

Opções Contemporâneas de Rastreo da Cardiotoxicidade Relacionada a Tratamentos Oncológicos

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.388>

Contemporaneous Screening Options of Cardiotoxicity Related to Oncological Treatment

Opciones Contemporâneas para el Rastreo de Cardiotoxicidad Relacionada con el Tratamiento del Cancer

Bruno de Henrique Rala de Paula¹; Livia Liberata Barbosa Bandeira²; Alex Pereira Ramos³; Barbara Luiza Meireles Pinheiro⁴; Ramon Magro Ferreira⁵; Indira Iris de Oliveira Araújo⁶; Pedro Crocamo Ventilari da Costa⁷; Susanne Crocamo⁸

INTRODUÇÃO

Os recentes avanços das terapias oncológicas permitiram a individualização do tratamento e estão associados a ganho de sobrevivência¹. Em consonância, houve um aumento na incidência de efeitos colaterais ligados à toxicidade cardíaca bem como no surgimento de novas etiologias da injúria cardiovascular².

O rastreamento da cardiotoxicidade, extrapolado dos regimes utilizados nos estudos pivotais, é realizado classicamente por meio da mensuração de risco pré-tratamento por exame físico precedido de anamnese associado a eletrocardiograma e da mensuração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo ecocardiograma ou pelo *Multigated Acquisition Scan* (MUGA Scan)³.

Entretanto, estudos recentes reportam maior sensibilidade de novas opções em potencial de rastreo, como a dosagem da troponina ultrasensível e do peptídeo natriurético cerebral sérico, a ressonância magnética cardíaca e o ecocardiograma com avaliação da deformação miocárdica (ecocardiograma *strain*)⁴.

Apesar da maior sensibilidade de detecção da injúria cardíaca nos métodos clássicos, os métodos contemporâneos apresentam fragilidades e limitações que impedem o consenso da sua utilização na prática clínica⁴. A falta de estudos clínicos, que demonstrem o real benefício de adotar avaliações cardíacas mais dispendiosas frente à decisão de iniciar ou interromper uma terapia oncológica, parece ter papel importante na divisão de opiniões⁵.

Neste artigo, serão discutidos os métodos clássicos e contemporâneos no diagnóstico, rastreo e manejo da cardiotoxicidade, relacionados ao tratamento oncológico.

CARDIOTOXICIDADE

A incidência geral da cardiotoxicidade é influenciada por uma combinação entre os fatores do indivíduo (comorbidades) e as características do tratamento oncológico (agentes, esquema de administração, área incluída no campo de radioterapia)⁶.

As terapias antineoplásicas podem elevar ao risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva em 15 vezes; ao de doenças cardiovasculares em dez vezes; e ao de acidentes vasculares encefálicos em nove vezes, com incremento na mortalidade tardia, conforme descrito por Armstrong et al.⁷, que avaliaram uma população infantojuvenil após 15-25 anos do tratamento oncológico, revelando um risco 8,2 vezes maior de morte cardíaca quando comparada a uma população pareada por sexo, não exposta e da mesma faixa etária, além de morbidade considerável⁷.

De uma maneira mais ampla, a disfunção cardíaca pode ser classificada como aguda, subaguda e crônica quando baseada no tipo de alteração histológica e na evolução clínica relacionada aos tratamentos oncológicos em tipos I e II (Quadro 1), com impacto em modificação de conduta frente à terapia antineoplásica⁸.

As manifestações clínicas mais graves relacionadas à cardiotoxicidade são a disfunção e a insuficiência cardíacas.

¹ Oncologista Clínico e Mestre em Oncologia Molecular. Cambridge University. Early Phase Trials Unit. Cambridge (UK), Inglaterra. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6427-229X>

² Escola de Medicina da Universidade de Vassouras. Vassouras (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7305-3504>

³ Escola de Medicina da Universidade de Vassouras. Vassouras (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-6832-9668>

⁴ Escola de Medicina da Universidade de Vassouras. Vassouras (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7190-9196>

⁵ Escola de Medicina da Universidade de Vassouras. Vassouras (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-8013-7191>

⁶ Escola de Medicina da Universidade de Vassouras. Vassouras (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2412-4182>

⁷ Escola de Medicina da Universidade Estácio de Sá. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1233-4185>

⁸ Unidade de Pesquisa Clínica em Câncer de Mama do Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HCIII/INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-5463-5517>

Endereço para correspondência: Bruno de Henrique Rala de Paula. Early Phase Trials Unit. 11, Lingholme Close, Cambridge (UK) – CB4 3HW. E-mail: brunobhrp@hotmail.com



Raramente, isquemia miocárdica, arritmias ventriculares e eventos tromboembólicos podem evoluir de forma e supraventriculares, hipertensão arterial, pericardite desfavorável⁹ (Tabela 1).

Quadro 1. Classificação para cardiomiopatia associada ao uso de quimioterápicos

Cardiotoxicidade	Agente oncológico	Relação com dose cumulativa	Achados na biópsia endomiocárdica	Reversibilidade da injúria
Tipo I	Antraciclinas Alquilantes	Sim	Vacúolos, destruição dos sarcômeros Necrose	Não
Tipo II	Anticorpos monoclonais Inibidores da tirosina quinase	Não	Sem aparente destruição celular	Sim (maioria dos casos)

Tabela 1. Toxicidade cardiovascular dos principais agentes antineoplásicos utilizados

Agentes antineoplásicos	Efeitos cardiovasculares	Principais fisiopatologia	Incidência
Antraciclinas ¹⁰ (doxorrubicina, epirrubicina, Idarrubicina)	Disfunção ventricular esquerda e direita	Peroxidação lipídica, stress oxidativo	7%-26%
Fluorpirimidinas ¹¹ (capecitabina, 5-fluourouracil)	Cardiomiopatia isquêmica e arritmias ventriculares	Disfunção endotelial e vaso espasmo coronariano	1%-19%
Alquilantes ¹² (ciclofosfamida em altas doses, ifosfamida, platinas)	Miocardite hemorrágica, pericardite aguda letal	Lesão cardíaca oxidativa direta	7%-28%
Taxanes ¹³ (paclitaxel, docetaxel)	Bradicardia sinusal, fibrilação atrial, arritmias ventriculares e isquemia miocárdica	Polimerização de tubulinas levando à disfunção de microtúbulos com distúrbios na divisão celular e liberação maciça de histamina	<0,1%-31%
Bloqueador do receptor de HER-2 ¹⁴ (trastuzumabe)	Insuficiência ventricular esquerda	Alteração da integridade mitocondrial levando à disfunção da contratilidade sem alterações profundas na ultraestrutura dos cardiomiócitos	1%-27%
Inibidor da angiogênese ¹⁵ (bevacizumabe)	Hipertensão arterial e fenômenos tromboembólicos	Etiologia adrenérgica ou renovascular. Aumento da disfunção das células endoteliais e redução do óxido nítrico e de prostaglandinas	1,7%-3,0%
Inibidores de tirosina quinase ¹⁶ (sorafenibe, sunitinibe)	Hipertensão arterial, isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca e disfunção miocárdica	A hipertensão arterial se relaciona com a inibição do receptor do fator de crescimento endotelial vascular	8%-28%
Inibidores imune de checkpoint ¹⁷ (nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe)	Pericardite e miocardite	Aumento da resposta do sistema imune	1%-2%
Inibidor de quinase dependente de ciclinas 4 e 6 ¹⁸ (ribociclibe)	Bradicardia e prolongamento do intervalo QTc	*	<2%

Nota: * Ainda sem dados suficientes.

As novas drogas para o tratamento oncológico merecem atenção diferenciada, principalmente pelo padrão distinto de injúria. Os inibidores de *checkpoint* podem causar um espectro de toxicidades autoimunes como a miocardite e a pericardite¹⁷. Já os inibidores de quinases dependentes de ciclinas (CDK) 4 e 6, podem induzir arritmias cardíacas por prolongar o intervalo QTc¹⁸. Nestes dois últimos grupos de drogas, a incidência parece ser baixa, porém estudos encontram-se em andamento para entendimento do mecanismo causal, qual rastreamento e manejo ideal da cardiotoxicidade, seja preventivo e ou terapêutico.

MÉTODOS CLÁSSICOS

A avaliação inicial do risco de desenvolvimento de complicações cardíacas antes de administrar a terapia oncológica é crucial¹⁹.

Na anamnese, procuram-se fatores de risco para o desenvolvimento de disfunções cardíacas como diabetes, doença renal, doença valvar, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e/ou arritmias prévias²⁰.

A classificação do *New York Heart Association* (NYHA) de 1994 serve de parâmetro comparativo durante o tratamento, sendo uma forma indireta de avaliar clinicamente o nível de disfunção cardíaca desenvolvida²¹. É incomum pacientes evoluírem para NYHA III ou IV durante o tratamento oncológico, e a diminuição da função do ventrículo esquerdo pode ser avaliada na fase assintomática por meio do ecocardiograma²².

O eletrocardiograma é útil na avaliação de arritmias e eventos vasculares prévios, porém limitado na avaliação da função cardiovascular. Apesar de mundialmente disponível, é frequentemente subutilizado. É importante para monitorização de alterações prévias, pois o surgimento de novas alterações pode sugerir injúria cardiovascular aguda e/ou subaguda²³. As principais variações incluem alteração da repolarização ventricular, intervalo QT, síndromes coronarianas agudas, arritmias supraventriculares e ventriculares, sendo ainda possível sugerir pericardite e miocardite²⁴.

Atualmente, consideram-se a função sistólica e a FEVE como avaliações cruciais no rastreamento ótimo da cardiotoxicidade⁴. Podem ser medidas tanto pelo ecocardiograma bidimensional quanto pelo MUGA, exames de imagem realizados rotineiramente na prática clínica²⁵.

Os dois métodos têm suas limitações. Enquanto a sensibilidade de detecção das disfunções ventriculares pode estar diminuída no ecocardiograma bidimensional em pacientes com obesidade e doença pulmonar, no MUGA pode haver falha na mensuração da FEVE em pacientes com arritmias²⁶. Adicionalmente, o ecocardiograma

transtorácico apresenta relação custo-benefício favorável e inócua ao paciente, sendo eventualmente utilizado inclusive como método alternativo na confirmação de algumas mensurações em que o MUGA é limitado e requer exposição à radiação²⁷.

MÉTODOS CONTEMPORÂNEOS

TROPONINA ULTRASENSÍVEL

É um biomarcador composto de diversas subunidades cuja elevação é altamente sensível para lesão miocárdica, sem, entretanto, identificar a causa clínica da injúria celular²⁸. Witteles²⁹, para avaliar a validade da troponina I como biomarcador de detecção precoce de toxicidade cardíaca a várias drogas antineoplásicas, concluiu em sua revisão que a troponina I pode servir como um marcador de suscetibilidade à toxicidade cardíaca somente para alguns tipos de pacientes²⁹. Resultados positivos também foram documentados com a troponina T, em que o aumento da concentração sérica logo após a administração de alguns quimioterápicos associou-se ao risco subsequente de anormalidades do ventrículo esquerdo, como, por exemplo, redução na espessura da parede e dilatação. Além disso, os níveis séricos de troponina T aumentam conforme a dose acumulada e a gravidade da injúria.

Apesar de não empregada rotineiramente, a dosagem da troponina plasmática pode ser utilizada como marcador precoce de cardiotoxicidade e espera-se que futuramente possa orientar modificações nos regimes terapêuticos³⁰.

PEPTÍDEO NATRIURÉTICO CEREBRAL

O fator natriurético atrial, o peptídeo natriurético cerebral, e o peptídeo natriurético tipo C constituem a família dos peptídeos natriuréticos, que têm papel importante na homeostase cardiovascular e na modulação do crescimento celular. As concentrações plasmáticas do fator natriurético atrial e do peptídeo natriurético tipo-B aumentam em resposta à distensão do tecido atrial e parecem ser antagonistas dos efeitos da angiotensina II no tônus vascular, frequentemente envolvidos na fisiopatologia das cardiopatias³¹.

Dores et al.³² conduziram um estudo prospectivo para a detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe, utilizando a concentração plasmática do peptídeo natriurético tipo B e da FEVE. Não houve diferença significativa entre a FEVE pré-tratamento e três meses após, bem como na concentração do peptídeo natriurético tipo B; mas, em razão da pequena amostra, novos estudos são necessários para uma conclusão definitiva³².

ECOCARDIOGRAMA COM AVALIAÇÃO DA DEFORMIDADE MIOCÁRDICA (STRAIN)

O rastreamento *speckle tracking*, agora disponível em vários sistemas ecocardiográficos, permite avaliar os diferentes componentes da deformação miocárdica – *strain* longitudinal, radial e circunferencial³³.

O *strain* longitudinal global é sensível para detectar alterações precoces da função ventricular antes de manifestações clínicas e da alteração da FEVE. No entanto, ainda não há uma padronização de seu uso e do ponto de corte a ser utilizado como preditor de cardiotoxicidade³⁴.

RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA CARDÍACA

Método considerado padrão-ouro para a avaliação dos volumes, da massa e da FEVE, sendo o procedimento de escolha para detecção de inflamação, necrose e fibrose miocárdica com alta resolução^{35,36}.

Tem sensibilidade elevada para detectar deterioração precoce da função cardíaca e alterações miocárdicas, mesmo subclínicas. Além de altamente reprodutível, permite a avaliação funcional e perfusional miocárdica, sendo útil inclusive em pacientes com janela ecocardiográfica limitada³⁷.

Entretanto, o custo elevado, a necessidade de exames repetidos e a limitada disponibilidade dificultam o seguimento clínico de rotina. Adicionalmente, não há consenso sobre qual conduta a ser adotada quando se identificam alterações subclínicas diagnosticadas em pacientes oncológicos³⁸.

CENÁRIO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar de consolidada, a prática clínica ainda carece de recomendações de rastreamento da cardiotoxicidade baseadas em evidência. Tanto para os métodos complementares quanto para avaliação clínica, as diretrizes vigentes somente mimetizam os regimes de rastreamento utilizados nos estudos pivotais.

O possível prejuízo, gerado com interrupções temporárias de esquemas terapêuticos oncológicos, potencialmente curativos, baseando-se em um resultado de exame complementar suspeito de injúria cardíaca em pacientes assintomáticos, deve ser levado em consideração, como o observado em pacientes portadoras de câncer de mama em tratamento adjuvante com trastuzumab^{39,40}.

Com o advento dos métodos contemporâneos, ganhou-se em sensibilidade de detecção de alterações cardíacas incipientes, mas ainda não se pode utilizar esses resultados para modificação da conduta oncológica, diferentemente dos métodos radiológicos convencionais⁵. Vale ressaltar que a agregação dessas novas tecnologias contribui de forma crucial para a distinção entre

cardiotoxicidade relacionada aos antineoplásicos ou a outras causas, que eventualmente podem ser curáveis e/ou reversíveis³⁰.

Portanto, o rastreamento da cardiotoxicidade continua baseado na abordagem clássica. Os métodos contemporâneos parecem ter indicação de exceção na prática clínica, requerendo individualização do paciente por uma equipe multidisciplinar⁴¹.

Estudos publicados e outros em andamento são destinados à esfera da prevenção baseada no uso de medicações que, porventura, reduziriam o dano cardíaco (inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores)⁴². Outras linhas de pesquisa exploram o melhor manejo de pacientes com doença miocárdica preexistente⁴³.

Evidências sobre a sensibilidade, especificidade e análise de custo em se adotar os métodos clássicos combinados ou não aos métodos contemporâneos de rastreamento são aguardadas, para assim fornecer dados ligados à prevenção, à monitorização e à tomada de conduta dos pacientes oncológicos que estão prologando a sobrevida, muito em parte em razão das novas drogas e das mudanças nos hábitos de vida.

CONCLUSÃO

Os métodos contemporâneos apresentam maior sensibilidade na detecção de cardiotoxicidade do que os clássicos. O custo elevado, o acesso difícil e o pouco consenso em abordagem das alterações subclínicas são principais fatores que limitam sua agregação na prática clínica. Estudos prospectivos são aguardados para definição do regime de rastreamento levando-se em consideração o acesso, o custo e a aplicabilidade clínica.

CONTRIBUIÇÕES

Os autores participaram de todas as etapas do manuscrito e da aprovação da versão final para publicação.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Nurgali K, Thomas Jagoe R, Abalo R. Editorial: adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? Front

- Pharmacol. 2018;9:245. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00245>
2. Bhatt PK, Okwuosa T. The emergence of a new specialty of oncocardiology. *Postgrad Med J*. 2017;93(1096):59-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134440>
 3. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309-25. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21341>
 4. Pondé NE, Lambertine M, Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity. *ESMO Open*. 2016;1(4):e000073. doi: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000073>
 5. Dang CT, Yu AF, Jones LW, et al. Cardiac surveillance guidelines for trastuzumab-containing therapy in early-stage breast cancer: getting to the heart of the matter. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1030-1033. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.5515>
 6. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl*. 2014;12(1):18-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2014.03.002>
 7. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1218-27. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1055>
 8. Henning RJ, Harbison RD. Cardio-oncology: cardiovascular complications of cancer therapy. *Future Cardiol*. 2017;13(4):379-396. doi: <https://doi.org/10.2217/fca-2016-0081>
 9. Varma A. Cardio-oncology: an integrated discipline or just a portmanteau? *J Lancaster General Health*. 2017;12(4):100-111.
 10. Nebigil CG, Désaubry L. Updates in anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2018;9:1262. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01262>
 11. Kanduri J, More LA, Godishala A, et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):399-405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.07.004>
 12. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*. 1981;141(6):758-763. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1981.00340060066015>
 13. Madeddu C, Deidda M, Piras A, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(Suppl 1):e12-e18. doi: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000376>
 14. Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, et al. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antib Ther*. 2018;1(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.1093/abt/tby003>
 15. Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist*. 2010;15(2):130-141. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0252>
 16. Lynch KE, Lynch JA, Efimova O, et al. Cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibitors among veterans diagnosed with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 Suppl):e18248. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e18248
 17. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):e447-e458. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30457-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30457-1)
 18. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10: 1758835918793326. doi: <https://doi.org/10.1177/1758835918793326>
 19. Finet JE, Tang WHW. Protecting the heart in cancer therapy [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Res*. 2018;7(F1000FacultyRev):1566. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.15190.1>
 20. Schoormans D, Pedersen SS, Dalton S, et al. Cardiovascular co-morbidity in cancer patients: the role of psychological distress. *Cardio-Oncology*. 2016;2:9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40959-016-0019-x>
 21. New York Heart Association, Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown; 1994.
 22. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000665. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000665>
 23. Pezo RC, Yan AT, Earle C, et al. Underuse of ECG monitoring in oncology patients receiving QT-interval prolonging drugs. *Heart*. 2019;105(21):1649-1655. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314674>
 24. Kleiman R, Litwin J, Morganroth J. Benefits of centralized ECG reading in clinical oncology studies. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(1):123-129. doi: <https://doi.org/10.1177/2168479015597729>
 25. Yang SN, Sun SS, Zhang G, et al. Left ventricular ejection fraction estimation using mutual information on technetium-99m multiple-gated SPECT scans. *Biomed Eng Online*. 2015;14:119. doi: <https://doi.org/10.1186/s12938-015-0117-2>
 26. Pellikka PP, She L, Holly TA, et al. Variability in ejection fraction measured by echocardiography, gated single-photon emission computed tomography, and cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *JAMA Netw*

- Open. 2018;1(4):e181456. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1456>
27. Wang CL, Chu PH. Echocardiography for Evaluation of Oncology Therapy-Related Cardiotoxicity. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(5):560-564. doi: <https://doi.org/10.6515/ACS20151024A>
28. Johnston JR, Chase PB, Pinto JR. Troponin through the looking-glass: emerging roles beyond regulation of striated muscle contraction. *Oncotarget.* 2017;9(1):1461-1482. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22879>
29. Witteles RM. Biomarkers as Predictors of Cardiac Toxicity From Targeted Cancer Therapies. *J Card Fail.* 2016;22(6):459-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.03.016>
30. Tan LL, Lyon AR. Role of biomarkers in prediction of cardiotoxicity during cancer treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(7):55. doi: <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0641-z>
31. Buglioni A, Burnett JC Jr. Pathophysiology and the cardiorenal connection in heart failure. Circulating hormones: biomarkers or mediators. *Clin Chim Acta.* 2015;443(30):3-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.027>
32. Dores H, Abecasis J, Correia MJ, et al. Detection of early sub-clinical trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):328-32. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20130050>
33. Portugal G, Branco LM, Galrinho A, et al. Importância da deformação longitudinal na detecção da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia e na identificação de padrões específicos de afetação segmentar. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(1):9-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.06.009>
34. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(4):392-401. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew223>
35. Tamene AM, Masri C, Konety SH. Cardiovascular MR imaging in cardio-oncology. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2015;23(1):105-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2014.09.007>
36. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, et al. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):1080-1091 doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000899>
37. Jordan JH, Todd RM, Vasu S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in the oncology patient. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018;11(8):1150-1172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.004>
38. Meyersohn NNM, Pursnani A, Neilan TG. Detection of cardiac toxicity due to cancer treatment: role of cardiac MRI. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015;17:38. doi: <https://doi.org/10.1007/s11936-015-0396-8>
39. De Paula BHR, Costa MEF, Bines J. Trastuzumab treatment-related cardiotoxicity: a storm in a teacup. *J Cancer Sci Ther.* 2018;10. doi: <https://doi.org/10.4172/1948-5956-C12-156>
40. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, et al. I Diretriz Brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 Supl 1):1-52.
41. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *NPJ Precis Oncol.* 2017;1(1):31. doi: <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0034-x>
42. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-2801. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
43. 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(3):595-603. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05191-2>

Recebido em 11/8/19
Aprovado em 12/11/19