

Eduardo Ferreira de Siqueira
Fernanda Vale Guimarães
Joselaine dos Santos Dorvalino
Luiz Carlos Mateus Scalfi
Ziliola Rizle Taglietti

Resumo Os avanços na detecção precoce e no tratamento do câncer têm contribuído de forma efetiva com o aumento dos níveis de sobrevivência mundiais. Apesar desse progresso, os efeitos colaterais do tratamento anticancerígeno a longo prazo podem afetar consideravelmente a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente. A disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia é um dos efeitos colaterais de curto prazo mais representativos, registrado em aproximadamente 10% dos pacientes. Para atender à crescente demanda por uma abordagem interdisciplinar especializada para a prevenção e o manejo de complicações cardiovasculares, a cardio-oncologia foi uma especialidade criada no final da década de 1990. Por meio dela, foi possível descobrir que a toxicidade cardiovascular causada pela quimioterapia e radioterapia se manifesta de muitas outras formas além da disfunção miocárdica, incluindo, por exemplo, hipertensão, arritmias e doença valvular e arterial coronariana. Desde então, o foco principal da cardio-oncologia é facilitar a terapia eficaz do câncer, minimizando as sequelas cardiovasculares a partir de uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios das estratégias de tratamento utilizadas e oferecendo, com isso, segurança por meio de um monitoramento adequado.

Palavras-chave: Cardio-oncologia. Câncer. Doenças cardiovasculares. Cardiotoxicidade. Antraciclina.

1. Introdução

A descoberta e aplicação da quimioterapia com antraciclinas, na década de 1970, foi o início da parceria entre oncologistas e cardiologistas, após o reconhecimento de que esses agentes estavam associados ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca¹. Desde então, uma série de outros fatores, incluindo a melhoria da sobrevivência ao câncer e a toxicidade cardiovascular da radioterapia e terapias moleculares direcionadas – incluindo trastuzumabe, bevacizumabe e inibidores de tirosina-quinase – geraram uma necessidade de colaborações cada vez maior entre essas duas especialidades. O conceito de cardio-oncologia como uma subespecialidade foi adotado mais rapidamente por alguns sistemas de saúde do que outros,

mas continua sendo uma disciplina nascente no contexto da cardiologia clínica ou da oncologia².

Os objetivos gerais do cardio-oncologista são facilitar a terapia eficaz do câncer, reduzindo as sequelas cardiovasculares, o que requer uma consideração cuidadosa dos riscos e benefícios das estratégias de tratamento administradas. Muitas vezes, a continuidade da terapia ideal contra o câncer é apropriada, minimizando e, preferencialmente, prevenindo sua interrupção, a menos que isso resulte em efeitos muito adversos. Porém, mesmo nessas circunstâncias, é possível otimizar o estado cardiovascular do paciente, recomeçando a terapia do câncer com segurança e monitoramento adequado³.

Essas decisões, por sua vez, exigem uma comunicação clara entre a equipe multidisciplinar, incluindo cardiologistas, oncologistas, além do próprio paciente e seus familiares, com reconsideração periódica durante todo o curso terapêutico⁴. As complexidades adicionais do tratamento do câncer podem tornar essa tomada de decisão desafiadora, enfatizando a importância de compreender os mecanismos de toxicidade e os benefícios de sua manutenção por meio de uma comunicação clara com a equipe de oncologia. Além disso, muitas decisões devem ser baseadas em evidências limitadas e no contexto da terapêutica do câncer em rápida evolução, fazendo com que a experiência e a opinião de especialistas se tornem cada vez mais importantes³.

Os desafios a serem superados tornam a cardio-oncologia um campo dinâmico, com oportunidades para melhorar os resultados clínicos, tanto por meio de sistemas organizados de cuidados clínicos quanto de programas de pesquisa³. Ao gerenciar as doenças cardiovasculares em pacientes com câncer, é necessário considerar as origens compartilhadas e as possíveis interações dessas doenças. Os principais fatores de risco cardiovascular, como o aumento da idade, tabagismo e obesidade, também estão associados ao desenvolvimento de muitos cânceres comuns⁵.

Por isso, no momento em que o câncer é detectado, também pode-se constatar que muitos pacientes já têm doença cardiovascular subclínica ou estabelecida, fato que inversamente significa que aumentar a sobrevivência de doenças cardiovasculares indica que mais pessoas sobrevivem para desenvolver câncer. Foi demonstrado, por exemplo, que antes do início do tratamento, pacientes com câncer colorretal reduziram o pico de consumo de oxigênio durante o exercício, assim como a variabilidade da frequência cardíaca e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, versus controles correspondentes⁶.

Também se considera que o câncer per se agrava a doença cardiovascular, possivelmente por criar um estado pró-inflamatório sistêmico. Nesse sentido, dados de uma coorte heterogênea de câncer sem tratamento prévio mostraram que as concentrações de muitos biomarcadores

cardiovasculares e inflamatórios estabelecidos aumentaram com o avanço do estágio do câncer⁵. Por isso, não é difícil que, com a remissão do câncer, eventos cardiovasculares passem a representar um risco substancial para a sobrevida e a qualidade de vida do paciente. Um exemplo é a mortalidade cardiovascular relacionada ao câncer de mama, relatada como a principal causa de morte 10 anos pós-diagnóstico. É importante ressaltar que, em muitos países, mais de 75% das mulheres sobrevivem 10 anos após o diagnóstico de câncer de mama, enfatizando a importância da prevenção de doenças cardiovasculares para melhorar sua sobrevida geral⁸.

2. Incidência de cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade induzida por antraciclina foi relatada pela primeira vez no início da década de 1970. Desde então, tem havido um crescente reconhecimento de sua associação com mau prognóstico e sobrevida, incluindo, inclusive, a introdução mais recente de novas moléculas direcionadas e mais eficazes na oncologia clínica, cujos efeitos cardiotoxícos – que não são incomuns – são capazes de superar potencialmente seu teórico benefício clínico^{1,8}.

A incidência de cardiotoxicidade varia com o tipo de tratamento. A doxorubicina, por exemplo, está associada à cardiotoxicidade em 3 a 26% dos pacientes tratados, enquanto trastuzumabe em 2 a 28% e sunitinibe em 2,7 a 11%⁹. Em estudo retrospectivo, Clark et al¹⁰ verificaram que 6,6% dos pacientes com câncer de mama ou hematológico submetidos a tratamento quimioterápico tinham um risco maior de desenvolver insuficiência cardíaca. Considerando-se que o câncer e a doença arterial coronariana compartilham vias celulares e genéticas comuns, assim como perfis e fatores de risco, pacientes com câncer também apresentam maior risco de doença arterial coronariana, arritmias e tromboembolismo^{10,11}.

3. Complicações cardiovasculares

Sendo o tratamento anticâncer relacionado a eventos adversos cardiovasculares graves, como hipertensão arterial e pulmonar, arritmias supraventriculares e ventriculares, disfunção cardíaca sistólica e diastólica e doença arterial coronariana, considera-se que a disfunção endotelial associada à quimioterapia e radioterapia, trombogênese e lesão miocárdica são capazes de explicar parcialmente o risco de desenvolvimento dessas complicações¹².

3.1 Disfunção miocárdica

Segundo o consenso de especialistas em cardio-oncologia, a cardiotoxicidade significativa após a quimioterapia é considerada quando uma diminuição absoluta de $\geq 10\%$ na fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo e uma FE de $< 50\%$ são identificadas nos exames ecocardiográficos. O strain longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo também é proposto

como um marcador precoce de cardiotoxicidade iminente, pois sua redução (>15%) durante a quimioterapia é associada a uma maior probabilidade de disfunção sistólica ventricular esquerda no futuro próximo¹³.

Além disso, dois mecanismos fisiopatológicos foram descritos para a cardiotoxicidade induzida por quimioterapia, sendo o primeiro a toxicidade direta e a destruição das células miocárdicas, que resultam em disfunção miocárdica permanente e possivelmente irreversível (cardiotoxicidade tipo I). O segundo é a inibição da função fisiológica das células miocárdicas, que causa disfunção miocárdica significativa, mas com possível reversão (cardiotoxicidade tipo II)¹⁴. Normalmente, esses dois mecanismos se sobrepõem. A cardiotoxicidade tipo I é representada pela cardiotoxicidade da antraciclina (dependente da dose), enquanto a cardiotoxicidade tipo II pela cardiotoxicidade do trastuzumabe (não dependente da dose)¹⁵.

3.2 Isquemia miocárdica

Alguns agentes quimioterápicos (5-fluorouracil e gencitabina) aumentam o risco de aterosclerose coronariana e síndromes coronarianas agudas. A infusão intravenosa contínua de 5-fluorouracil pode induzir isquemia miocárdica, que se manifesta como dor torácica e alterações isquêmicas no eletrocardiograma (ECG), geralmente entre o segundo e o quinto dia de tratamento. Esse efeito não depende da dose, sendo vasculite, espasmo e trombose os mecanismos fisiopatológicos relacionados¹⁶. Os inibidores de VEGF, como bevacizumabe e cisplatina, também foram associados à isquemia miocárdica por disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e trombose, com cerca de 2% de incidência de síndrome coronariana aguda associada à cisplatina^{13,17}.

A radioterapia está associada à aterosclerose coronariana – especialmente nos óstios coronarianos – e a um maior risco de síndromes coronarianas agudas. Quando administrada no tratamento de linfoma de Hodgkin, a incidência cumulativa de doença arterial coronariana é de aproximadamente 20%, mesmo após 40 anos de aplicação. Por isso, o acompanhamento de longo prazo e o monitoramento rigoroso vários anos após a radioterapia são indicados¹⁸.

3.3 Hipertensão arterial

É frequentemente relatada em pacientes administrados com inibidores de VEGF (11 a 45%). Bevacizumabe e sunitinibe aumentam o risco de hipertensão arterial ou agravamento de hipertensão pré-existente, possivelmente por meio da inibição da angiogênese, da redução do óxido nítrico e do aumento dos níveis de endotelina-1, juntamente com lesão glomerular e microangiopatia renal. Além disso, a inibição do receptor tipo beta para fator de crescimento derivado de plaquetas pelo sunitinibe foi associado à disfunção microcirculatória¹⁹. Após a introdução de inibidores de VEGF, portanto, é possível registrar um aumento agudo da pressão arterial –

mesmo em pacientes normotensos –, sendo geralmente recomendados registros regulares e ajuste da pressão arterial com anti-hipertensivos. Um aumento significativo da pressão arterial é observado no primeiro ano após o tratamento. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos canais de cálcio são os medicamentos mais prescritos nesse caso²⁰.

3.4 Arritmias e anticoagulação na fibrilação/flutter atrial

Arritmias supraventriculares ou ventriculares podem ocorrer frequentemente durante a quimioterapia. Foi demonstrado que cerca de 3% dos pacientes com leucemia linfocítica crônica tratados com ibrutinibe desenvolveu flutter atrial²¹. A talidomida, por sua vez, está associada a um risco aumentado de bradiarritmias, sendo, portanto, o uso cauteloso de betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio necessário. Eficaz para a recidiva da leucemia promielocítica aguda, o trióxido de arsênio pode prolongar o intervalo QT e induzir torsades de pointes. Por isso, o intervalo QT deve ser monitorado em pacientes administrados com a substância, a cada novo ciclo de terapia. Com menos frequência, inibidores de tirosina-quinase, inibidores de proteassoma e inibidores de histona desacetilase podem prolongar o intervalo QT²².

A anticoagulação em pacientes com câncer e flutter atrial pode ser mais difícil de administrar. O câncer é comumente associado a um maior risco de trombose, mas, ao mesmo tempo, as terapias contra a doença podem predispor a um maior risco de sangramento. Os escores usados para avaliar risco embólico (CHADS-VASC) e de sangramento (HAS-BLED) em pacientes com flutter atrial não são aplicáveis em pacientes com flutter atrial e malignidade coexistentes¹³. Também não existem dados robustos sobre a segurança e eficácia dos antagonistas da vitamina K e dos novos anticoagulantes orais durante ou após a quimioterapia – especialmente em pacientes com trombocitopenia iminente. Por esse motivo, a decisão de anticoagulação em pacientes com malignidade e flutter atrial deve ser individualizada. A heparina clássica ou de baixo peso molecular pode ser uma alternativa de anticoagulação de curto prazo²³.

3.5 Hipertensão pulmonar

A dispneia secundária à hipertensão pulmonar é um efeito adverso relativamente frequente do dasatinibe, um antineoplásico inibidor da tirosina-quinase, utilizado no tratamento da leucemia mieloide crônica. Seu mecanismo fisiopatológico subjacente não é claro, embora a toxicidade geralmente seja reversível após a descontinuação do medicamento²⁴. A hipertensão arterial pulmonar também foi relatada com a administração de talidomida e carfilzomibe^{25,26}.

3.6 Doença tromboembólica

Sabe-se que o câncer está associado a um ambiente pró-trombótico, que pode ser reforçado pela quimioterapia. Drogas imunomoduladoras, como talidomida, lenalidomida e pomalidomida, comumente usadas no tratamento de mieloma múltiplo, estão relacionadas a um risco de 10 a 40% de tromboembolismo²⁷. O uso profilático de aspirina por pacientes de baixo risco e anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou varfarina por pacientes de alto risco é geralmente recomendado. Cisplatina, erlotinibe e bevacizumabe também elevam o risco de eventos trombóticos, mas não existem recomendações específicas para profilaxia de trombose²³.

3.7 Doença cardiovascular

Estudos de autópsia indicam que a irradiação do mediastino pode afetar adversamente as válvulas cardíacas. Porém, em contraste com a doença valvar reumática, a radiação não afeta as pontas das válvulas. A prevalência de doença valvar induzida por radiação varia de 2 a 37% para linfoma de Hodgkin e de 0,5 a 4,2% para câncer de mama. Foi relatado um intervalo de cerca de 10 anos entre a exposição à radiação e a doença valvular. Em pacientes imunocomprometidos, a conscientização sobre endocardite infecciosa é necessária, principalmente quando a regurgitação da válvula ocorre durante ou após a quimioterapia. Por fim, a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia pode associar-se à regurgitação mitral funcional grave, que deve ser rapidamente diagnosticada e tratada²⁸.

3.8 Pericardite e derrame pericárdico

Tanto a radioterapia quanto a quimioterapia (antraciclinas, bleomicina, ciclofosfamida) podem estar relacionadas a um processo inflamatório crônico do pericárdio. Foi relatado derrame pericárdico induzido por radiação até 15 anos após a radioterapia. A pericardite constritiva é outra manifestação de doença pericárdica, que pode se desenvolver após a exposição a altas doses de radiação²⁹.

3.9 Doença na artéria periférica

Os inibidores da tirosina-quinase (nilotinibe e ponatinibe) podem comprometer a circulação arterial periférica e aumentar o risco de doença arterial periférica mesmo na ausência de fatores de risco cardiovascular tradicionais²⁰. A irradiação anterior do pescoço aumenta a chance de aceleração da aterosclerose da artéria carótida e isquemia²⁸.

4. Toxicidade cardiovascular causada pela terapia antitumoral

Os tratamentos para câncer avançado são baseados em quimioterapia, radioterapia, terapia direcionada e imunoterapia. Amplamente relatados, sabe-se hoje o quanto eles comprometem o sistema cardiovascular. As cardiotoxicidades induzidas por quimioterapia e radioterapia são a

principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes que sobrevivem ao câncer. Na quimioterapia, a cardiotoxicidade associada ao uso de antraciclina é bem documentada, enquanto os relatos de cardiotoxicidade relacionados a terapias relativamente novas, como terapia-alvo e imunomodulação, ainda são limitados³⁰.

4.1 Antraciclina

Derivadas da bactéria *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, as antraciclina – que inclui doxorubicina, epirrubina e daunorrubicina – foram usadas clinicamente pela primeira vez na década de 1960, se tornando uma das drogas quimioterápicas mais utilizadas. Consideradas o tratamento de primeira linha, são indicadas para muitos casos de tumores sólidos e cânceres hematológicos, como, por exemplo, leucemia aguda, linfoma, câncer de mama, de estômago e de ovário³¹.

4.1.1 Mecanismo antitumoral e cardiotoxicidade

O mecanismo antitumoral das antraciclina induz a um dano, direta ou indiretamente, ao DNA, atuando principalmente nas células em proliferação nas fases S e G2. O núcleo parental do anel antraceno é paralelo ao par de bases do DNA, por inserção não específica, e forma um complexo relativamente estável. O núcleo parental é carregado positivamente e tem uma alta afinidade com o DNA carregado negativamente. A estrutura da quinona na molécula pode participar das reações de transferência de elétrons para gerar radicais livres de oxigênio³². Embutidas no DNA, as antraciclina interferem na sua replicação e transcrição. Seu uso gera danos oxidativos nos ácidos nucléicos e quebras na fita dupla do DNA, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Também interferem diretamente na atividade da helicase e subsequente separação da fita de DNA, assim como na topoisomerase tipo II (Top2) e no desenrolamento do DNA³³.

A cardiotoxicidade é um efeito colateral limitante da dose dos antraciclina, e a amplitude de sua toxicidade aumenta com doses cumulativas. Uma análise retrospectiva mostrou que o risco de insuficiência cardíaca aumentou de forma significativa com doses cumulativas (até 400 mg/m²) de doxorubicina. Entre os pacientes que receberam doses maiores (500, 550 ou 700 mg/m²), os níveis aproximados de prevalência de IC foram de 16%, 26% e 48%, respectivamente³³.

A cardiotoxicidade aguda e crônica podem ser divididas de acordo com o tempo de início, sendo a aguda induzida pela terapia com antraciclina rara e patologicamente semelhante à da miocardite tóxica aguda com lesão miocárdica, edema intersticial e infiltração de células inflamatórias, e a crônica mais comum, manifestando-se como cardiomiopatia dilatada em modelos experimentais e corações humanos³⁴. A patologia é caracterizada por aumento do peso do coração e dilatação das câmaras cardíacas. O

padrão mais comum é a perda de fibras miogênicas intracelulares no tecido humano e degeneração vacuolar com edema e consolidação do retículo sarcoplasmático em modelos animais³⁵.

De acordo com o tempo de início, a cardiotoxicidade crônica é dividida em precoce e tardia. A precoce, nesse caso, se desenvolve dentro de 1 ano após a interrupção do tratamento, se manifestando como cardiomiopatia dilatada e hipocinética e levando insuficiência cardíaca, enquanto a tardia se desenvolve anos ou mesmo décadas após o término da quimioterapia. A cardiotoxicidade das antraciclina envolve estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, autofagia anormal e homeostase desregulada dos íons cálcio³⁶.

4.1.2 Desequilíbrio nas reações redox

Há muito que as ERO são consideradas os principais mediadores da cardiotoxicidade das antraciclina, que podem ser reduzidas a hemiquinonas ativadas pela nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) desidrogenase, uma produtora de ânions superóxido em resposta à exposição a ERO³⁷. Devido à relativa falta de enzimas de eliminação de radicais de oxigênio, como, por exemplo, superóxido dismutase, catalase ou glutathione peroxidase, nos cardiomiócitos, a regulação positiva do estresse oxidativo pode ser deletéria para o coração³⁸.

Se a reação redox estiver desequilibrada, o heme no coração é degradado e o ferro livre liberado, acumulando-se nas mitocôndrias e desencadeando a peroxidação lipídica. Além disso, as antraciclina podem formar um complexo com Fe 3+ para catalisar a reação de Fenton. Este último gera H₂O₂, que podem ser convertidos em várias substâncias relacionadas a ERRO, que causam resposta ao dano do DNA e morte de muitos cardiomiócitos³⁹. Estudos relataram que o uso de antioxidantes, como N-acetilcisteína, vitamina E e coenzima Q10 (CoQ10), pode reduzir a cardiotoxicidade das antraciclina. Porém, em experimentos com animais, o uso crônico de antioxidantes não teve o efeito desejado. Portanto, a contribuição relativa do estresse oxidativo e a produção de ERO primitiva para a cardiotoxicidade induzida por antraciclina ainda não foi esclarecida⁴⁰.

4.1.3 Interrupção da função mitocondrial

Outro aspecto relacionado à cardiotoxicidade induzida por antraciclina é que essas substâncias têm uma predileção particular por mitocôndrias em cardiomiócitos. Estudos revelam que a produção de ERO está relacionada à disfunção mitocondrial. A doxorubicina pode se ligar às cardiolipinas fosfolipídicas na membrana mitocondrial interna, inibir os complexos I e II, dificultar a cadeia de transporte de elétrons e levar à geração de ERO⁴¹. As ERRO, por sua vez, fazem com que as mitocôndrias inchem, induzindo a abertura do poro de transição da permeabilidade mitocondrial.

Com isso, o citocromo c é liberado para ativar a via apoptótica e estimular a apoptose de cardiomiócitos dependentes de mitocôndria^{41,42}.

Esse processo leva à formação de um círculo vicioso. As ERO destroem a cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, levando a uma posterior formação de ERO que, por sua vez, atua na mitocôndria, agravando a disfunção mitocondrial e a liberação de citocromo c, e agravando a via apoptótica intrínseca nos cardiomiócitos⁴¹. Dados de um estudo indicam que a doxorrubicina aumenta os peróxidos lipídicos (LPs) nas mitocôndrias dos cardiomiócitos, mas não em outras organelas⁴³. A inibição de LPs na mitocôndria reduz a ferroptose induzida por doxorrubicina, que regula negativamente a expressão da glutatona peroxidase 4 (GPx4) nas mitocôndrias. Em condições normais, a GPx4 inibe os LPs por meio da quelatação de complexos doxorrubicina-Fe²⁺, fazendo com que a doxorrubicina regule negativamente a GPx4 e o excesso de LP, o que induz a ferroptose. A toxicidade mitocondrial induzida por doxorrubicina também pode ser ocasionada pela desregulação da resposta autofágica⁴⁴.

Por um lado, a inibição da autofagia mediada por doxorrubicina leva ao acúmulo de mitocôndrias disfuncionais e subsequente morte de cardiomiócitos⁴⁴. Em condições saudáveis, a resposta ao estresse induz a agregação da PTEN-induzida quinase 1 (PINK1) na membrana mitocondrial externa, enquanto a translocação de Parkin e p62 para a mitocôndria desencadeia a mitofagia para digerir mitocôndrias danificadas. Na presença de doxorrubicina, foi possível constatar que a estrutura mitocondrial anormal e o dano mitocondrial ocorrem em cardiomiócitos de ratos neonatais. A doxorrubicina interrompe a mitofagia inibindo a interação de sestrin2 (SESN2) com Parkin e p62⁴⁵. A inibição da autofagia mitocondrial induzida pela doxorrubicina também pode estar relacionada à p53 citoplasmática, que se liga ao Parkin e impede sua translocação para a mitocôndria para inibir a autofagia. Camundongos sem p53 mostram inibição fraca da autofagia mitocondrial após a intervenção da doxorrubicina⁴⁶.

Outros estudos, por sua vez, sugerem que a cardiotoxicidade é decorrente da autofagia excessiva induzida pela doxorrubicina. Yin et al⁴⁷, por exemplo, demonstraram que a doxorrubicina ativa a mitofagia, que se manifesta por mitofagossomos, aumento da razão da cadeia leve 3 (LC3) II/I da proteína 1 associada aos microtúbulos e níveis de Beclin-1, redução dos níveis de p62 e ativação da via PINK1/Parkin, que promove a translocação de PINK1/Parkin para as mitocôndrias. Além disso, a inibição da mitofagia atenua a disfunção mitocondrial e protege os cardiomiócitos da morte.

4.1.4 Anormalidade de autofagia

O papel da autofagia na cardiotoxicidade induzida pela terapia antitumoral tem sido controverso. A autofagia é um mecanismo de degradação em massa dependente de lisossomos, sendo essencial para a manutenção da homeostase celular. Ela começa ativando a via de sinalização

da proteína quinase ativada por adenosina 5'-monofosfato (AMPK) e inibindo a via de sinalização do alvo mamífero da rapamicina (mTOR)⁴⁸. Ao regular essas vias, a atividade da quinase 1 ativadora da autofagia do tipo Unc-51 (Ulk-1) é controlada com precisão. Ulk-1 pode fosforilar Beclin-1 que, por sua vez, promove a formação de complexos relacionados à autofagia, desencadeia a formação de autofagossomos, capta substâncias (como proteínas e organelas) que precisam ser depuradas, e se funde com lisossomos para degradar ou reciclar componentes danificados^{48,49}.

Os primeiros relatos demonstraram que o tratamento com doxorrubicina aumentou a autofagia, mediando assim eventos cardíacos adversos. Resumidamente, a doxorrubicina ativa a AMPK, regula positivamente o marcador de autofagia a jusante Beclin-1, promove a formação de vacúolos autofágicos e aumenta a razão LC3-II/I^{50,51}. Os corações de camundongos Beclin-1 (puros e letais) foram protegidos do dano induzido pela doxorrubicina, sugerindo que a inibição do início da autofagia era cardioprotetora⁵². Indiretamente, a inibição da proteína antiapoptótica linfoma-2 de células B (Bcl-2), um regulador negativo da Beclin-1, leva à autofagia e morte celular. A regulação positiva da expressão de Bcl-2 pelo fator de transcrição GATA4 (GATA-binding protein 3) pode suprimir a expressão gênica relacionada à autofagia e atenuar a cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina⁵³.

Outros estudos destacam a cardiotoxicidade induzida por antraciclinas por meio da inibição da autofagia. Li et al⁵⁴ verificaram que a doxorrubicina ativa a via de sinalização da fosfoinositídeo 3-quinase gama/proteína quinase B (PI3Kγ/Akt) a jusante do Toll-like receptor 9 (TLR9), levando à ativação de mTOR que, por sua vez, inibe Ulk-1 e a iniciação da autofagia. Posteriormente, Li et al⁵⁵ observaram que o tratamento com doxorrubicina gerou uma ativação insuficiente da autofagia cardíaca, causando acúmulo de LC3-II, p62 e proteínas ubiquitinadas e prejudicando o fluxo autofágico do miocárdio, o que resultando em cardiotoxicidade. Pela primeira vez, Li et al⁵² demonstrou que a doxorrubicina interfere na função lisossômica, ao inibir a acidez luminal, processo que estimula o acúmulo de autolisossomas defeituosos, inibindo assim o fluxo autofágico nos cardiomiócitos.

Mesmo diante desses dados, o papel preciso da autofagia na cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina, no entanto, ainda não foi totalmente esclarecido. A cardiotoxicidade da doxorrubicina está relacionada à dose, criando, com isso, algumas diferenças nas manifestações clínicas da cardiotoxicidade aguda e crônica. Porém, independentemente de a DOX induzir ou não cardiotoxicidade ativando ou inibindo a autofagia, sabe-se que a reversão da autofagia nesse caso pode reduzir a morte celular⁵⁶.

4.1.5 Segmentação Top2

A Top2 é necessária para a replicação e transcrição do DNA, pois catalisa o desenrolamento da dupla hélice do DNA, controlando assim seu estado topológico. Sua função é clivar uma fita do DNA duplex, permitindo a passagem de uma segunda fita duplex, recozida e intermediária nesse processo. A ligação covalente ocorre entre DNA e Top2 para formar um complexo clivável⁵⁷. Caso a doxorrubicina esteja presente, ela se insere no sulco menor do DNA duplex ao lado de Top2 e estabiliza o complexo clivável, paralisando a atividade enzimática de Top2 e induzindo a quebra de fita dupla de DNA – um processo que resulta em apoptose⁵⁸.

Duas isoenzimas de Top2 são encontradas no organismo humano, Top2 α e Top2 β . Enquanto a Top2 α mostra alta expressão em células de proliferação rápida e picos durante a fase G2/M do ciclo celular, a Top2 β se expressa em cardiomiócitos e outras células normais quiescentes. Portanto, a inibição de Top2 não apenas leva a quebras de fita dupla de DNA em células de proliferação rápida, mas também induz danos ao DNA em cardiomiócitos⁵⁹. Lyu et al.⁶⁰ isolaram fibroblastos embrionários de camundongos Top2 β com intervenção com doxorrubicina e demonstraram que eles eram resistentes à morte celular induzida pela substância.

A deleção específica de cardiomiócito de Top2 β protege camundongos dos efeitos da doxorrubicina. Além disso, a substância foi capaz de causar uma redução de 50% na expressão de PGC-1 α e PGC-1 β nos cardiomiócitos de camundongos selvagens, enquanto os transcritos de PGC-1 permaneceram inalterados nos cardiomiócitos Top2 β ⁶¹. Os coativadores transcricionais PGC-1 α e PGC-1 β , por sua vez, são reguladores vitais da biogênese mitocondrial em modelos de insuficiência cardíaca, sendo o PGC-1 α é um dos reguladores críticos da expressão de SOD⁶².

Portanto, a doxorrubicina pode causar a inibição da expressão de PGC-1 α ao atingir Top2 β que, por sua vez, aumenta a produção de ERO ao inibir a expressão de SOD. Sob a toxicidade de baixas concentrações de doxorrubicina, o substrato 1 da toxina botulínica C3 relacionada a Ras (Rac1) também demonstrou regular a forma como a doxorrubicina atinge o Top2. A inibição da via de sinalização Rac1 também impede a formação de complexos cliváveis DNA-Top2, reduzindo assim a potência genotóxica da doxorrubicina na Top2, reduzindo a subsequente formação de DSB e ativação do DDR⁶³.

4.1.6 Desregulação da homeostase do Ca²⁺

A desregulação da homeostase do Ca²⁺ é um evento patológico na cardiotoxicidade por antraciclinas. Nos cardiomiócitos, a sinalização dependente de Ca²⁺ é regulada e determina a força da contração miocárdica. A regulação da concentração intracelular de Ca²⁺ no coração é perturbada durante o tratamento com doxorrubicina⁶⁴. Observou-se que a expressão de mRNA de transportadores de Ca²⁺ no retículo sarcoplasmático e na

membrana plasmática foi significativamente reduzida em corações de coelho tratados com doxorubicina, assim como da proteína Ca²⁺-ATPase e a captação de Ca²⁺ no retículo sarcoplasmático, resultando na manipulação prejudicada de Ca²⁺. A Ca²⁺-ATPase do retículo sarcoplasmático é a principal responsável pela regulação da concentração intracelular de Ca²⁺ dos cardiomiócitos durante a excitação-contracção, afetando as funções sistólica e diastólica do coração. A exposição à doxorubicina in vivo também aumenta o conteúdo total de Ca²⁺ no retículo sarcoplasmático, gerando uma sobrecarga de Ca²⁺^{65,66}.

A doxorubicina pode induzir uma sobrecarga dos canais intracelulares de Ca²⁺ com o aumento do influxo de Ca²⁺ pelos canais de cálcio do tipo L. Um estudo dos determinantes metabólicos da cardiotoxicidade induzida por antraciclina verificou que a doxorubicina por se reduziu a ação dos reguladores transcricionais específicos do coração, reduzindo a expressão do receptor de rianodina (RyR2), α -actina e cadeia leve de miosina^{67,68}. Metabólitos da doxorubicina causam desregulação do Ca²⁺. In vivo, a doxorubicina é convertida em DOXOL pela carbonil redutase. Devido a sua alta polaridade, o DOXOL não pode se difundir prontamente dos cardiomiócitos para o plasma e se acumula no coração. Também inibe os canais de troca de sódio-cálcio, causando desequilíbrio energético do miocárdio e função sistólica enfraquecida⁶⁹.

A desregulação de Ca²⁺ induzida pela doxorubicina está relacionada ao estresse oxidativo. A proteína quinase II dependente de cálcio/calmodulina (CaMKII) pode ser ativada por oxidação, sendo o vazamento de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático causador de disfunção miocárdica. Cardiomiócitos isolados perfundidos com doxorubicina apresentaram redução de transientes de Ca²⁺ e da contratilidade celular, o que demonstra ainda mais o efeito prejudicial do componente na regulação da concentração de Ca²⁺⁷⁰.

Além de desregulação, a substância também altera o fluxo mitocondrial de Ca²⁺ e, conseqüentemente, disfunção mitocondrial. O tratamento com doxorubicina reduz significativamente a capacidade de carga mitocondrial de Ca²⁺ em cardiomiócitos de ratos. Capaz de acessar a mitocôndria por meio do uniportador de Ca²⁺ mitocondrial, o Ca²⁺, quando em excesso, desencadeia a abertura do mPTP, despolariza a membrana mitocondrial e provoca aumento de seu influxo nas mitocôndrias, causando danos mitocondriais e elevação da permeabilidade da membrana externa a fatores apoptóticos³². O bloqueio do ciclo mitocondrial do Ca²⁺ protege os cardiomiócitos de sua intolerância. Por isso, a regulação alterada do transporte mitocondrial de Ca²⁺ também é um processo importante na cardiomiopatia induzida por doxorubicina⁷³.

4.1.7 Mudanças na modificação epigenética

A modificação epigenética regula principalmente a função e a expressão de genes por meio da metilação do DNA, modificação de histonas, regulação de RNA não codificante (ncRNA) e remodelação cromossômica. O papel crítico dos mecanismos epigenéticos em doenças complexas, incluindo as doenças cardiovasculares, está bem estabelecido. A cardiotoxicidade causada pelas antraciclinas pode ser um curso de doença de longo prazo. Assim, nos últimos anos, pesquisadores têm avaliado as alterações epigenéticas, observando que a modificação epigenética anormal causada pelo tratamento com doxorubicina pode estar relacionada à sua cardiotoxicidade⁷⁴.

Um estudo verificou que em cardiomiócitos tratados com doxorubicina, a expressão das histonas desmetilase lisina 3, demetilase específica de lisina 1, lisina N-metiltransferase 7, lisina N-metiltransferase, desacetilases (sirtuína 1) e desacetilase 2, foi alterada de forma significativa, com modificações pós-traducionais afetadas⁷⁵. Além disso, o tratamento com a substância reduziu a metilação global do DNA no coração. Essas diferenças foram acompanhadas por alterações na expressão de mRNA de múltiplos grupos de genes. A expressão do DNA metiltransferase 1 é regulada negativamente sob estresse oxidativo, enquanto a metilação do DNA do genoma mitocondrial é mantida pela DNA metiltransferase 1, o que, por sua vez, pode ocasionar desmetilação do genoma mitocondrial^{76,77}.

Evidências consideram que as modificações das histonas estão associadas à cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina. Um experimento em cardiomiócitos humanos (células AC16) mostrou que a substância induziu a acetilação de PGC-1 α e reprimiu a expressão de genes relacionados à função e à biogênese das mitocôndrias, como fator de transcrição mitocondrial A, SOD2, enzima de oxidação do citocromo c IV e enzima respiratória nuclear fator-1 (NRF-1)⁷⁸. O tratamento com doxorubicina também resultou na regulação positiva da expressão de HDAC6, gerando desacetilação de α -tubulina. A inibição da expressão de HDAC6 exibiu efeitos cardioprotetores⁷⁹.

Mudanças anormais na expressão de ncRNA também foram observadas após a intervenção de doxorubicina. O tratamento com a substância, por exemplo, regula positivamente o miR-208a e leva à regulação negativa do GATA4, ocasionando aumento da apoptose e diminuição da função cardíaca. O silenciamento da expressão do miR-208a resgata o GATA4, reduz a apoptose e melhora a função cardíaca⁸⁰. A regulação negativa da expressão de CircITCH foi encontrada em cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes de origem humana tratados com antraciclinas, assim como em amostras de autópsia de cardiomiopatia induzida por câncer⁸¹.

A superexpressão de CircITCH aliviou a lesão induzida por doxorubicina e a disfunção de cardiomiócitos, sendo esse resultado dependente de seu efeito inibitório no miR-330-5p, enquanto a superexpressão de aglomerados de miR-212/132 demonstrou prevenir a cardiotoxicidade em modelos de camundongos induzidos por doxorubicina⁸². Embora a relação causal entre epigenética e cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina não tenha sido totalmente estabelecida, essas descobertas indicam que reverter a epigenética anormal poderia proteger o coração dos efeitos tóxicos das antraciclina.

5. Estratégias cardioprotetoras específicas

Conforme mencionado, diversas classes de terapias anticancerígenas, incluindo antraciclina; terapia direcionada ao receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), como trastuzumabe; radioterapia e fluoropirimidinas podem causar cardiotoxicidade. Enquanto o principal problema cardiotóxico associado às antraciclina e à terapia direcionada ao HER2 é a disfunção ventricular esquerda, as fluoropirimidinas têm sido associadas aos vasoespasmos e subsequente isquemia miocárdica. A radioterapia pode ocasionar várias doenças cardiovasculares, incluindo doença cardíaca isquêmica, doença valvar e pericárdica e cardiomiopatia. As estratégias preventivas incluem o tratamento de fatores de risco cardiovasculares modificáveis, mudanças de tratamentos contra o câncer e intervenções cardioprotetoras preventivas. Intervenções cardioprotetoras específicas, que foram testadas em estudos randomizados controlados, incluem tratamento com dexrazoxane; inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores e estatinas. Outras terapias potencialmente protetoras também foram estudadas, mas as intervenções mencionadas têm as evidências mais robustas⁸³.

5.1 Dexrazoxano

Dexrazoxano é um agente quelante de ferro com efeitos cardioprotetores documentados. Embora originalmente fosse considerado que seu efeito cardioprotetor estava relacionado às suas propriedades quelantes de ferro, levando ao sequestro citosólico de ferro, evidências mais recentes sugerem que a inibição da formação do complexo doxorubicina-topoisomerase, levando à redução da apoptose, ferroptose e necroptose, pode também desempenhar um papel importante⁸⁴. Aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1995, o medicamento foi, em 2014, designado um medicamento órfão para prevenção de cardiomiopatia para crianças e adolescentes de 0 a 16 anos de idade tratados com antraciclina⁸³.

Preocupações relacionadas ao potencial de redução do efeito anticancerígeno e aumento do risco de malignidades secundárias levaram, em 2011, a European Medicines Agency a restringir seu uso a pacientes com câncer de mama metastático avançado recebendo altas doses cumulativas de doxorubicina ou epirrubicina. Porém, em 2017, a entidade anulou sua

decisão anterior e permitiu que o dexrazoxano também fosse administrado a crianças e adolescentes que provavelmente seriam tratados com altas doses cumulativas de antraciclina (>300 mg/m² de doxorubicina)⁸³.

O efeito cardioprotetor do dexrazoxano foi avaliado em ensaios clínicos randomizados realizados com crianças, adolescentes e adultos. Em ambiente pediátrico, o medicamento administrado como uma infusão em bolus antes da doxorubicina foi associado a uma redução menor na fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e na espessura da parede do que com a doxorubicina isoladamente⁸⁵. Em uma meta-análise inicial da revisão Cochrane, que incluiu 10 estudos de 1.619 pacientes, foi constatado que o dexrazoxano estava associado a uma redução significativa na estimativa combinada da incidência de insuficiência cardíaca⁸⁶.

Na revisão sistemática e meta-análise de van Macedo et al⁸⁷, que avaliou um total de 2.177 pacientes com câncer de mama de 7 ensaios clínicos prospectivos e 2 estudos retrospectivos de pacientes, o dexrazoxano reduziu significativamente o risco de insuficiência cardíaca clínica e eventos cardíacos, enquanto a taxa de resposta oncológica parcial ou completa, sobrevida global e sobrevida livre de progressão parece não ser afetada em pacientes com câncer de mama inicial ou metastático recebendo antraciclina com ou sem trastuzumabe. O medicamento também foi sugerido como uma terapia cardioprotetora secundária durante o tratamento com antraciclina em pacientes com disfunção ventricular preexistente. Em uma série de casos consecutivos, o dexrazoxano foi usado off label concomitantemente com antraciclina. Durante a quimioterapia, a fração de ejeção média do ventrículo esquerdo (FEVE) diminuiu de 39% para 34%, mas nenhum paciente desenvolveu insuficiência cardíaca sintomática⁸⁸.

5.2 Estratégias de bloqueio neuro-hormonal

A ativação neuro-hormonal complexa pode ocorrer em resposta à lesão miocárdica e se relacionar com a gravidade da disfunção ventricular e desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Isso justifica o uso de antagonistas neuro-hormonais para o tratamento e a prevenção da insuficiência cardíaca com betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM). A intervenção com antagonistas neuro-hormonais para atenuar ou prevenir os efeitos deletérios da terapia cardiotoxicidade do câncer pode, portanto, parecer insipiente⁸⁹.

Em estudo randomizado, controlado e aberto de intervenção, Cardinale et al⁸⁹ avaliaram o tratamento com enalapril (inibidor da ECA) iniciado 1 mês após o término de quimioterapia de alta dose e continuado por 1 ano em uma coorte heterogênea de pacientes com câncer e evidência de lesão miocárdica aguda, refletida no aumento da concentração cardíaca de troponina I (>70 ng/L) no momento da quimioterapia de alta dose. Os

resultados mostraram que 43% dos pacientes no grupo controle, mas nenhum no grupo enalapril, atingiram o desfecho de cardiotoxicidade primária de redução absoluta da FEVE >10% pontos para um nível <50%.

Seguindo os resultados promissores de estudos iniciais – sugerindo que a intervenção com inibidores da ECA e betabloqueadores era eficaz na reversão ou atenuação da cardiotoxicidade associada à antraciclina – ensaios controlados randomizados usando inibidores da ECA, BRA e betabloqueadores ou sua combinação foram realizados. Porém, os resultados foram mistos, com a maioria relatando um efeito modesto ou nenhum efeito da intervenção nas medidas de desfecho primário pré-definidas^{90,91}.

Duas meta-análises avaliaram os resultados da inibição neuro-hormonal em pacientes administrados com antraciclina e/ou trastuzumabe^{92,93}. O estudo de Vaduganathan et al⁹² avaliou 17 estudos, abrangendo 1.984 pacientes que receberam antraciclina e/ou trastuzumabe para câncer de mama ou cânceres hematológicos. Na análise agrupada, a terapia com antagonistas neuro-hormonais foi associada a maior FEVE no acompanhamento em comparação com placebo. A incidência de eventos clínicos adversos, por sua vez, não diferiu significativamente entre os grupos, mas houve uma heterogeneidade relevante das estimativas agrupadas e indicações de viés de publicação, sugerindo a necessidade de cautela ao interpretar os resultados.

5.3 Estatinas

Além de seu efeito hipolipemiante, sabe-se que as estatinas têm efeitos anti-inflamatórios pleiotrópicos, com potencial de atenuar a cardiotoxicidade da terapia do câncer. Em meta-análise, Obasi et al⁹⁴ avaliaram se a terapia com estatina poderia ser associada a um risco reduzido de cardiotoxicidade em pacientes com câncer recebendo antraciclina e/ou trastuzumabe. No entanto, a maioria dos dados foi derivada de estudos observacionais, com apenas 2 pequenos ensaios clínicos randomizados, além de um total de 117 pacientes incluídos nessa análise. Embora os estudos observacionais tenham sugerido uma mitigação significativa da cardiotoxicidade após o tratamento com antraciclina e/ou trastuzumabe, a redução do risco não foi significativa nos resultados agrupados dos ensaios clínicos randomizados, o que exige a realização de estudos mais robustos, segundo os pesquisadores.

5.4 Tratamento com antraciclina e trastuzumabe

As estratégias de prevenção e tratamento nas diferentes diretrizes de cardiologia e oncologia são, de certa forma, inconsistentes. De forma geral, uma estratégia importante é tratar os fatores de risco cardiovasculares modificáveis. Outras medidas preventivas são as alterações da dose e do método de administração da terapia oncológica e a administração de

medicamentos potencialmente cardioprotetores, como betabloqueadores e/ou inibidores da ECA ou BRA. Os efeitos benéficos a longo prazo da cardioproteção com esses medicamentos permanecem incertos, portanto, uma abordagem cardioprotetora baseada no risco, em vez da implementação universal, pode ser apropriada neste momento⁹⁵.

Conseqüentemente, a terapia cardioprotetora preventiva primária com antagonistas da angiotensina e/ou betabloqueadores pode ser considerada para pacientes com perfil de risco cardiovascular moderado a alto, incluindo concentrações elevadas de troponina cardíaca no início ou durante o tratamento do câncer, e naqueles que recebem altas doses cumulativas de antraciclina ou apresentam sinais de declínio da função cardíaca^{13,95}. Se os sintomas de insuficiência cardíaca se desenvolverem, imagens cardíacas devem ser realizadas para avaliar a função cardíaca e determinar se o tratamento do câncer deve ser interrompido temporariamente e o tratamento da insuficiência cardíaca iniciado de acordo com as diretrizes⁹⁶. Durante o tratamento com trastuzumabe, recomenda-se interromper o tratamento do câncer se a FEVE cair para <45% ou se a redução for ≥10% para um valor entre 45% e 49%⁹⁵.

Antes de decidir interromper definitivamente a terapia oncológica, as imagens cardíacas devem ser repetidas após 3 semanas para confirmar a redução da FEVE, pois há uma variabilidade significativa nas medidas ecocardiográficas⁹⁷. Atualmente, é aceito iniciar o tratamento cardioprotetor com bloqueio neuro-hormonal enquanto se aguarda a repetição do exame. A evidência mais forte para o uso de dexrazoxano pode ser em pacientes com doença avançada que atingem uma alta dose cumulativa de antraciclina⁹⁶. Porém, ainda faltam dados definitivos sobre a eficácia dos inibidores do receptor de angiotensina e da neprilisina, estatinas, ARM e intervenções de exercícios na cardiotoxicidade.

5.5 Radioterapia

A radioterapia contribui para melhorar as taxas de sobrevivência em várias neoplasias torácicas, como linfoma, câncer de mama, câncer de pulmão e câncer de esôfago. Porém, a radioterapia mediastinal pode fornecer doses significativas de radiação ao coração e está associada a lesões endocárdicas, miocárdicas e pericárdicas. O tratamento pode causar danos microvasculares e macrovasculares, fibrose intersticial difusa e doença pericárdica e valvular. O dano miocárdico progride com o tempo e as manifestações clínicas incluem doença cardíaca isquêmica devido à doença arterial coronariana acelerada, cardiomiopatia restritiva, insuficiência cardíaca com FEVE preservada, regurgitação ou estenose valvular, lesão do sistema de condução e arritmias, disfunção autonômica e pericardite e constrição pericárdica^{98,99}.

Em pacientes com linfoma de Hodgkin, a radioterapia mediastinal foi associada a um aumento de 2 a 7 vezes no risco de doença cardíaca

isquêmica, insuficiência cardíaca e doença valvular a partir de 10 anos após a terapia. O risco de doença cardíaca induzida por radiação está intimamente relacionado à dose cumulativa de irradiação, e um grande estudo populacional de pacientes com câncer de mama demonstrou um aumento linear na taxa de eventos coronarianos maiores de 7,4% por dose média de Gray no coração¹⁰⁰. Outros fatores de risco identificados incluem idade, tratamento concomitante com antraciclina, fatores de risco cardiovascular e doença cardiovascular preexistente⁹⁹⁻¹⁰¹.

A radioterapia conformada e de intensidade modulada são técnicas que reduzem a dose nos órgãos de risco, sendo introduzidas para diminuir a dose cardíaca durante a radioterapia. Posição prona e diferentes técnicas de respiração são usadas para distanciar o miocárdio do volume alvo^{101,102}. A apneia por inspiração profunda reduz a dose de radiação cardíaca ao administrar radiação quando o coração é afastado da parede torácica durante as apneias profundas. Dados de um meta-análise mostraram que a suspensão da respiração por inspiração profunda durante a radioterapia para câncer de mama foi associada a menor dose de radiação no coração e na artéria coronária descendente anterior esquerda artéria¹⁰³.

Em um estudo com 89 pacientes com câncer de mama do lado esquerdo, as doses cardíacas médias foram reduzidas em 35% em comparação com a respiração livre¹⁰⁴. Porém, existe uma escassez de estudos randomizados e controlados sobre o uso de medicação cardioprotetora para prevenir dano miocárdico induzido por radioterapia em humanos, e a terapia cardioprotetora não faz parte das recomendações atuais¹⁰⁵. Estudos pré-clínicos e observacionais investigaram o potencial das estatinas para diminuir o risco de doença cardiovascular induzida por radioterapia. Colchicina, aspirina e novas terapias direcionadas às vias inflamatórias podem atenuar a inflamação miocárdica e a fibrose, mas faltam evidências clínicas do efeito durante a radioterapia^{106,107}.

5.6 Terapia hormonal

A terapia de privação de andrógenos é a pedra angular do tratamento sistêmico do câncer de próstata. Pacientes acometidos geralmente apresentam risco elevado de doença cardiovascular, pois tendem a ter uma alta ocorrência de tabagismo, diabetes, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral anteriores, hipercolesterolemia, hipertensão, índice de massa corporal elevado (>30 kg/m²), menor força muscular e baixa atividade física¹⁰⁸. Além disso, a terapia de privação de andrógenos causa mudanças no perfil de risco com ganho de peso, hipertensão e dislipidemia. Estudos observacionais sugerem aumento do risco de doença cardiovascular, incluindo infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular cerebral durante o tratamento com andrógenos¹⁰⁹.

Porém, isso não foi reproduzido em ensaios clínicos randomizados¹¹⁰. A terapia de privação de andrógenos é comumente administrada como

agonista do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) ou antagonista de GnRH. Estudos observacionais sugeriram uma relação mais forte com eventos adversos cardiovasculares com agonistas de GnRH em comparação com antagonistas de GnRH^{111,112}. Meta-análises, por sua vez, confirmam o aumento do risco de doença cardiovascular ao comparar o agonista de GnRH com a não terapia de privação de andrógenos, mas isso não foi demonstrado para os antagonistas de GnRH^{113,114}.

O primeiro ensaio clínico randomizado internacional que comparou prospectivamente a segurança cardiovascular de um antagonista de GnRH com a de um agonista de GnRH não mostrou diferença entre os dois medicamentos¹¹⁵. Um total de 545 pacientes com doença cardiovascular foram incluídos nesse estudo, sendo todos avaliados por um cardiologista. Eventos cardiovasculares foram definidos como um composto de morte por todas as causas, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral ao longo de 12 meses e ocorreram em 5,5% dos pacientes designados para o antagonista de GnRH em comparação com 4,1% nos designados para antagonista de GnRH. No entanto, o estudo não obteve a participação planejada de 900 participantes, além de ter menos eventos de resultado primário do que o projetado.

A enzalutamida – um antagonista do receptor de androgênio – e a abiraterona – um inibidor do CYP17 – são agentes antiandrogênicos de segunda geração que devem ser mencionados, sendo o primeiro associado em estudos controlados randomizados a um risco aumentado de hipertensão, mas não de eventos cardíacos^{116,117}, e o segundo relacionado a um risco aumentado de eventos cardíacos e hipertensão^{117,118}.

A terapia antiestrogênica, incluindo tamoxifeno ou inibidores de aromatase, por sua vez, é capaz de imitar um estado pós-menopausa, mas não demonstrou agravar a doença cardiovascular em pacientes com câncer de mama¹¹⁹. Nem o tamoxifeno nem os inibidores da aromatase demonstraram aumentar o risco de doença cardiovascular em comparação com o placebo¹²⁰. Porém, o tamoxifeno demonstrou ter um efeito favorável no perfil lipídico. Em um estudo realizado com 17.922 pacientes com câncer de mama, os inibidores de aromatase foram associados a riscos aumentados de insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular em comparação com o uso de tamoxifeno¹²¹.

5.6 Fluoropirimidinas

São comumente usadas para o tratamento (neo)adjuvante e paliativo do câncer colorretal, podendo ser administradas em bolus (2-15 min), infusão contínua (25-96 h) ou via oral. Fluoropirimidinas podem causar vasoespasmos coronários resultando em isquemia miocárdica com ou sem alterações eletrocardiográficas. Os sintomas podem ocorrer a qualquer momento durante o período de tratamento¹²². Embora não haja estudos randomizados controlados por placebo, uma estratégia comumente aceita para prevenir a

cardiotoxicidade das fluoropirimidinas é otimizar os fatores de risco cardíaco modificáveis. Por meio de estudos de caso, foi demonstrado que a reintrodução pode ser tentada em pacientes com suspeita de vasoespasm após o início de nitratos de ação prolongada e/ou bloqueadores dos canais de cálcio. Além disso, a injeção em bolus pode ser menos cardiotoxic, pois acredita-se que o vasoespasm esteja relacionado a metabólitos acumulados e não à dose máxima^{123,124}.

5.7 Exercícios e mudanças no estilo de vida

O câncer e as terapias contra o câncer, em particular as antraciclinas, estão associados a reduções significativas na aptidão cardiorrespiratória e envelhecimento fisiológico acelerado. O declínio na aptidão cardiorrespiratória em pacientes recebendo terapia oncológica não deve, entretanto, ser atribuído apenas à cardiotoxicidade, mas também aos efeitos sistêmicos da terapia oncológica no sistema muscular esquelético, que estão associados à fadiga e ao descondição. O treinamento físico e estratégias mais abrangentes para modificar o estilo de vida podem, portanto, ter efeitos benéficos¹²⁵. Em uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados de treinamento físico em pacientes adultos com câncer, a terapia com exercícios foi associada à melhora da aptidão cardiorrespiratória¹²⁶.

Referências

1. Von Hoff D, Layard M, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91:710–717.
2. Freeman AM, Herrmann J, Iliescu C, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2739–2746.
3. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, et al. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol.* 2013;168:680–687.
4. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:547–558.
5. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015;101:1874–1880.
6. Cramer L, Hildebrandt B, Wichmann K, et al. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1310–1319.

7. Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13:R64.
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374–1403.
9. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231–2247.
10. Clark RA, Berry NM, Chowdhury MH, et al. Heart failure following cancer treatment: characteristics, survival and mortality of a linked health data analysis. *Intern Med J.* 2016;46:1297–1306.
11. Raschi E, De Ponti F. Cardiovascular toxicity of anticancer-targeted therapy: emerging issues in the era of cardio-oncology. *Intern Emerg Med.* 2012;7:113–131.
12. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation.* 2016;133:1104–1114.
13. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37:2768–2771.
14. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation.* 2016;133:1104–1114.
15. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, et al. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol.* 2013;168:680–687.
16. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134:75–82.
17. Fukuda A, Tahara K, Hane Y, et al. Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system. *PLoS One.* 2017;12:e0185654.
18. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, et al. Cancer therapy related cardiac dysfunction and heart failure: Part 1: Definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002661.

19. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:564–575.
20. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, Toutouzas K, Leesar MA, Grines CL, Marmagkiolis K. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016 Mar 29;133(13):1272–1289.
21. Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood Adv*. 2017;1:1739–1748.
22. Setteyova L, Bacharova L, Mladosevicova B. QT prolongation due to targeted anticancer therapy. *Oncoreview*. 2016;6:A103–112.
23. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2536–2551.
24. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125:2128–2137.
25. Chari A, Hajje D. Case series discussion of cardiac and vascular events following carfilzomib treatment: possible mechanism, screening, and monitoring. *BMC Cancer*. 2014;14:915.
26. Villa A, Mazzola AA, Ghio S, et al. Reversible pulmonary hypertension related to thalidomide treatment for multiple myeloma. *Case Rep Oncol*. 2011;4(3):487–489.
27. Li W, Cornell RF, Lenihan D, et al. Cardiovascular complications of novel multiple myeloma treatments. *Circulation*. 2016;133:908–912.
28. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart*. 2016;102:269–276.
29. Toyofuku M, Okimoto T, Tadehara F, et al. Cardiac disease late after chest radiotherapy for Hodgkin's disease. *Jpn Circ J*. 1999;63:803–805.
30. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: Understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *NPJ Precis Oncol*. 2017;1:31.
31. Yeh ET, Chang HM. Oncocardiology-past, present, and future: a review. *JAMA Cardiol*. 2016; 1:1066–1072.
32. Sala V, Della Sala A, Hirsch E, Ghigo A. Signaling pathways underlying anthracycline cardiotoxicity. *Antioxid Redox Signal*. 2020;32:1098–1114.

33. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97:2869–2879.
34. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:474–502.
35. Berry GJ, Jordan M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:630–637.
36. Wenningmann N, Knapp M, Ande A, Vaidya TR, Ait-Oudhia S. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring. *MolPharmacol*. 2019;96:219–232.
37. Kong CY, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan YP, Teng T, et al. Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death. *Int J Biol Sci*. 2022;18: 760–770.
38. Menna P, Salvatorelli E. Primary prevention strategies for anthracycline cardiotoxicity: a brief overview. *Chemotherapy*. 2017;62:159–168.
39. Fang XX, Wang H, Han D, Xie EJ, Yang X, Wei JY, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci*. 2019;116:2672–2680.
40. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: A review of the most promising strategies. *Br J Haematol*. 2005;131:561–578.
41. Murabito A, Hirsch E, Ghigo A. Mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity: is mitochondrial dysfunction the answer? *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:35.
42. He H, Luo Y, Qiao Y, Zhang Z, Yin D, Yao J, You J, He M. Curcumin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppressing oxidative stress and preventing mitochondrial dysfunction mediated by 14-3-3gamma. *Food Funct*. 2018;9:4404–4418.
43. Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, Deguchi H, Ikeda S, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity. *JCI Insight*. 2020;5:e132747.
44. Abdullah CS, Alam S, Aishwarya R, Miriyala S, Bhuiyan MAN, Panchatcharam M, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy associated with inhibition of autophagic degradation process and defects in mitochondrial respiration. *Sci Rep*. 2019;9:2002.

45. Wang P, Wang L, Lu J, Hu Y, Wang Q, Li Z, et al. SESN2 protects against doxorubicin induced cardiomyopathy via rescuing mitophagy and improving mitochondrial function. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;133:125–137.
46. Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, Ariyoshi M, Iwai-Kanai E, Ueyama T, et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat Commun.* 2013;4:2308.
47. Yin J, Guo JB, Zhang Q, Cui L, Zhang L, Zhang TF, Zhao J, et al. Doxorubicin-induced mitophagy and mitochondrial damage is associated with dysregulation of the PINK1/parkin pathway. *Toxicol In Vitro.* 2018;51:1–10.
48. Shirakabe A, Ikeda Y, Sciarretta S, Zablocki DK, Sadoshima J. Aging and autophagy in the heart. *Circ Res.* 2016;118:1563–1576.
49. Christidi E, Brunham LR. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Dis.* 2021;12:339.
50. Wang X, Wang XL, Chen HL, Wu D, Chen JX, Wang XX, et al. Ghrelin inhibits doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting excessive autophagy through AMPK and p38-MAPK. *Biochem Pharmacol.* 2014;88:334–350.
51. Zhang YY, Meng C, Zhang XM, Yuan CH, Wen MD, Chen Z, et al. Ophiopogonin D attenuates doxorubicin-induced autophagic cell death by relieving mitochondrial damage in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352:166–174.
52. Li DL, Wang ZV, Ding G, Tan W, Luo X, Criollo A, et al. Doxorubicin blocks cardiomyocyte autophagic flux by inhibiting lysosome acidification. *Circulation.* 2016;133:1668–1687.
53. Kobayashi S, Volden P, Timm D, Mao K, Xu X, Liang Q. Transcription factor GATA4 inhibits doxorubicin-induced autophagy and cardiomyocyte death. *J Biol Chem.* 2010;285:793–804.
54. Li M, Sala V, De Santis MC, Cimino J, Cappello P, Pianca N, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth. *Circulation.* 2018;138:696–711.
55. Li S, Wang W, Niu T, Wang H, Li B, Shao L, et al. Nrf2 deficiency exaggerates doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:748524.
56. Bartlett JJ, Trivedi PC, Pulinilkunnil T. Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;104:1–8.

57. Moro S, Beretta GL, Dal Ben D, Nitiss J, Palumbo M, Capranico G. Interaction model for anthracycline activity against DNA topoisomerase II. *Biochemistry*. 2004;43:7503–7513.
58. Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends Mol Med*. 2006;12:440–450.
59. Capranico G, Tinelli S, Austin CA, Fisher ML, Zunino F. Different patterns of gene expression of topoisomerase II isoforms in differentiated tissues during murine development. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1132:43–48.
60. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, Liu LF. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67:8839–8846.
61. Jirkovsky E, Popelova O, Krivakova-Stankova P, Vavrova A, Hroch M, Haskova, P, et al. chronic anthracycline cardiotoxicity: molecular and functional analysis with focus on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and mitochondrial biogenesis pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343: 468–478.
62. Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, Ortega ÁL, Pérez S. PGC-1, inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1452696.
63. Huelsenbeck SC, Schorr A, Roos WP, Huelsenbeck J, Henninger C, Kaina B, Fritz G. Rac1 protein signaling is required for dna damage response stimulated by topoisomerase II poisons. *J Biol Chem*. 2012;287:38590–38599.
64. Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The effects of doxorubicin on cardiac calcium homeostasis and contractile function. *J Cardiol*. 2022;80:125–132.
65. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ, Gambliel HA, Dillmann WH. Anthracycline cardiotoxicity in transgenic mice overexpressing SR Ca²⁺-ATPase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;303:504–507.
66. Takahashi S, Denvir MA, Harder L, Miller DJ, Cobbe SM, Kawakami M, et al. Effects of in vitro and in vivo exposure to doxorubicin (Adriamycin) on caffeine-induced Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum and contractile protein function in 'chemically-skinned' rabbit ventricular trabeculae. *Jpn J Pharmacol*. 1998;76:405–413.

67. Ito H, Miller SC, Billingham ME, Akimoto H, Torti SV, Wade R, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87:4275–4279.
68. Hanna AD, Lam A, Tham S, Dulhunty AF, Beard NA. Adverse effects of doxorubicin and its metabolic product on cardiac RyR2 and SERCA2A. *Mol Pharmacol.* 2014;86:438–449.
69. Fu LX, Waagstein F, Hjalmarson Å. A new insight into adriamycin-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol.* 1990;29:15–20.
70. Sag CM, Kohler AC, Anderson ME, Backs J, Maier LS. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51:749–759.
71. Berthiaume JM, Oliveira PJ, Fariss MW, Wallace KB. Dietary vitamin E decreases doxorubicin-induced oxidative stress without preventing mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol.* 2005;5:257–267.
72. Abdoul-Azize S, Buquet C, Li H, Picquenot JM, Vannier JP. Integration of Ca²⁺ signaling regulates the breast tumor cell response to simvastatin and doxorubicin. *Oncogene.* 2018;37: 4979–4993.
73. Solem LE, Heller LJ, Wallace KB. Dose-dependent increase in sensitivity to calcium-induced mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte cell injury by doxorubicin. *J Mol Cell Cardiol.* 1996;28:1023–1032.
74. Kimball TH, Vondriska TM. Metabolism, epigenetics, and causal inference in heart failure. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31:181–191.
75. Hanf A, Oelze M, Manea A, Li HG, Munzel T, Daiber A. The anti-cancer drug doxorubicin induces substantial epigenetic changes in cultured cardiomyocytes. *Chem Biol Interact.* 2019;313:108834.
76. Ferreira A, Cunha-Oliveira T, Simoes RF, Carvalho FS, Burgeiro A, Nordgren K, et al. Altered mitochondrial epigenetics associated with subchronic doxorubicin cardiotoxicity. *Toxicology.* 2017;390:63–73.
77. Kumari H, Huang WH, Chan MWY. Review on the role of epigenetic modifications in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:56.
78. Cui L, Guo JB, Zhang Q, Yin J, Li J, Zhou W, et al. Erythropoietin activates SIRT1 to protect human cardiomyocytes against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and toxicity. *Toxicol Lett.* 2017;275:28–38.

79. Song R, Yang Y, Lei H, Wang G, Huang Y, Xue W, et al. HDAC6 inhibition protects cardiomyocytes against doxorubicin-induced acute damage by improving tubulin acetylation. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;124:58–69.
80. Tony H, Yu KW, Qitang Z. MicroRNA-208a silencing attenuates doxorubicin induced myocyte apoptosis and cardiac dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:597032.
81. Han D, Wang YJ, Wang YB, Dai XC, Zhou TW, Chen JW, et al. the tumor-suppressive human circular RNA CircITCH sponges miR-330-5p to ameliorate doxorubicin-induced cardiotoxicity through upregulating SIRT6, survivin, and SERCA2a. *Circ Res.* 2020;127:E108–E125.
82. Gupta SK, Garg A, Avramopoulos P, Engelhardt S, Streckfuss-Bomeke K, Batkai S, Thum T. miR-212/132 cluster modulation prevents doxorubicin-mediated atrophy and cardiotoxicity. *Mol Ther.* 2019;27:17–28.
83. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology.* 2019;5:18.
84. Varghese SS, Eekhoudt CR, Jassal DS. Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer. *Mol Cell Biochem.* 2021;476:3099–3109.
85. Asselin BL, Devidas M, Chen L, et al. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-Hodgkin Lymphoma: a report of the Children’s Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol.* 2016;34:854–862.
86. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD003917.
87. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc.* 2019;1:68–79.
88. Ganatra S, Nohria A, Shah S, et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series. *Cardiooncology.* 2019;5:1.
89. 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.

90. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2258–2262.
91. 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.
92. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* 2019;1:54–65.
93. Lewinter C, Nielsen T, Edfors L, et al. A systematic review and meta-analysis of beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin system for preventing left ventricular dysfunction due to anthracyclines or trastuzumab in patients with breast cancer. *Eur Heart J.* 2021:ehab843.
94. Obasi M, Abovich A, Vo JB, et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2021;32:1395–1405.
95. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMOconsensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31:171–190.
96. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–3726.
97. Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1171–1181.e2.
98. Ell P, Martin JM, Cehic DA, Ngo DTM, Sverdlov AL. Cardiotoxicity of radiation therapy: mechanisms, management, and mitigation. *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22:70.
99. 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.

100. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–998.
101. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:656–665.
102. Zorn S, Rayan D, Brown S-A, Bergom C. Radiation-induced cardiotoxicity. *Adv Oncol*. 2021;1:1–13.
103. Lai J, Hu S, Luo Y, et al. Meta-analysis of deep inspiration breath hold (DIBH) versus free breathing (FB) in postoperative radiotherapy for left-side breast cancer. *Breast Cancer*. 2020;27: 299–307.
104. Simonetto C, Eidemuller M, Gaasch A, et al. Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2019;131:202–207.
105. Camara Planek MI, Silver AJ, Volgman AS, Okwuosa TM. Exploratory review of the role of statins, colchicine, and aspirin for the prevention of radiation-associated cardiovascular disease and mortality. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014668.
106. Zhang K, He X, Zhou Y, et al. Atorvastatin ameliorates radiation-induced cardiac fibrosis in rats. *Radiat Res*. 2015;184:611–620.
107. Boulet J, Pena J, Hulten EA, et al. Statin use and risk of vascular events among cancer patients after radiotherapy to the thorax, head, and neck. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e005996.
108. Leong DP, Fradet V, Shayegan B, et al. Cardiovascular risk in men with prostate cancer: insights from the RADICAL PC study. *J Urol*. 2020;203:1109–1116.
109. Nguyen-Nielsen M, Moller H, Tjonneland A, Borre M. Causes of death in men with prostate cancer: results from the Danish Prostate Cancer Registry (DAPROCAdata). *Cancer Epidemiol*. 2019;59:249–257.
110. O’Farrell S, Garmo H, Holmberg L, Adolfsson J, Stattin P, Van Hemelrijck M. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:1243–1251.

111. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol.* 2014;65: 565–573.
112. George G, Garmo H, Scailteux LM, et al. Risk of cardiovascular disease following gonadotropinreleasing hormone agonists vs antagonists in prostate cancer: real-world evidence from five databases. *Int J Cancer.* 2021;148:2203–2211.
113. Zhao J, Zhu S, Sun L, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS ONE.* 2014;9:e107516.
114. Meng F, Zhu S, Zhao J, et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 2016;16:180.
115. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, et al. Cardiovascular safety of Degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation.* 2021;144:1295–1307.
116. Jin C, Fan Y, Meng Y, et al. A meta-analysis of cardiovascular events in intermittent androgen-deprivation therapy versus continuous androgen-deprivation therapy for prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19:333–339.
117. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16:e645–e653.
118. Moreira RB, Debiasi M, Francini E, et al. Differential side effects profile in patients with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017;8:84572–84578.
119. Menazza S, Murphy E. The expanding complexity of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2016;118:994– 1007.
120. Khosrow-Khavar F, Fillion KB, Al-Qurashi S, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2017;28: 487–496.
121. Khosrow-Khavar F, Fillion KB, Bouganim N, Suissa S, Azoulay L. Aromatase inhibitors and the risk of cardiovascular outcomes in women with

breast cancer: a population-based cohort study. *Circulation*. 2020;141:549–559.

122. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*. 2013;39: 974–984.

123. Clasen SC, Ky B, O’Quinn R, Giantonio B, Teitelbaum U, Carver JR. Fluoropyrimidine-induced cardiac toxicity: challenging the current paradigm. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8:970–979.

124. Padegimas A, Carver JR. How to diagnose and manage patients with fluoropyrimidine-induced chest pain. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2020;2: 650–654.

125. Omland T. Cardio-protective therapy in cardiooncology: quo vadis? *Circulation*. 2021;144:667–669.

126. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36:2297–2305.