CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS
CURSO DE MEDICINA

USO DE MEDICAMENTOS CARDIOPROTETORES NA REDUÇÃO DE RISCO CARDIOTÓXICO EM MULHERES EM TERAPIA COM ANTRACÍCLICOS E AGENTES ANTI-HER2

FLÁVIA THALIA GUEDES FARIAS

PATOS-PB
2021

FLÁVIA THALIA GUEDES FARIAS

USO DE MEDICAMENTOS CARDIOPROTETORES NA REDUÇÃO DE RISCO CARDIOTÓXICO EM MULHERES EM TERAPIA COM ANTRACÍCLICOS E AGENTES ANTI-HER2

Trabalho apresentado ao Curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, como requisito parcial para a obtenção do título em Médico.

Orientador: Profº Esp. Tiago Bruno Carneiro de Farias.
Co-orientadora: Profª Drª. Milena Nunes Alves de Sousa.

PATOS-PB

2021

FLÁVIA THALIA GUEDES FARIAS

USO DE MEDICAMENTOS CARDIOPROTETORES NA REDUÇÃO DE RISCO CARDIOTÓXICO EM MULHERES EM TERAPIA COM ANTRACÍCLICOS E AGENTES ANTI-HER2

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP), como requisito parcial para a obtenção do título de médico.

Aprovada em: 24 de janeiro de 2021

COMISSÃO EXAMINADORA

Profº Esp. Tiago Bruno Carneiro de Farias.
(Orientador)

Profª MsC. Francisco Orlando de Freitas Rafael
(Examinador 1)

Profª MsC. Ailton Targino
(Examinador 2)

PATOS-PB
2021

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 5
2 METODOLOGIA 7
3 RESULTADOS 9
4 DISCUSSÃO 13
5 CONCLUSÃO 19
REFERÊNCIAS 19

USO DE MEDICAMENTOS CARDIOPROTETORES NA REDUÇÃO DE RISCO CARDIOTÓXICO EM MULHERES EM TERAPIA COM ANTRACÍCLICOS E AGENTES ANTI-HER2

USE OF CARDIOPROTECTIVE DRUGS IN THE REDUCTION OF CARDIOTOXIC RISK IN WOMEN IN THERAPY WITH ANTHRACYLIC AND ANTI-HER2 AGENTS

Flávia Thalia Guedes Farias

Milena Nunes Alves de Sousa

Tiago Bruno Carneiro de Farias

RESUMO

Introdução: As disfunções cardíacas causadas pela cardiotoxicidade da terapia do câncer de mama é a complicação mais significativa para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade nessas pacientes. Sendo essencial a realização de estudos que elucidem o real benefício das medicações cardioprotetores na população adulta sob terapia antineoplásica com antraciclinas e agentes anti-HER2. **Objetivo:** Avaliar a efetividade de medicamentos cardioprotetores na diminuição do risco de cardiotoxidade em pacientes com câncer de mama em uso de antracíclicos e agentes anti-HER. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrievel System Online*, *Medical Publisher* e *ScienceDirect*. Selecionaram-se nove estudos com metodologias caracterizada como ensaios clínicos randomizados e que tenham sido publicados entre 2010 e 2020 nos idiomas inglês, espanhol e português. **Resultados:** Dos trabalhos incluído, cinco estudos abordaram os betabloqueadores (BB) como intervenção e dois utilizaram inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), apenas duas pesquisas compararam diretamente o impacto entre BB e IECA na profiláxia da cardiotoxicidade. **Conclusão:** O uso de terapia profilática para cardiotoxicidade induzida por tratamentos antineoplásicos é de fundamental importância para melhorar o prognóstico e qualidade vida dos pacientes e o Carvedilol foi a intervenção mais estudada e com maior efeito benéfico comprovado.

Palavras-Chave: Neoplasias da Mama; Cardiotoxicidade; Prevenção de Doenças.

ABSTRACT

Introduction: Cardiac dysfunction caused by the cardiotoxicity of breast cancer therapy is the most significant complication for the increase in morbidity and mortality rates in these patients. It is essential to carry out studies that elucidate the real benefit of cardioprotective medications in the adult population undergoing antineoplastic therapy with anthracyclines and anti-HER2 agents. **Objective:** To evaluate the effectiveness of cardioprotective drugs in reducing the risk of cardiotoxicity in breast cancer patients using anthracyclines and anti-HER agents. **Methodology:** This is a systematic literature review carried out in the Medical Literature Analysis and Retrievel System Online, Medical Publisher and ScienceDirect databases. Nine studies were selected with methodologies characterized as randomized clinical trials and that were published between 2010 and 2020 in English, Spanish and Portuguese. **Results:** Of the studies included, five studies addressed beta-blockers (BB) as an

intervention and two used angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, only two studies directly compared the impact between BB and ACE inhibitors in cardiotoxicity prophylaxis. **Conclusion:** The use of prophylactic therapy for cardiotoxicity induced by antineoplastic treatments is of fundamental importance to improve the prognosis and quality of life of patients and Carvedilol was the most studied intervention with the greatest proven beneficial effect.

Keywords: Breast Neoplasms; Cardiotoxicity; Disease Prevention.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo câncer que mais acomete as mulheres no Brasil, com aumento de sua mortalidade nas cinco regiões brasileiras nas últimas décadas (SILVA *et al*., 2011; MIGOWSKI *et al.*, 2018). Segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), o câncer de mama foi a causa de 14.622 óbitos registrados em mulheres, se tornando a principal causa de morte por câncer em mulheres brasileiras (DI SIBIO *et al*., 2016).

De acordo com o *World Cancer Research Fund* (WCRF, 2007), em uma conjuntura mundial, a neoplasia mamária ocupa a segunda posição dentre as mais frequentes. O crescimento da sua incidência pode estar relacionado com a ampliação dos processos industriais, urbanização, mudanças de estilo de vida e aumento da exposição aos fatores de risco (VICTORA *et al.*, 2006; PORTER, 2008).

Apesar do avanço das técnicas de rastreamento e das opções terapêuticas para câncer terem aumentado à sobrevida e melhora da qualidade de vida de pacientes oncológicos, eles ainda são sujeitos vulneráveis a diversos efeitos colaterais induzidos pela quimioterapia (GULATI *et al*., 2016). Sendo as disfunções cardíacas causadas pela cardiotoxicidade da terapia do câncer a complicação mais significativa para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade nesses pacientes (LANCELLOTI *et al.*, 2015; ZAMORANO *et al*., 2016).

A cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico é compreendida como qualquer alteração da homeostase do sistema cardiovascular induzida pela terapia antineoplásica. A principal complicação é a disfunção miocárdica induzida por quimioterápicos, porém, essas drogas podem gerar diversos outros efeitos adversos que podem afetar o estado cardiológico ou exacerbar doenças pré-existentes, dentre eles: síndromes coronarianas agudas, doença arterial periférica e acidente vascular cerebral, alterações metabólicas, tromboembolismo arterial e venoso, hipertensão arterial sistêmica, hipertensão pulmonar, doenças valvares, complicações pericárdica, arritmias, entre outros (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

Os antracíclicos e os agentes do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (anti-HER2) são consideradas os medicamentos com potencial cardiotóxico mais significativo, bem como a radiação torácica (SAWAYA *et al*., 2012; ZAMORANO *et al.*, 2016). A primeira classe causa disfunções irreversíveis e é dose-dependente, já a cardiotoxicidade da segunda classe independe da dose cumulativa e, geralmente, é reversível. (SANTORO *et al*., 2017; BOYD *et al*., 2017). Pacientes com neoplasia de mama são mais suscetíveis a evoluírem com complicações cardíacas, visto que são tradicionalmente tratados com um regime combinado de antraciclinas - como doxorrubicina e epirrubicina - e, atualmente sendo incluso terapêuticas com os anticorpos monoclonais direcionados a HER2 - como trastuzumabe, pertuzumabe e entansina (KROP *et al*., 2015).

Os mecanismos pela qual o grupo das antraciclinas induzem cardiotoxicidade estão relacionados à formação de radicais livres reativos de oxigênio, indução de respostas imunes no coração, apoptose, lesão ao DNA, alterações no transporte de cálcio, na liberação de histamina e na ativação do sistema de coagulação, que pode evoluir para trombose arterial (SINGAL *et al.,* 2000). A potencialidade de eventos cardíacos adversos também está associada à presença de fatores de risco para doença cardiovascular, associação com outros fármacos (por exemplo, ciclofosfamida e paclitaxel), irradiação mediastinal, extremos de idade, regime de infusão e dose cumulativa de de antraciclinas (HERMANN *et al.,* 2014).

O principal fármaco representante do grupo das antraciclinas é a doxorrubicina, que possui o estresse oxidativo como mecanismo de indução a cardiotoxicidade. Esse estresse é causado pela produção de espécies de oxigênio de radicais livres devido à interação da doxorrubicina e nicotinamida adenina di-nucleotídeo desidrogenase (NADH-D). (O'SHAUGHNESSY; TWELVES; AAPRO, 2002).

Os agentes anti-HER possuem como principal manifestação de cardiotoxicidade é disfunção ventricular, que pode ocorrer, principalmente, pela queda assintomática da fração de ejeção ou sintomaticamente, como apresentação clínica de insuficiência cardíaca congestiva (ONITILO; ENGEL; STANKIWSKI, 2014). O trastuzumabe é, atualmente, o tratamento de primeira linha para pacientes com tumores metastáticos HER2+, que possui como principal ferramenta tóxica o estresse oxidativo induzido por radicais à base de ferro livre (ROCHETTE *et al.*, 2015).

O avanço das técnicas terapêuticas para pacientes oncológicos está, frequentemente, associado a doenças cardiovasculares. Estima-se que 34% dos todos os casos de doenças cardíacas disfunção ou mesmo insuficiência cardíaca evidente nesses pacientes estão associados às antraciclinas e os agentes anti-HER2 (JAWA *et al.*, 2016). Além disso, há os

fatores de risco relacionados com idade avançada, terapias e comorbidades cardiovasculares prévias, fração de ejeção ventricular esquerda reduzida pré-existente (FEVE) e curtos intervalos de tempo entre os tratamentos com antraciclina e anti-HER2p (JAWA *et al.*, 2016; MEHTA *et al.*, 2018).

Ensaios clínicos recentes apontam que o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e β-bloqueadores são as intervenções mais eficazes na prevenção e tratamento de danos cardiovasculares induzidos pelo uso de agentes quimioterápicos (VAN DALEN *et al.*, 2011; BROWN *et al.*, 2020; GHASEMI; VASEGHI; MANSOURIAN, 2021).

Porém, se faz necessário à realização de estudos para elucidação sobre o real benefício dessas medicações como cardioprotetores na população adulta sob terapia antineoplásica com antraciclinas e agentes anti-HER2, assim como esclarecimento sobre sua eficácia, impacto de cada tratamento e seu sinergismo com outros fatores. Ressalta-se, também, que não há consenso se o uso dessas drogas reduz a eficácia antitumoral do tratamento oncológico ou se podem aumentar a incidência de neoplasias secundárias.

Portanto, o presente trabalho objetiva analisar a efetividade de intervenções farmacológicas para prevenção e manejo da cardiotoxicidade clínica em pacientes com câncer de mama em uso de antracíclicos e agentes anti-HER.

2 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura com questão de pesquisa formulada de acordo com o acrônimo PICO (quadro 1).

Quadro 1: Pergunta estruturada para a análise das evidências (PICO).

População	Mulheres em tratamento oncológico mamário com antracíclicos e agentes anti-HER.
Intervenção	Betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina.
Comparação	Sem tratamento adicional.
Desfecho	Prevenção ou redução de complicações cardiovasculares, dentre: cardiomiopatia, arritmia, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e morbidade ou mortalidade relacionada à cardiotoxicidade.

A partir da ferramenta, definiu-se como problema de pesquisa: “mulheres em tratamento oncológico mamário com antracíclicos e agentes anti-HER sob intervenção farmacológica com beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina apresentam complicações cardiovasculares reduzidas ou prevenidas?”. Como descritores para a pesquisa foram utilizados os *Medical Subject Headings* (MeSH): "*Breast Neoplasm”, “Cardiotoxicity”, “Adrenergic beta-Antagonists”, "Angiotensin-Converting Enzyme*

Inhibitors", "Anthracyclines" e *"Receptor, ErbB-2*", que serão cruzados com o auxílio dos operadores booleanos "*AND*" e "*OR*".

A combinação se deu da seguinte forma: <<*Breast neoplasm AND cardiotoxicity AND (Anthracyclines OR Receptor ErbB-2) AND (Adrenergic beta-Antagonists OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors)*>>. Especificamente para a busca através da ferramenta *PubMed Clinical Queries* na base de dados *Medical Publisher* se adicionou *AND (Therapy/Broad[filter).*

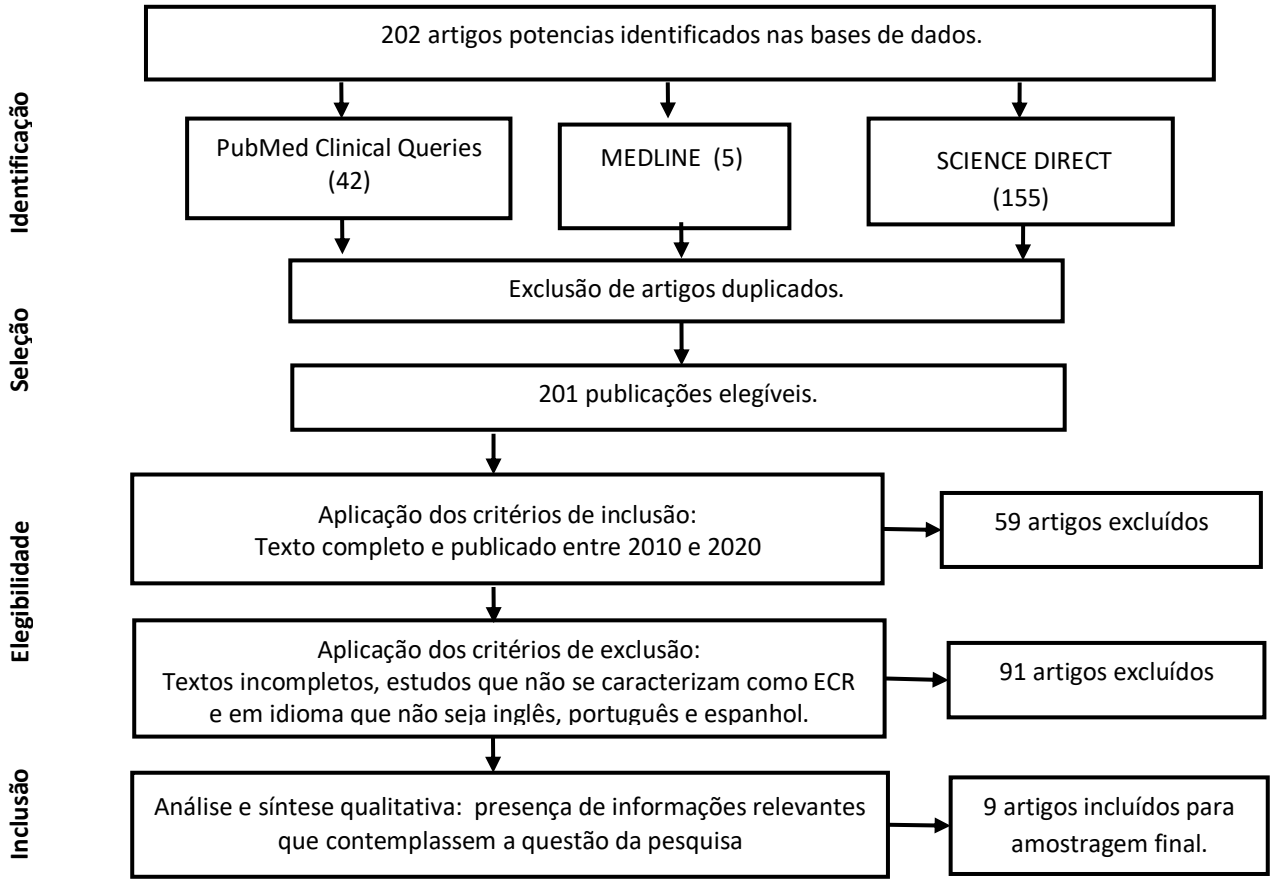
Em seguida foi feita a busca por trabalhos caracterizados como ensaios clínicos randomizados que comparassem o manejo de pacientes oncológicos em uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina com pacientes sem tratamento adicional na prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas e agentes anti-HER.

O enfoque foi para trabalhos publicados nos últimos dez anos (2010 a 2020), nas bases de dados (BD) *Medical Literature Analysis and Retrievel System Online* (MEDLINE), *Medical Publisher* (PubMed) e *ScienceDirect*. Foram incluídos materiais nos idiomas inglês, português e espanhol e excluídos trabalhos incompletos ou que não fossem pertinentes ao objetivo proposto.

A seleção dos artigos realizou-se em pares para evitar incoerências na triagem dos estudos e padronizado seguindo três etapas: (1) Identificação dos títulos e leitura dos abstracts; (2) Exclusão dos estudos que não corresponderem ao objetivo delimitado; (3) Leitura na íntegra e aos pares dos artigos elegíveis. Em seguida, os trabalhos foram organizados em quadros de acordo com as variáveis: autores, ano de publicação, país de origem, amostra populacional (N), terapia oncológica (antracíclicos/agentes anti-HER), protocolo de intervenção administrado e resultados.

O uso dos MeSH e a aplicação dos critérios de inclusão possibilitaram encontrar 202 artigos potencias para análise de títulos e abstracts, sendo 42 no PubMed, 5 na MEDLINE/BVS e 155 no *ScienceDirect*. Após avaliação dos abstracts e aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados 9 artigos para composição do presente trabalho. Esses dados foram representados na figura 1.

Figura 1. Fluxograma das etapas seguidas para seleção dos artigos que compõem esse estudo.



Fonte: Pesquisa em base de dados (2021).

A qualidade das evidências e a força de recomendação foi avaliada conforme o *Grading Quality of Evidence and Strengh of Recommendation* (GRADE), por meio da verificação das informações e identificação dos critérios que reduzem o nível de evidência - limitações metodológicas; viés de publicação; inconsistência; imprecisão; evidência indireta- e dos critérios que elevam o nível de evidência - gradiente dose-resposta; grande magnitude de efeito; fatores de confusão residuais (BRASIL, 2014). Após a determinação do nível de evidencia de cada artigo e sua classificação (alto, moderado, baixo e muito baixo), será realizada a síntese dos resultados.

3 RESULTADOS

O Quadro 2 apresenta a distribuição dos ensaios clínicos em relação ao ano de publicação, desenho de estudo, país e base de dados encontrada. É possível observar que a distribuição dos estudos é diversificada, sendo 4 publicados na Europa, seguidos pela

América do Norte com 2, a Ásia apresentou 2 estudos e, por último, a América do Sul com 1. Além disso, observa-se que 8 dos estudos foram encontrados no PUBMED e 1 na MEDLINE.

Quadro 2. Especificação quanto aos autores, ano, título, tipo de estudo, país e base de dados.

Autores/ano	Título	Tipo de Estudo	País	BD
Pituskin *et al.* (2017)	Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity.	Ensaio Randomizado	Estados Unidos	MEDLINE
Słowik *et al.* (2020)	Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: results of a prospective randomized study.	Estudo prospectivo randomizado	Polônia	PUBMED
Guglin *et al.* (2019)	Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer	Estudo duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	Estados Unidos	PUBMED
Cardinale *et al.* (2018)	Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial.	Ensaio clínico controlado e aberto	Itália	PUBMED
Avila *et al.* (2018)	Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial.	Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Brasil	PUBMED
Nabati *et al.* (2017)	Cardioprotective Effects of Carvedilol in Inhibiting Doxorubicin-induced Cardiotoxicity	Estudo randomizado, simples-cego, controlado por placebo	Irã	PUBMED
Gulati *et al.* (2017)	Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study.	Estudo controlado por placebo, duplo-cego, randomizado	Noruega	PUBMED
Beheshti *et al.* (2016)	Carvedilol Administration Can Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Double-Blind Randomized Trial.	Estudo duplo-cego randomizado	Irã	PUBMED
Elitok *et al.* (2013)	Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up	Estudo prospectivo randomizado controlado	Turquia	PUBMED

Fonte: Pesquisa em base de dados (2021).

O Quadro 3 apresenta os achados dos estudos categorizados de acordo com a intervenção, terapia adjuvante, amostra e período de tratamento. Pode-se observar que a maioria dos estudos (N=8) incluíram pacientes em terapia antitumoral principal a base de antraciclinas, com frequência associação com outras drogas não-antraciclinas, como os

taxanos, oxazafosforinas e antimetabólito (fluorouracil). Apenas Pistuskin *et al* (2017) estudou pacientes em terapia adjuvante com trastuzumabe. Outra característica encontrada nas publicações incluídas na amostragem final é a predominância da utilização de betabloqueadores (BB) como intervenção (N=5) e, dentro da classe a preferência pelo carvedilol (N=3). Das demais pesquisas, duas avaliaram o impacto do uso exclusivo de um IECA na profilaxia de eventos cardiovasculares e apenas dois estudos compararam diretamente a administração um BB com um fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA).

Além disso, ressalta-se que os estudos, predominantemente, tiveram curta duração. Sendo trabalhos realizados entre 6 (N=1) a 48 meses (N=1), com três trabalhos com 2 anos e dois estudos com menos de 1 ano de prosseguimento. Ademais, é importante salientar que, majoritariamente, as amostras de pacientes incluídas para avaliação eram compostas por uma quantidade inferior à 100 pessoas (N=5), tendo apenas 1 estudo conseguido abranger um número relevante de mais de 400 pessoas.

Quadro 3: Detalhamento dos estudos quanto a intervenção utilizada, tratamento adjuvante e duração.

Autores/ Ano	Intervenção	Terapia Adjuvante	Amostra Incluída	Período
Pituskin *et al.* (2017)	Perindopril; Besiprolol; Placebo.	Trastuzumabe (anti-HER)	N=99. Pacientes >18 anos com recém-diagnosticado HER2-Superexpressão de EBC (estágio I a IIIA).	32 meses
Słowik *et al.* (2020)	Ramipril; Placebo.	Antraciclina + ciclofosfamida ou fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida ou epirrubicina + ciclofosfamida regime mediano	N=96. Pacientes com diagnóstico de câncer de mama que receberam 4–6 ciclos de quimioterapia, taxóides, trastuzumab, terapia hormonal e radioterapia, conforme apropriado.	48 meses
Guglin *et al.* (2019)	Lisinopril; Carvedilol; Placebo.	Antraciclina e não-antraciclina.	N=468. Pacientes adultos com diagnóstico de câncer de mama em estágio inicial com FEVE normal e sem principais comorbidades cardiovasculares.	24 meses
Cardinale *et al.* (2018)	Enalapril; Placebo.	Antraciclinas: Epirrubicina e Doxorrubicina.	N=273. Pacientes com 18 anos, com primeiro diagnóstico de câncer e indicação para terapia de primeira linha com antraciclinas.	24 meses
Avila *et al.* (2018)	Carvedilol; Placebo.	Antraciclinas; Ciclofosfamida; Taxano	N=200. Pacientes com tumor de mama HER2 negativo e FEVE normal encaminhadas para Antraciclinas. >18 anos.	24 meses
Nabati *et al.* (2017)	Metoprolol + placebo; Candesartan + Placebo; Placebo + Placebo Metoprolol +	Epirrubicina (antraciclina) em combinação com 5 - fluorouracil e ciclofosfamida.	N=121. Mulheres com câncer de mama precoce.	36 meses

	Candersartan			
Gulati *et al.* (2017)	Carvedilol; Placebo.	Antraciclinas.	N=91. Mulheres idades entre 21-69 anos com câncer de mama diagnosticado recentemente com ritmo sinusal, FEVE preservada e função hepática, renal e hematológica normal.	6 meses
Beheshti *et al.* (2016)	Carvedilol x Placebo	Doxorrubicina (antraciclina); Ciclofosfamida; Paclitaxel.	N=70. Câncer de mama não metastático confirmado patologicamente mulheres não menopáusicas, sem condições cardíacas anteriores ou diabetes, sem quimio / radioterapia anterior, tomando sem drogas relacionadas ao coração e sem outros tipos de câncer.	>12 meses
Elitok *et al.* (2013)	Carvedilol; Placebo.	Antraciclinas.	N=80. Pacientes do sexo feminino com câncer de mama.	>12 meses

Fonte: Pesquisa em base de dados (2021).

No Quadro 4 encontra-se os principais resultados dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. De maneira geral, verificou-se que os betabloqueadores e os inibidores da enzima conversora da angiotensina possuem influência benéfica na preservação de eventos adversos cardíacos. Tendo maior impacto na prevenção de disfunções cardíacas, principalmente, em pacientes com terapias antineoplásicas em baixas doseagens. Sendo utilizados como tratamento inicial na insuficiência cardíaca e, portanto, possível opção na terapia de prevenção da cardiotoxicidade relacionadas aos quimioterápicos.

Quadro 4: Detalhamento dos estudos quanto aos principais resultados.

Autores/ano	Principais Resultados
Pituskin *et al.* (2017)	IECA e BB atenuaram os declínios mediados por trastuzumabe na FEVE, mas não impediram a remodelação do VE; Estas farmacoterapias cardíacas foram bem tolerados e associados a menos episódios de CTRCD e menos interrupções na terapia adjuvante com trastuzumabe.
Słowik *et al.* (2020)	Tratamento de 1 ano com ramipril exerce um efeito potencialmente protetor sobre a cardiotoxicidade avaliada com NT - proBNP.
Guglin *et al.* (2019)	Em pacientes com câncer de mama HER2-positivo tratadas tanto lisinopril quanto carvedilol evitaram a cardiotoxicidade em pacientes recebendo antraciclinas.
Cardinale *et al.* (2018)	Baixas doses cumulativas de antraciclinas em pacientes adultos com baixo risco cardiovascular podem aumentar as troponinas, sem diferenças entre as duas estratégias de administração de enalapril.
Avila *et al.* (2018)	O carvedilol não teve impacto na incidência de início precoce da redução da FEVE. No entanto, o uso de carvedilol resultou em redução significativa dos níveis de troponina e disfunção diastólica.
Nabati *et al.* (2017)	O betabloqueador pode atenuar a lesão miocárdica precoce, mas ainda não está claro se essa atenuação se traduz em risco reduzido de desenvolvimento de disfunção ventricular em longo prazo.
Gulati *et al.* (2017)	O uso profilático de carvedilol pode inibir o desenvolvimento da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, mesmo em doses baixas.
Beheshti *et al.* (2016)	Carvedilol pode prevenir a cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina.
Elitok *et al.* (2013)	O efeito preventivo do carvedilol na função sistólica do VE longitudinal durante a terapia ANT pode ser documentado por imagem de taxa de deformação, enquanto que os parâmetros obtidos na análise ecocardiográfica do modo M padrão permanecem normais.

Fonte: Pesquisa em base de dados (2021).

Após a análise dos estudos, a qualidade das evidências foi classificada seguindo os critérios de *Grading Quality of Evidence and Strengh of Recommendation* (GRADE) e apresentadas no Quadro 5. Os fatores de diminuição do nível de evidência abrangem as limitações metodológicas, presença de inconsistências nos resultados, imprecisão das informações e ser oriundo de uma evidência indireta. Dentre os estudos, 8 obtiveram qualidade alta e 1 moderada.

Quadro 5: Classificação da qualidade dos estudos segundo os critérios GRADE: Fatores responsáveis pela diminuição do nível de evidência.

Autores/ano	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade
Pituskin *et al.* (2017)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alta
Słowik *et al.* (2020)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alta
Guglin *et al.* (2019)	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Moderada
Cardinale *et al.* (2018)	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alta
Avila *et al.* (2018)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alta
Nabati *et al.* (2017)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alta
Gulati *et al.* (2017)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alta
Beheshti *et al.* (2016)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alta
Elitok *et al.* (2013)	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Alta

Fonte: Pesquisa em base de dados (2021).

4 DISCUSSÃO

Até o momento, os estudos que abordam a temática do manejo da cardiotoxicidade em pacientes submetidas a terapias antitumorais são controversos e não apresentam dados que comprovem eficácia de tratamentos que possam ser aplicadas em estratégias universais (SANTOS; CHACÓN, 2005; DE OLIVEIRA SÁ *et al.*, 2009; HAMO *et al.*, 2016; NICOLAZZI *et al.*, 2018).

Dentre as opções terapêuticas, estão os medicamentos para a Insuficiência Cardíaca (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e espironolactona), que podem fornecer boa recuperação funcional desde que a detecção seja precoce (CARDINALE *et al.*, 2010). Contudo, o prognóstico torna-se pessimista e o manejo complicado quando os pacientes são diagnosticados após o início da disfunção cardíaca e manifestação da insuficiência cardíaca.

Estudos recentes indicam que a ativação do sistema renina-angiotensina cardíaca pode desempenhar um papel benéfico na cardiomiopatia, apontando para a possibilidade de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAS) neutralizarem a progressão de disfunções cardíacas, incluindo as cardiomiopatias induzidas por antraciclinas (COLOMBO, *et al.*, 2014; JAMBABAI, *et al*., 2016; TASKIN, *et al*., 2016).

As pesquisas realizadas por Słowik *et al*. (2020) e Cardinale *et al.* (2018) corroboram com tal afirmação, ao apresentarem desfechos positivos para o efeito cardioprotetor do ramipril e do enalapril, os IECA utilizados, respectivamente, como suas intervenções de escolha. Contudo, ressalta-se que não há impacto positivo evidente em grupos de pacientes relativamente jovens e sem comorbidades graves, ou seja, em mulheres com baixo risco cardiovascular (SlOWIK *et al*., 2020).

Cardinale *et al.* (2018) provaram que os IECA têm um efeito protetor em um grupo de alto risco definido como níveis elevados de troponina após altas doses de quimioterapia em monoterapia. Em seu estudo, o aumento desses biormarcadores foi o mesmo independentemente da administração do enalapril, indicando que pacientes menos propensos não precisam de nenhuma terapia cardioprotetora com IECA, mas que pode ser uma estratégia mais conveniente após a avaliação das troponinas.

Recentes ensaios clínicos apresentam evidências controversas sobre o uso de betabloqueadores para prevenção primária de cardiotoxicidade induzidas por antraciclinas. (VEJPONGSA; YEH, 2014; HENRIKSEN, 2017; MCGOWAN *et al.*, 2017). Contudo, estudos realizados por Elitok *et al.* (2013), Beheshti *et al.* (2016), Gulati *et al*. (2017) e Avila *et al*. (2018) indicam um potencial benéfico para a administração dessa classe medicamentosa na profilaxia de eventos cardiotóxicos.

O carvedilol resultou na redução significativa dos níveis de troponina e disfunção diastólica (ELITOK *et al.*, 2013; BEHESTI *et al*., 2016; AVILA *et al.*, 2018). Assim como o metropolol, que apesar de indicar potencial de redução de lesão miocárdica e redução do risco de desenvolvimento de disfunção ventriculares, não ficou evidente se os benefícios são a longo prazo (GULATI *et al*., 2017).

Os atuais estudos sobre o manejo de pacientes de baixo risco em uso de antracíclicos sugerem monitoramento com biomarcadores ao final de cada ciclo e avaliação ecocardiográfica e da fração de ejeção durante o tratamento. Para os indivíduos que possuem alguma doença cardiovascular pré-existente e, portanto, de alto risco, recomenda-se biomarcadores e avaliação ecocardigráfica após cada ciclo. Em caso de identificação de disfunção ventricular sistólica significativa ou surgimento de doença valvar, devem-se iniciar

medidas cardioprotetoras (PRICE *et al*., 2006; TAN *et al*., 2011; GIGHO; LI; HIRSCH, 2016; PINTO *et al*., 2017).

A utilização das troponinas cardíacas como indicadores de cardiotoxicidade precoce induzida por antraciclina e sua capacidade de prever disfunção ventricular esquerda tem sido amplamente estudada, indicando que pacientes com níveis normais de troponina além de não desenvolverem disfunção cardíaca, possuem incidência reduzida de eventos cardíacos adversos no primeiro ano após a terapia antiturmoral. Ao passo que pacientes com troponinas aumentadas, especialmente os que apresentaram elevação persistente, possuem alto risco de desenvolver disfunções e eventos cardíacos adversos maiores (PRICE *et al.*, 2006; RAHMAM; YUSUF; EWER, 2007; LAUFER-PERL *et al.*, 2020; RUGER *et al*., 2020).

Nesse contexto, a identificação precoce é fundamental para a avaliação e monitoramento, sendo a análise de biomarcadores específicos, como as troponinas cardíacas, um ótimo instrumento capaz de identificar pacientes com alto risco para cardiotoxicidade, permitindo a elaboração de estratégias farmacológicas. Ademais, salienta-se que a insuficiência cardíaca possui a remodelação cardíaca como uma das principais características, já sendo relatado em estudos anteriores o seu aumento entre pacientes com HER2-EBC positivo que receberam Trastuzumabe. Por isso a maioria dos estudos usou esse evento como parâmetro para avaliação, assim como dados relacionados às alterações na fração de ejeção (PRICE *et al.*, 2006; RAHMAM; YUSUF; EWER, 2007; LAUFER-PERL *et al.*, 2020; RUGER *et al*., 2020).

Em um estudo duplo-cego realizado nos Estados Unidos utilizando Peridropil 2mg (IECA) e Bisoprolol 2,5mg (Betabloqueador), observou-se que houve atenuação de efeitos adversos relacionada a terapia com Trastuzumabe, como diminuição da Fração de Ejeção (FEVE), mas não se identificou interferência na remodelação do Ventrículo Esquerdo. Também se constatou que a mudança absoluta média na FEVE foi menor no grupo tratado com Bisoprolol, quando comparado com placebo e com o grupo tratado com Perindopril (PITUSKIN *et al.*, 2017).

De acordo com tais pesquisadores, foram utilizadas repetição da ecocardiografia e a medição de troponina I e fragmento N - terminal dos níveis de peptídeo natriurético cerebral pro-hormônio (NT -proBNP) durante o acompanhamento de cerca de um ano para identificação de cardiotoxidade. Na qual ela seria definida caso fosse identificado uma diminuição no ventrículo esquerdo fração de ejeção, níveis elevados de biomarcadores e/ou ocorrência de insuficiência cardíaca ou morte cardíaca. Associado a avaliação da remodelação cardíaca através da mudança no volume diastólico final do ventrículo esquerdo apresentado

em ressonância magnética do início até a conclusão da terapia antitumoral. Além disso, foram tituladas a pressão arterial, frequência cardíaca, potássio e creatinina séricos durante cada consulta para aumento da dose do estudo.

Na Polônia, um estudo randomizado e duplo-cego utilizando apenas o Ramipril versus placebo apresentou redução da FEVE semelhante nos dois grupos de pacientes. Porém, não houve mudanças na porcentagem de pacientes com níveis variados de NT -proBNP ao longo do tempo no grupo em uso de Ramipril. No entanto, constatou-se um aumento de 6,9% para 29,4% no grupo-controle de pacientes com os níveis de NT -proBNP de 125 pg ml ou superiores. Esse estudo incluiu mulheres em terapia antitumoral com a Doxorrubicina (antríciclico) associado a taxóides, trastuzumabe, terapia hormonal e radioterapia, utilizando como intervenção Ramipril em doses escalonadas de 2,5mg até 10mg. A cardiotoxicidade foi definida como uma diminuição na fração de ejeção abaixo de 50% ou mais do que 10% da linha de base, sendo avaliado a pressão arterial média, níveis de potássio sérico, eletrocardiomigrafia, ecocardiografia e exames laboratoriais para medição de NT -proBNP sérico e níveis de troponina I (STOWIK et *al.*, 2020).

Em outro ensaio clínico realizado nos Estados Unidos, incluíram-se pacientes em terapia quimioterápica com trastuzumabe, porém dividiu-se em dois grupos: 1) pacientes em uso de Trastuzumabe associada a antraciclinas e 2) pacientes em uso de Trastuzumabe sem associação com antraciclinas. As intervenções de escolha foram o Lisonipril 10mg versus Carvedilol 10mg. Constatou-se que ambos apresentaram relativa cardioproteção quando comparado ao grupo-controle com placebo. Porém nem o Lisinopril nem o Carvedilol demonstraram uma diferença na diminuição da FEVE em pacientes câncer de mama HER2+ recebendo Trastuzumabe. Enquanto que no grupo recebendo antraciclinas, ambas as intervenções se mostraram eficazes na redução da incidência de cardiotoxicidade. Além de que estar em uma terapia profilática ativa (Lisinopril ou Carvedilol) apresentou influenciar em um menor número de interrupções da quimioterapia do que em pacientes em uso de placebo. Nesse estudo foram definidos como critérios de cardiotoxicidade 1) uma diminuição na FEVE de 10% em pacientes cujo valor seja > 50%; ou 2) uma redução na fração de ejeção de pelo menos 5% da linha de base em pacientes com valor <50% (GUGLIN *et al.*, 2019).

Cardinale *et al.* (2018) investigaram a influência do Enalapril em doses inicias de 2,5mg até dose-alvo de 10mg em pacientes em tratamento quimioterápico com antraciclinas em dois momentos diferentes: 1) uso do IECA antes do início da terapia antitumoral e 2) uso do IECA em pacientes com aumento da troponina durante e após terapia quimioterápica. O estudo constatou que a elevação da troponina durante o tratamento com antraciclina foi

semelhante nos dois grupos e independente do tratamento com enalapril. Contudo, as baixas doses de antraciclinas administradas nos pacientes podem ter contribuído para baixa incidência de disfunções ventriculares quando comparado aos estudos anteriores. Desse modo, conclui-se ser desnecessária a terapia cardioprotetora para indivíduos sem sinais de risco e, portanto, menos propensos a cardiotoxicidade. Ainda que necessário o monitoramento da troponina e da segurança, para evitar efeitos colaterais.

Em um estudo randomizado e duplo-cego realizado no Brasil utilizando o Carvedilol como intervenção, a incidência de cardiotoxicidade de início precoce foi menor com as doses contemporâneas de antraciclinas do que o esperado com as doses moderadas a altas. Nesta circunstância, o uso de Carvedilol não apresentou mudanças significativas (AVILA *et al.*, 2018). Nesta pesquisa utilizou medições de biomarcadores em uma mediana de 19 dias após cada ciclo de terapia antitumoral, ecocardiografia, titulação de troponina I (TnI) e tipo B, avaliações de acompanhamento do peptídeo natriurético (BNP). Após análise, constatou-se que a troponina I foi reduzida pelo uso do betabloqueador, sugerindo um efeito protetor na lesão miocárdica.

Pesquisa norueguesa com 121 pacientes em terapia com antraciclinas, observou menor aumento nas concentrações de Troponina I (cTnI) e Troponina T (cTnT) em pacientes em uso de Metoprolol em comparação ao grupo de pacientes que não fizeram uso desse medicamento. Porém, no grupo em uso de metropolol, o aumento da troponina foi maior nos indivíduos em terapia quimioterápica com antraciclina cumulativa de dose de 400 mg/m^2 do que <400 mg/m^2 (GULATI *et al.*, 2017). Nesta pesquisa também foram utilizadas como intervenções alternativas versus o placebo o Candesartan (antagonista do receptor de angiotensina) e o Metropolol associado à Candersartan.

Conforme os autores citados, não se observaram alterações entre aqueles pacientes em uso de Candesartan, assim como não houve interação entre o Metoprolol e o Candesartan. Além disso, foi revelado níveis semelhantes de troponina entre os pacientes do grupo em terapia para Metropolol e para Metropolol-Candersartan combinado, com níveis elevados de BNP no grupo de Metropolol. Por fim, o estudo concluiu que não há associação entre a mudança de biomarcadores e alterações ventriculares durante o tratamento na análise de regressão linear multivariável ajustada para idade, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica, dose de Epirrubicina, Candesartan e Metropolol.

Em estudo duplo-cego realizado no Irã por Nabati *et al.* (2017), foi mostrado que o uso profilático de Carvedilol teve efeito inibidor no desenvolvimento de cardiotoxicidade induzida por terapia antineoplásica com antraciclina. Em outro ensaio clínico realizado no

mesmo país, mas conduzido por Behesti *et al.* (2016), constatou-se o efeito cardioprotetor na administração de Carvedilol simultâneo a terapia com a Doxorrubicina (classe das antraciclinas).

Behesti *et al.* (2016), a partir da análise dos dados, indicaram que as frações de ejeção do grupo controle e do grupo de intervenção não possuíam diferenças significativas, assim como não houve redução ou melhora após o ensaio para qualquer um dos grupos. Desse modo, os pesquisadores afirmaram que a fração de ejeção não se mostrou como um parâmetro sensível o suficiente para avaliação da cardiotoxicidade induzida pela antraciclinas, além de que o uso de Carvedilol não resultou em nenhuma alteração na fração de ejeção após a quimioterapia. Ademais, o estudo apontou que as alterações da contratilidade em pacientes neoplásicos podem ser silenciosas, tendo em vista que disfunções nas frações de ejeção pode permanecer inalteradas durante a terapia, enquanto que a tensão e os parâmetros da taxa de deformação, que são parâmetros mais sensíveis, se alteram e revelam estágios de disfunção miocárdica de forma mais eficaz.

Elitok *et al.* (2013), em estudo randomizado duplo-cego, investigou a administração de Carvedilol em dose oral de 12,5mg durante 6 meses em pacientes em terapia quimioterápica. Através da avaliação do esforço cardíaco, a pesquisa mostrou diminuição em indivíduos do grupo-controle em terapia antitumoral com antraciclinas. Contudo, não houve diferenças entre os grupos em relação aos parâmetros de função diastólica, nem nos resultados dos exames ecocardiográfico que permitem identificação precoce de cardiomiopatias por meio da avaliação de estrutura cardíaca e de função miocárdica. O estudo contatou que a coadministração de Carvedilol durante terapia com antraciclinas é capaz de prevenir várias anormalidades sutis na função miocárdica, que foram identificadas pela imaginologia do esforço cardíaco ainda no período assintomático e fração de ejeção normal. No entanto, os resultados do ensaio indicam efeitos protetores no curto prazo, tendo em vista o período de duração da pesquisa.

Dentre as limitações para a definição de um único protocolo profilático para eventos cardíacos, destaca-se a heterogeneidade das populações participantes dos estudos. Apesar de todas as pacientes enquadrarem-se como mulheres diagnosticadas com neoplasia mamária, os estudos apresentaram disparidade em relação às características específicas na amostra incluída e, consequentemente, no potencial de risco cardiotóxico que cada grupo poderia vir a desenvolver. Dentre essas diferenças, lista-se a idade das pacientes, que impacta na diferença potencial de risco entre a pré e pós-menopausa, presença de comorbidades e tratamento em

curso, presença de fatores de risco cardiovascular modificáveis e não- modificáveis, esquema e dose dos quimioterápicos.

Além disso, o estabelecimento de critérios únicos de análise e monitoramento periódico da cardiotoxicidade e impactos das terapias profiláticas podem ter sido prejudicados pelo uso de diversos marcadores para a identificação da cardiotoxicidade, como exames de imagem, como ressonância magnética e tomografia computadorizada, ecocardiogramas, eletrocardiograma e titulação de diferentes biomarcadores. Também se apontam para as disparidades entre a frequência de acompanhamento das pacientes antes, ao longo e após as intervenções/estudos.

5 CONCLUSÃO

Com base nas informações reunidas, pode-se afirmar que o uso de terapia profilática para cardiotoxicidade induzida por tratamentos antineoplásicos é de fundamental importância para melhorar o prognóstico e qualidade vida dos pacientes. Entre os estudos incluídos, a classe medicamentosa das antraciclinas destacou-se e o betabloqueador carvedilol foi a intervenção mais utilizada para estudo e com mais benefícios comprovados.

Destarte, mostra-se necessário a realização maior número de pesquisas que avaliem o diretamente a administração de betabloqueadores versus inibidores da enzima conversora de angiotensina em pacientes sob as diferentes terapias antineoplásicas, o impacto da profilaxia na associação de medicamentos antitumorais e os seus efeitos adversos, com períodos de pesquisa e acompanhamento mais extensos.

REFERÊNCIAS

AVILA, M. S. *et al*. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 20, p. 2281-2290, 2018.

BEHESTI, A. T. *et al*. Carvedilol administration can prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity: a double-blind randomized trial. **Cardiology**, v. 134, n. 1,p. 47-53, 2016.

BOYD, A. *et al*. *A*nthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. **PloS one**, v. 12, n. 4, p. e0175544, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE** – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de

decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf. Acesso em: 18 set. 2021.

BROWN, S. A. *et al.* The Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and β-Blockers in Primary Prevention of Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients. **J Am Heart Assoc.** v. 9, n. 2, e015327, 2020.

CARDINALE, D. *et al*. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. **European journal of cancer**, v. 94, p. 126-137, 2018.

CARDINALE, D. *et al*. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 55, n. 3, p. 213–220, 2010.

COLOMBO A., *et al*. Cardiac complications of chemotherapy: role of biomarkers. Curr Treat Options **Cardiovasc Med**, v. 16, n. 313, 2014.

DE OLIVEIRA SÁ, M. *et al*. Cardiotoxicidade e quimioterapia. **Rev Bras Clin Med**, v. 7, p. 326-330, 2009.

DI SIBIO, A. *et al*. Female breast cancer in Central and South America. **Cancer Epidemiol,** v. 44, n. Suppl 1:S, p. 110-20, 2016.

ELITOK, A. *et al*. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with six-month follow-up. **Cardiology journal**, v. 21, n. 5, p. 509-515, 2014.

GHASEMI, K.; VASEGHI, G.; MANSOURIAN, M. Pharmacological interventions for preventing anthracycline-induced clinical and subclinical cardiotoxicity: A network meta-analysis of metastatic breast cancer. **J Oncol Pharm Pract,** v.27, n. 2, p. 414-427, 2021.

GHIGO A., LI M., HIRSCH E. New signal transduction paradigms in anthracycline-induzida cardiotoxicity. **Biochimica et Biophysica Acta.** v. 1863, n. 7, p. 1916–1925, 2016.

GUGLIN, M. *et al*. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. **Journal of the American College of Cardiology,** v. 73, n. 22, p. 2859-2868, 2019.

GULATI, G. *et al. P*revention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2× 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. **European heart journal**, v. 37, n. 21, p. 1671-1680, 2016.

GULATI, G. *et al*. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) study. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 11, e006513, 2017.

HAMO C.E., BLOOM M.W., CARDINALE D. *et al*. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. **Circ Heart Fail**, v. 9, n. 2, e002843, 2016.

HERMANN, J. *et al.* Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. **Mayo Clin Proc,** v. 89, n. 9, p. 1287-306, 2014.

HENRIKSEN PA. Anthracycline cardiotoxicity: na update on mechanisms, monitoring and prevention. **Heart**, [E-pub ahead of print], 2017.

JANBABAI, G., *et al*. Effect of enalapril on preventing anthracyclineinduced cardiomyopathy. **Cardiovasc Toxicol**, v. 17, p. 130e9, 2017.

JAWA, Z. *et al*. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: a meta-analysis. **Medicine**, v. 95, n. 44, 2016.

KALIL FILHO, R. *et al*. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol,** v. 96, n. 2 suppl.1, p. 1-52, 2011.

LANCELLOTTI, P. *et al*. EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry)—EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging,** v. 16, n. 5, p. 466-470, 2015.

LAUFER-PERL, M. *et al*. Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction among Patients with Active Breast Cancer: A Cardio-Oncology Registry. **The Israel Medical Association Journal: IMAJ,** v. 22, n. 9, p. 564-568, 2020.

MCGOWAN, J.V., *et al*. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. **Cardiovasc Drugs Ther,** v. 31, p. 63–75, 2017.

MEHTA, L. S. *et al*. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n. 8, p. e30-e66, 2018.

MIGOWSKI, A. *et al*. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública [online],** v. 34, n. 6, 2018.

NABATI, M. *et al*. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Journal of cardiovascular pharmacology,** v. 69, n. 5, p. 279-285, 2017.

NICOLAZZI, M. A. *et al*. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. **Eur Rev Med Pharmacol Sci,** v. 22, n. 7, p. 2175-85, 2018.

ONITILO, A. A.; ENGEL, J. M.; STANKOWSKI, R. V. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. **Ther Adv Drug Saf,** v. 5, n. 4, p. 154-66, 2014.

O'SHAUGHNESSY, J.; TWELVES, C.; AAPRO, M. Treatment for anthracyclinepretreated metastatic breast cancer. **Oncologist,** v. 7, n. suppl 6, p. 4–12, 2002.

PITUSKIN, E. *et al*. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101–Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. **Journal of clinical oncology**, v. 35, n. 8, p. 870-877, 2017.

PORTER, P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries. **New England Journal of Medicine,** v. 358, n. 3, p. 213-216, 2008.

PRICE, J F. et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. **Circulation**, v. 114, n. 10, p. 1063-1069, 2006.

RAHMAN, M.; YUSUF, SW.; EWER, MS. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation. **International journal of nanomedicine**, v. 2, n. 4, p. 567, 2007.

ROCHETTE, L. *et al*. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. **Trends in pharmacological sciences**, v. 36, n. 6, p. 326-348, 2015.

RUGER, A. M. *et al*. Cardiotoxicity and Cardiovascular Biomarkers in Patients With Breast Cancer: Data From the GeparOcto-GBG 84 Trial. **Journal of the American Heart Association,** v. 9, n. 23, e018143, 2020.

RUIZ-PINTO, S. *et al.* Exome array analysis identifies GPR35 as a novel susceptibility gene for anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. **Pharmacogenetics and genomics,** v. 27, n. 12, p. 445-453, 2017.

SANTORO, C. *et al.* 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility**. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 18, n. 8, p. 930-936, 2017.

SANTOS D, CHACÓN R. Efectos Adversos de la Quimioterapia. In: Doval H, Tajer C. Evidencias en Cardiología IV. **Ediciones GEDIC**, p. 97-129, 2005.

SAWAYA, H. *et al.* Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. **Circulation: Cardiovascular Imaging,** v. 5, n. 5, p. 596-603, 2012.

SILVA, G. A. *et al*. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. **Rev Saúde Pública**, v. 45, p. 1009-18, 2011.

SINGAL, P. K. *et al.* Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation. Mol Cell Biochem, v. 207, p. 77–86, 2000.

STOWIK, A. *et al*. Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: results of a prospective randomized study. **Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)**, v. 78, n. 2, 131-137, 2020.

TAN, T C. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy in adults. **Comprehensive Physiology,** v. 5, n. 3, p. 1517-1540, 2011.

TASKIN E., *et al*. Acute adriamycininduced cardiotoxicity is exacerbated by angiotensin II. **Cytotechnology**, v. 68, p. 33e43, 2016

VAN DALEN, E. C. *et al*. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. **Cochrane database of systematic reviews,** n. 6, 2011.

VEJPONGSA P., YEH, ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. **J Am Coll Cardiol,** v. 64, p. 938–45, 2014.

VICTORA, C. G. *et al*. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. **Lancet,** v. 377, p. 2042-53, 2011.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. American Institute For Cancer Research. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer:** a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 2007.

ZAMORANO, J. L. *et al*. ESC Position paper on câncer treatments and cardiovascular toxicity developed under the áuspices of the ESC committee for practice guidelines. **Eur Heart J**, v. 37, n. 36, p. 2768-801, 2016.

Flávia Thalia Guedes Farias:

Obrigado por submeter o manuscrito, "USO DE MEDICAMENTOS CARDIOPROTETORES NA REDUÇÃO DE RISCO CARDIOTÓXICO EM MULHERES EM TERAPIA COM ANTRACÍCLICOS E AGENTES ANTI-HER2" ao periódico Revista de Ciências Médicas e Biológicas. Com o sistema de gerenciamento de periódicos on-line que estamos usando, você poderá acompanhar seu progresso através do processo editorial efetuando login no site do periódico:

URL da Submissão: https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/authorDashboard/submission/48798
Usuário: flaviathalia

Se você tiver alguma dúvida, entre em contato conosco. Agradecemos por considerar este periódico para publicar o seu trabalho.

Roberto Paulo Correia de Araújo

Revista de Ciências Médicas Biológicas The Journal of Medical and Biological Sciences http://www.cienciasmedicasbiologicas.ufba.br/