que os avanços na sobrevivência ao câncer sejam acompanhados por uma longevidade cardiovascular plena.

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 Istanb.* 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-\(cvds\)](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 hormonedependent 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 multi-modality 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, Antoniadou 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.