

Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020.

Title: Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020.

Publication year: 2020

Journal: Arquivos brasileiros de cardiologia

Authors: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil.

Society: European Respiratory Society

Origin country: International (Europe)

Target countries: Europe

DOI: 10.36660/abc.20201006

PMID: 33295473

Source: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33295473/>

pmc Arq Bras Cardiol Arq Bras Cardiol 2391 arqbrascard 0421031 abc Arquivos Brasileiros de Cardiologia 0066-782X 1678-4170 Sociedade Brasileira de Cardiologia PMC8452206 PMC8452206.1 8452206 8452206 33295473 10.36660/abc.20201006 abc.20201006 1 Diretriz Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020 <https://orcid.org/0000-0001-5645-2055> Hajjar Ludhmila Abrahão 1 2 <https://orcid.org/0000-0003-1253-1514> Lopes Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga 3 <https://orcid.org/0000-0002-0065-2194> Hoff Paulo Marcelo Gehm 2 4 <https://orcid.org/0000-0003-3176-9747> Diz Maria Del Pilar Estevez 2 Fonseca Silvia Moulin Ribeiro 2 5 <https://orcid.org/0000-0002-3339-8866> Bittar Cristina Salvadori 2 5 <https://orcid.org/0000-0001-6306-2522> Rehder Marília Harumi Higuchi dos Santos 2 5 Rizk Stephanie Itala 1 2 Almeida Dirceu Rodrigues 6 Fernandes Gustavo dos Santos 5 <https://orcid.org/0000-0002-5702-210X> Beck-da-Silva Luís 7 8 Campos Carlos Augusto Homem de Magalhães 1 Montera Marcelo Westerlund 9 <https://orcid.org/0000-0002-3093-9743> Alves Sílvia Marinho Martins 10 <https://orcid.org/0000-0001-5173-3499> Fukushima Júlia Tizue 2 dos Santos Maria Verônica Câmara 11 12 Negrão Carlos Eduardo 1 da Silva Thiago Liguori Feliciano 1 <https://orcid.org/0000-0002-9271-8233> Ferreira Silvia Moreira Ayub 1 <https://orcid.org/0000-0002-8171-3920> Malachias Marcus Vinicius Bolivar 13 <https://orcid.org/0000-0001-5704-7967> Moreira Maria da Consolação Vieira 14 Valente Manuel Maria Ramos Neto 2 Fonseca Veronica Cristina Quiroga 2 Soeiro Maria Carolina Feres de Almeida 1 Alves Juliana Barbosa Sobral 2 Silva Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho 2 <https://orcid.org/0000-0002-2462-2010> Sbrano João 1 <https://orcid.org/0000-0003-1963-2203> Pavanetto Ricardo 15 Pinto Ibraim Masciarelli F. 16 Simão Antônio Felipe 17 Dracoulakis Marianna Deway Andrade 18 Hoff Ana Oliveira 2 Assunção Bruna Morhy Borges Leal 2 Novis Yana 5 <https://orcid.org/0000-0001-6080-7429> Testa Laura 2 de Alencar Aristóteles Comte Filho 19 Cruz Cecília Beatriz Bittencourt Viana 1 2 Pereira Juliana 2 Garcia Diego Ribeiro 1 <https://orcid.org/0000-0002-7131-6614> Nomura Cesar Higa 1 <https://orcid.org/0000-0003-4505-3344> Rochitte Carlos Eduardo 1 20 <https://orcid.org/0000-0002-3453-8488> Macedo Ariane Vieira Scarlatelli 21 <https://orcid.org/0000-0001-7361-911X> Marcatti Patricia Tavares Felipe 22 <https://orcid.org/0000-0003-0201-6754> Mathias Wilson Junior 1 Wiermann Evanius Garcia 23 do Val Renata 1 Freitas Helano 24 Coutinho Anelisa 25 Mathias Clarissa Maria de Cerqueira 26 27 Vieira Fernando Meton de Alencar Camara 28 Sasse André Deeke 29 30 Rocha Vanderson 2 <https://orcid.org/0000-0002-6296-605X> Ramires José Antônio Franchini 1 <https://orcid.org/0000-0002-1033-3672> Kalil Roberto Filho 1 2 1 Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Instituto do Coração São Paulo SP Brasil Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil 2 Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Instituto do Câncer Hospital das Clínicas São Paulo SP Brasil Instituto do Câncer Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil 3 Hospital Alberto Urquiza Wanderley João Pessoa PB Brasil Hospital Alberto Urquiza Wanderley, João Pessoa, PB – Brasil 4 Instituto D'or Pesquisa e Ensino Rio de Janeiro RJ Brasil Instituto D'or Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro, RJ –

Brasil 5 Hospital Sírio Libanês São Paulo SP Brasil Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP – Brasil 6 Universidade Federal de São Paulo São Paulo SP Brasil Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil 7 Hospital de Clínicas de Porto Alegre Porto Alegre RS Brasil Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil 8 Universidade Federal do Rio Grande do Sul Porto Alegre RS Brasil Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS – Brasil 9 Hospital Pró-Cardíaco Rio de Janeiro RJ Brasil Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ – Brasil 10 Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco Recife PE Brasil Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), Recife, PE – Brasil 11 Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica São Paulo SP Brasil Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE), São Paulo, SP – Brasil 12 Sociedade Brasileira de Cardiologia Departamento de Cardiopatias Congênitas e Cardiologia Pediátrica Rio de Janeiro RJ Brasil Departamento de Cardiopatias Congênitas e Cardiologia Pediátrica (DCC/CP) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Rio de Janeiro, RJ – Brasil 13 Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais Belo Horizonte MG Brasil Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil 14 Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte MG Brasil Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil 15 Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio – HCor São Paulo SP Brasil Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio – HCor, São Paulo, SP – Brasil 16 Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo SP Brasil Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil 17 Instituto de Cardiologia de Santa Catarina São José SC Brasil Instituto de Cardiologia de Santa Catarina, São José, SC – Brasil 18 Hospital da Bahia Salvador BA Brasil Hospital da Bahia, Salvador, BA – Brasil 19 Universidade Federal do Amazonas Manaus AM Brasil Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM – Brasil 20 Hospital do Coração São Paulo SP Brasil Hospital do Coração (HCOR), São Paulo, SP – Brasil 21 Santa Casa de Misericórdia de São Paulo São Paulo SP Brasil Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil 22 Rede Mater Dei de Saúde Belo Horizonte MG Brasil Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG – Brasil 23 Centro de Oncologia do Paraná Curitiba PR Brasil Centro de Oncologia do Paraná, Curitiba, PR – Brasil 24 A.C. Camargo Cancer Center São Paulo SP Brasil A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP – Brasil 25 Hospital Aliança Salvador BA Brasil Hospital Aliança, Salvador, BA – Brasil 26 NOB/Oncoclínicas Salvador BA Brasil NOB/Oncoclínicas, Salvador, BA – Brasil 27 Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica São Paulo SP Brasil Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, São Paulo, SP – Brasil 28 Grupo Americas Oncologia Rio de Janeiro RJ Brasil Grupo Americas Oncologia, Rio de Janeiro, RJ – Brasil 29 Grupo SOnhe Campinas SP Brasil Grupo SOnhe, Campinas, SP – Brasil 30 Universidade Estadual de Campinas Campinas SP Brasil Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP – Brasil Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907 . E-mail: diretrizes@cardiol.br 01 11 2020 11 2020 115 5 390365 1006 1043 01 11 2020 24 09 2021 10 01 2025 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License pmc-status-qastatus 0 pmc-status-live yes pmc-status-embargo no pmc-status-released yes pmc-prop-open-access yes pmc-prop-olf no pmc-prop-manuscript no pmc-prop-legally-suppressed no pmc-prop-has-pdf yes pmc-prop-has-supplement no pmc-prop-pdf-only no pmc-prop-suppress-copyright no pmc-prop-is-real-version no pmc-prop-is-scanned-article no pmc-prop-preprint no pmc-prop-in-epmc yes pmc-license-ref CC BY Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020 O relatório abaixo lista as declarações de interesse conforme relatadas à SBC pelos especialistas durante o período de desenvolvimento desta diretriz, 2020. Especialista Tipo de relacionamento com a indústria Ana Oliveira Hoff DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Bayer: câncer de tireoide - Exelixis: câncer de tireoide - Eli Lilly: câncer de tireoide - United B - FINANCIAMENTO DE PESQUISAS SOB SUA

RESPONSABILIDADE DIRETA/PESSOAL (DIRECIONADO AO DEPARTAMENTO OU INSTITUIÇÃO) PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Exelixis: câncer de tireoide - Eli Lilly: câncer de tireoide André Deeke Sasse DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Astellas: oncologia - Bayer: oncologia - Janssen: oncologia - Merck Serono - MSD - Novartis - Roche OUTROS RELACIONAMENTOS FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - MSD: oncologia - Janssen: oncologia - Novartis: oncologia Anelisa Coutinho DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Bayer: oncologia - Amgen: oncologia - Roche: oncologia - Merck group - MSD - Lilly - Servier B - FINANCIAMENTO DE PESQUISAS SOB SUA RESPONSABILIDADE DIRETA/PESSOAL (DIRECIONADO AO DEPARTAMENTO OU INSTITUIÇÃO) PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Bristol: oncologia - Servier: oncologia OUTROS RELACIONAMENTOS FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Roche: oncologia - Servier: oncologia - Bayer: oncologia - Merck group - Amgen - Sanofi Antônio Felipe Simão DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - AstraZeneca: cardiologia OUTROS RELACIONAMENTOS FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - AstraZeneca - Bayer Ariane Vieira Scarlatelli Macedo DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO

POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Bayer: anticoagulantes - Pfizer: anticoagulantes - Daichii Sankyo: anticoagulantes - AstraZeneca: anticoagulantes OUTROS RELACIONAMENTOS FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Bayer: anticoagulantes - Pfizer: anticoagulantes - Zodiac: quimioterápicos - Ferring Aristóteles Comte de Alencar Filho

DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Novartis: Entresto - Sandoz: Pidezot Bruna Morhy Borges Leal Assunção Nada a ser declarado Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos Nada a ser declarado Carlos Eduardo Negrão Nada a ser declarado Carlos Eduardo Rochitte Nada a ser declarado Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho Silva Nada a ser declarado Cecilia Beatriz Bittencourt Viana Cruz Nada a ser declarado Cesar Higa Nomura Nada a ser declarado Clarissa Maria de Cerqueira Mathias Nada a ser declarado Cristina Salvadori Bittar Nada a ser declarado Diego Ribeiro Garcia Nada a ser declarado Dirceu Rodrigues Almeida Nada a ser declarado Evanius Garcia Wiermann

DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Sanofi: Xarelto - Novartis: Alpelisib OUTROS RELACIONAMENTOS FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Janssen: Abiraterona - Bayer: Xofigo - Libbs: Zedora Fernando Meton de Alencar Camara Vieira

DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - BMS: câncer colorretal (pesquisa clínica) Gustavo dos Santos Fernandes

DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO

PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Roche: Bevacizumab e Trastuzumab - MSD: imunoterapia - BMS: imunoterapia - Bayer - Sanofi - Novartis

B - FINANCIAMENTO DE PESQUISAS SOB SUA RESPONSABILIDADE DIRETA/PESSOAL (DIRECIONADO AO DEPARTAMENTO OU INSTITUIÇÃO) PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - BMS: imunoterapia - MSD: imunoterapia - Roche: imunoterapia Helano Freitas Nada a ser declarado Ibraim Masciarelli F. Pinto

DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - GE Healthcare: tomografia - Novo Nordisk: farma

Isabela Bispo Santos da Silva da Costa Nada a ser declarado João Cesar Nunes Sbrano Nada a ser declarado José Antônio Franchini Ramires Nada a ser declarado Júlia Tizue Fukushima Nada a ser declarado Juliana Barbosa Sobral Alves

DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Janssen: hipertensão pulmonar - Bayer: hipertensão

Juliana Pereira Nada a ser declarado Laura Testa

DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Libbs: oncologia - Novartis: oncologia - Roche: oncologia - Pfizer: oncologia

B - FINANCIAMENTO DE PESQUISAS SOB SUA RESPONSABILIDADE DIRETA/PESSOAL (DIRECIONADO AO DEPARTAMENTO OU INSTITUIÇÃO) PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Roche: oncologia - financiamento institucional - Lilly: oncologia - financiamento institucional - Novartis: oncologia - financiamento institucional - MSD: oncologia - financiamento institucional

OUTROS RELACIONAMENTOS FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Pfizer: oncologia - Libbs: oncologia - United Medical: oncologia

Ludhmila Abrahão Hajjar Nada a ser declarado Luís Beck-da-Silva

DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR,

SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Novartis: insuficiência cardíaca - Merck: insuficiência cardíaca B - FINANCIAMENTO DE PESQUISAS SOB SUA RESPONSABILIDADE DIRETA/PESSOAL (DIRECIONADO AO DEPARTAMENTO OU INSTITUIÇÃO) PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - AMGEN: insuficiência cardíaca - Novartis: insuficiência cardíaca Manuel Maria Ramos Valente Neto Nada a ser declarado Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes Nada a ser declarado Marcelo Westerlund Montera Nada a ser declarado Marcus Vinicius Bolivar Malachias DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Abbott: cardiologia - Libbs: cardiologia - Bayewr: cardiologia - Novo Nordisk: cardiologia OUTROS RELACIONAMENTOS FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - AstraZeneca - Bayer PARTICIPAÇÃO SOCIETÁRIA DE QUALQUER NATUREZA E QUALQUER VALOR ECONOMICAMENTE APRECIÁVEL DE EMPRESAS NA ÁREA DE SAÚDE, DE ENSINO OU EM EMPRESAS CONCORRENTES OU FORNECEDORAS DA SBC: - Instituto de Hipertensão de Minas Gerais, Cardio Check Up Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro Nada a ser declarado Maria da Consolação Vieira Moreira Nada a ser declarado Maria Del Pilar Estevez Diz Nada a ser declarado Maria Verônica Câmara dos Santos Nada a ser declarado Marianna Deway Andrade Dracoulakis DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Pfizer: cardiologia - Bayer: Xarelto - Daichii: Lixiana - Servier: cardiologia OUTROS RELACIONAMENTOS FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Pfizer: Eliquis Marília Harumi Higuchi dos Santos Rehder DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Eli Lilly do Brasil OUTROS RELACIONAMENTOS

VÍNCULO EMPREGATÍCIO COM A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS, ASSIM COMO SE TEM RELAÇÃO VÍNCULO EMPREGATÍCIO COM OPERADORAS DE PLANOS DE SAÚDE OU EM AUDITÓRIAS MÉDICAS (INCLUINDO MEIO PERÍODO) DURANTE O ANO PARA O QUAL VOCÊ ESTÁ DECLARANDO: - Gerente médico farmacovigilância Patricia Tavares Felipe Marcatti Nada a ser declarado Paulo Marcelo Gehm Hoff DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Exelixis: oncologia - Bayer: oncologia - Lilly: oncologia - United B - FINANCIAMENTO DE PESQUISAS SOB SUA RESPONSABILIDADE DIRETA/PESSOAL (DIRECIONADO AO DEPARTAMENTO OU INSTITUIÇÃO) PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Exelixis: oncologia - Bayer: oncologia - AstraZeneca: oncologia - United - Lilly - Pfizer - Sanofi - Roche - BMS - MSD - Merck - Novartis OUTROS RELACIONAMENTOS PARTICIPAÇÃO EM COMITÊS DE COMPRAS DE MATERIAIS OU FÁRMACOS EM INSTITUIÇÕES DE SAÚDE OU FUNÇÕES ASSEMELHADAS: - Comitê de farmácia - ICESP Renata do Val Nada a ser declarado Ricardo Pavanello OUTROS RELACIONAMENTOS FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Bayer: Programa de Educação Continuada a Distância Roberto Kalil Filho Nada a ser declarado Sílvia Marinho Martins Alves Nada a ser declarado Sílvia Moreira Ayub Ferreira DECLARAÇÃO FINANCEIRA A - PAGAMENTO DE QUALQUER ESPÉCIE E DESDE QUE ECONOMICAMENTE APRECIÁVEIS, FEITOS A (i) VOCÊ, (ii) AO SEU CÔNJUGE/COMPANHEIRO OU A QUALQUER OUTRO MEMBRO QUE RESIDA COM VOCÊ, (iii) A QUALQUER PESSOA JURÍDICA EM QUE QUALQUER DESTES SEJA CONTROLADOR, SÓCIO, ACIONISTA OU PARTICIPANTE, DE FORMA DIRETA OU INDIRETA, RECEBIMENTO POR PALESTRAS, AULAS, ATUAÇÃO COMO PROCTOR DE TREINAMENTOS, REMUNERAÇÕES, HONORÁRIOS PAGOS POR PARTICIPAÇÕES EM CONSELHOS CONSULTIVOS, DE INVESTIGADORES, OU OUTROS COMITÊS, ETC. PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Abbott: MitraClip OUTROS RELACIONAMENTOS FINANCIAMENTO DE ATIVIDADES DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA, INCLUINDO VIAGENS, HOSPEDAGENS E INSCRIÇÕES PARA CONGRESSOS E CURSOS, PROVENIENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, DE ÓRTESES, PRÓTESES, EQUIPAMENTOS E IMPLANTES, BRASILEIRAS OU ESTRANGEIRAS: - Abbott: assistência circulatória mecânica Sílvia Moulin Ribeiro Fonseca Nada a ser declarado Stephanie Itala Rizk Nada a ser declarado Thiago Liguori Feliciano da Silva Nada a ser declarado Vanderson Rocha Nada a ser declarado Veronica Cristina Quiroga Fonseca Nada a ser declarado Wilson Mathias Junior Nada a ser declarado Yana Novis Nada a ser declarado 1. Introdução Atualmente, doenças cardiovasculares (DCV) e câncer são as principais causas de mortalidade em todo o mundo e no Brasil. 1 – 3 As transições demográfica e epidemiológica ocorridas recentemente no nosso país resultaram no aumento da expectativa de vida da população, hoje em torno de 76 anos, e na modificação no perfil de saúde, em que doenças crônicas e suas complicações são prevalentes. 4

Esses fatores ocasionam importantes desafios e a necessidade de uma agenda para as políticas de saúde que possam lidar com as várias transições em curso. A escalada tecnológica, a escassez de análises de custo-efetividade e a pouca valorização na educação quanto aos aspectos referentes ao acesso à saúde e à promoção e prevenção em saúde impõem a necessidade da

implementação de diretrizes e consensos para auxiliar na utilização de protocolos sistematizados, com o objetivo de adequar a prática clínica independentemente da localização geográfica da instituição de saúde e da heterogeneidade de recursos.

Avanços recentes na detecção e no tratamento do câncer tiveram como consequência o aumento exponencial no número de sobreviventes em todo o mundo. Em recente projeção, estima-se para 2026, nos Estados Unidos, uma população de 20 milhões de sobreviventes de câncer, 50% dos quais terão mais de 70 anos de idade. 5 , 6 Uma população mais idosa com história de câncer e de DCV associada ao potencial de toxicidade cardiovascular do tratamento oncológico impõe a necessidade de especialistas com conhecimento a respeito da interação câncer e DCV. 7

Em 1967, foi feita a primeira descrição de toxicidade cardíaca associada a antraciclina. 8 Em 1971, descreveu-se que a cardiotoxicidade por antraciclina seria dose-dependente e o dano cardíaco possivelmente irreversível. 9 Alguns anos depois, foram identificados fatores de risco para disfunção ventricular associada à quimioterapia, tendo-se relacionado biomarcadores, como troponina e BNP, à predição de eventos cardiovasculares. 10 , 11 Esses foram os primeiros achados que nortearam a cardio-oncologia.

Cardio-oncologia é o campo da ciência voltado para o diagnóstico precoce e o manejo adequado da DCV em pacientes com diagnóstico atual ou pregresso de câncer. A cardio-oncologia ocupa-se ainda da análise do risco cardiovascular frente ao diagnóstico oncológico, além das necessidades do paciente antes, durante e após o tratamento. O time de especialistas em cardio-oncologia deve seguir o paciente desde o diagnóstico, passando por todas as fases do tratamento, e acompanhá-lo mesmo após sua cura, quando é denominado sobrevivente do câncer. A necessidade crescente da expansão da cardio-oncologia guarda relação direta com a epidemiologia do câncer e das DCV, os seus fatores de risco em comum e a multiplicidade de tratamentos com distintas toxicidades ao sistema cardiovascular (Figura 1). 12 , 13

Em 2011, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) foram pioneiras ao publicarem em conjunto a I Diretriz de Cardio-Oncologia. 14 Em 9 anos, pudemos observar o crescimento significativo da disciplina de cardio-oncologia. Isso ocorreu devido a alguns fatores: a) avanços consideráveis no tratamento do câncer; b) entendimento da multidisciplinaridade e da integração entre cardiologia, oncologia e hematologia como essenciais ao cuidado do paciente com câncer; c) implementação de programas de fellowship em todo o mundo e inserção da cardio-oncologia na matriz curricular da residência em cardiologia em algumas instituições; d) crescimento da pesquisa na área tanto básica quanto clínica; e e) criação de importantes periódicos dedicados ao tema, como JACC CardioOncology e Cardio-Oncology . 15 , 16

Destaca-se o fato de, em 2019, o Brasil ter sido a sede do V Global Cardio-Oncology Summit , que contou com a participação de especialistas de diversos países e de aproximadamente 600 profissionais (cardiologistas, oncologistas, hematologistas, enfermeiros, fisioterapeutas, farmacêuticos, educadores físicos). Foram publicados 89 resumos no jornal Frontiers in Cardiovascular Medicine , tendo o periódico JACC CardioOncology publicado “Proceedings From the Global Cardio-Oncology Summit - The Top 10 Priorities to Actualize for CardioOncology ”. 17 , 18

A SBC e a SBOC, com o objetivo de renovar o conhecimento e promover a implementação da abordagem racional e sistemática das complicações cardiovasculares no paciente oncológico, reuniram um grupo de especialistas para abordar novas estratégias, propor recomendações baseadas em evidências e desenvolver o cuidado multidisciplinar, que permitirão o manejo adequado dessa categoria crescente de pacientes.

A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia - 2020 tem como metas: 1) desmistificar a visão da DCV como uma barreira ao tratamento efetivo do paciente com câncer; 2) prevenir e reduzir os riscos da

cardiotoxicidade do tratamento; 3) promover a interação das especialidades (cardiologia, hematologia e oncologia) para obter a melhor estratégia de cuidado para o paciente, considerando os riscos e os benefícios do tratamento; 4) propor a unificação de terminologias e definições das complicações cardiovasculares no paciente com câncer, com o objetivo de homogeneizar a assistência e a pesquisa; 5) divulgar as evidências disponíveis em relação ao manejo das complicações cardiovasculares no paciente oncológico, buscando diagnóstico precoce por meio da monitorização da função cardiovascular antes, durante e após o tratamento do paciente; 6) promover tratamento adequado em conjunto com a oncologia e a hematologia com base em evidências científicas, em análise de risco e na personalização do cuidado, levando-se em consideração as preferências do paciente; e 7) estimular a pesquisa e a disseminação do conhecimento na área de cardio-oncologia.

A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia - 2020 reúne a evidência disponível até 2020 no que se refere às complicações cardiovasculares dos pacientes com câncer.

A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia – 2020 foi realizada de acordo com as recomendações vigentes. Um grupo de especialistas dos campos da cardiologia, oncologia e hematologia formou o comitê responsável pelo manuscrito. Os participantes foram escolhidos por seu destaque na área, sua participação na International Cardio-Oncology Society (ICOS), na SBC e na SBOC, além de sua produção científica.

Foi realizada pesquisa bibliográfica no PubMed no período de 1975 a julho de 2020 com as seguintes palavras-chave: cardiotoxicity, cancer, immunotherapy, cardiooncology, cardiovascular complications, targeted therapy, radiotherapy, vascular toxicity, heart failure, ventricular dysfunction, pericardial disease, coronary disease, thromboembolism, arrhythmias, hypertension, individual drug names. O manuscrito foi enviado eletronicamente para todos os participantes e, após a concordância de todos com o conteúdo, foi formatado e encaminhado para publicação.

Seguem as classes de recomendação e níveis de evidência utilizados por esta diretriz.

Classe I – Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz.

Classe II – Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento.

Classe IIa – Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova.

Classe IIb – Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor.

Classe III – Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial

Níveis de evidência.

Nível A – Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados.

Nível B – Dados obtidos a partir de metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).

Nível C – Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

O tratamento do câncer, em suas diversas modalidades (quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, dentre outras), pode resultar em dano ao sistema cardiovascular. Pacientes com DCV prévia ou

fatores de risco cardiovasculares representam o grupo com maior possibilidade para complicações decorrentes do tratamento. Portanto, recomenda-se o tratamento e o controle dos fatores de risco cardiovasculares na população de pacientes com câncer. 19 – 21

A consulta com o cardiologista deve abordar controle dos fatores de risco cardiovasculares, medidas de cardioproteção, adesão ao tratamento e estratégia para permitir o diagnóstico precoce de dano cardíaco (I, B).

Pacientes com fatores de risco cardiovasculares ou DCV já estabelecida e que serão submetidos a tratamento com potencial de cardiotoxicidade [antraciclinas, agentes anti-HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano), agentes alquilantes, inibidores de sinalização VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), inibidores de proteassoma e inibidores de checkpoint imunológicos (ICIs)] devem ser avaliados pelo cardiologista no início da terapia e acompanhados de acordo com protocolos de seguimento específicos (I,B). A Tabela 1 apresenta os tratamentos antineoplásicos mais comumente associados a toxicidade cardiovascular e a Figura 2 , os fatores associados a maior risco de cardiotoxicidade.

Inibidores de tirosina quinase (sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe, axitinibe, tivozanibe, cabozantinibe, regorafenibe, lenvatinibe, vandetinibe)

Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, ramucirumabe)

Inibidores de tirosina quinase multi-alvo:

Inibidores de tirosina quinase de segunda e terceira geração BCR-ABL (ponatinibe, nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe)

Inibidores de ALK (crizotinibe, ceritinibe)

Inibidores de PI3-AKT-mTor (everolimus, sirolimus)

Inibidores de tirosina quinase de Bruton (ibrutinibe)

Inibidor de tirosina quinase EGFR (osimertinibe)

Insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, prolongamento do QTc

Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca

Inibidores de proteassoma (carfilzomibe, bortezomibe, ixazomibe)

Imunomoduladores (lenalidomide, talidomida, pomalidomide)

Associado com vemurafenibe e cobimetinibe. EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; QTc: QT corrigido; T-DM1: ado-trastuzumabe entansina; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

A equipe multidisciplinar, ao avaliar o paciente, deve analisar os riscos e os supostos benefícios da terapia e implementar estratégias de prevenção de dano cardiovascular (IIa, C).

Mensuração de fatores de risco cardiovasculares e sua abordagem de acordo com consensos e diretrizes são recomendados (I, A).

Na avaliação inicial do cardiologista, recomenda-se realizar anamnese, exame físico, eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax, hemograma completo, dosagem de eletrólitos e biomarcadores [fragmento N-terminal do BNP (NT-proBNP) e troponina I ou T ultrasensível], ácido fólico, vitaminas D e B12, além de verificar glicemia, perfil lipídico e funções renal, hepática e tireoidiana (I,A) (Figura 3).

Recomenda-se ainda realizar, na avaliação basal e seriada de acordo com o regime de tratamento, um ecocardiograma transtorácico com Doppler colorido, idealmente tridimensional, com análise da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), da função diastólica e da deformação miocárdica com mensuração do strain pela técnica speckle tracking (I, A).

Colaboração entre cardiologistas, oncologistas e hematologistas é recomendada para assegurar tratamento adequado e benéfico aos pacientes com câncer (IIa, A).

O diagnóstico de cardiotoxicidade pode ser realizado pela confirmação de alteração cardiovascular nova durante ou após o tratamento, seja de natureza clínica e/ou alteração em biomarcadores e/ou em exame de imagem cardiovascular, tendo sido excluídas outras etiologias (I, B).

A ecocardiografia é o método de escolha para detectar disfunção miocárdica relacionada ao tratamento do câncer. A ecocardiografia tridimensional é o melhor método ecocardiográfico para medir a FEVE no paciente com câncer. Quando indisponível ou na presença de limitação, o método bidimensional de Simpson é recomendado (I, A).

Disfunção ventricular relacionada à terapia do câncer é definida como uma redução $\geq 10\%$ na FEVE para um valor abaixo do limite inferior da normalidade (FEVE $< 50\%$). Recomenda-se repetir a imagem cardiovascular em 2 a 3 semanas (I, B).

A redução da FEVE deve ocorrer durante a evolução, sendo classificada como sintomática ou assintomática e reversível ou irreversível (I, B).

O strain longitudinal global (SLG) é ferramenta que prediz com alta sensibilidade a posterior redução da FEVE. Redução $\geq 15\%$ no SLG em relação ao basal é considerada anormal, sendo um marcador precoce de disfunção ventricular (I, B).

Recomenda-se realizar a análise da função diastólica nos pacientes oncológicos, tanto antes do início da terapia quanto no seguimento (IIa,C). Porém, não há evidência de que o tratamento deva ser interrompido com base na função diastólica.

A ventriculografia radioisotópica não é recomendada de rotina no paciente com câncer, em virtude da necessidade de radiação, devendo ser reservada para situações especiais, nas quais outras metodologias não estejam disponíveis (IIB, C).

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é o método padrão-ouro para verificação da função cardíaca, capaz de avaliar estrutura e caracterização tecidual, sendo recomendada em casos com limitação da ecocardiografia, em situações de doenças infiltrativas, na avaliação do pericárdio e miocárdio e na detecção de massas e tumores (IIa, B). A RMC também pode ter valor prognóstico, por meio da análise de fibrose miocárdica.

O uso dos biomarcadores de rotina durante tratamento com potencial de cardiotoxicidade não está bem estabelecido. A monitorização da cardiotoxicidade por meio da dosagem de biomarcadores pode ser considerada para a detecção de lesão miocárdica precoce em pacientes de alto risco, devido a fatores prévios, ou expostos a fármacos como antraciclinas e trastuzumabe (IIa, B). Não se sabe ainda o melhor momento, em relação à quimioterapia, para a dosagem dos biomarcadores (durante a quimioterapia, 24h após, 48h após ou mais tardio) nem qual a conduta a ser tomada frente à detecção de níveis elevados. Além disso, sugere-se que sejam utilizados os mesmos kits

de análise, por exemplo, de troponina ultrasensível e NT-proBNP durante a evolução do tratamento (IIa, C).

A presença de níveis elevados de biomarcadores (NT-proBNP e troponina) é indicativa de risco aumentado de cardiotoxicidade (I, A).

O ECG deve ser realizado na avaliação inicial e durante o tratamento. Deve-se calcular o QTc pela fórmula de Bazett $QT / (RR)^{1/2}$ ou Fridericia $QT / (RR)^{1/3}$ e utilizar o mesmo método durante a avaliação seriada do paciente. Nos pacientes com câncer, a fórmula de Fridericia é preferível, pois sofre menos alterações na presença de taquicardia ou bradicardia (IIa, C).

Na Tabela 2, estão descritos os métodos de diagnóstico cardiovascular, suas principais vantagens, aplicações e limitações.

A disfunção ventricular é uma das complicações mais graves do tratamento do câncer, caracterizando-se por altas taxas de morbidade e mortalidade. Pode surgir durante a terapia ou mesmo anos após seu término e ainda assim ser decorrente da toxicidade medicamentosa. 23 O modelo clássico de disfunção ventricular como forma de cardiotoxicidade é secundário ao uso das antraciclina, quimioterápicos amplamente utilizados no tratamento do sarcoma, linfoma, leucemia e câncer de mama. 24, 25

Os diferentes quimioterápicos e imunoterápicos associados à disfunção ventricular resultam em fenótipos distintos nos pacientes, desde disfunção leve assintomática e reversível até casos graves de insuficiência cardíaca clinicamente manifesta e irreversível. Sobreviventes de câncer pediátricos têm até 15 vezes mais chance de desenvolver insuficiência cardíaca que controles pareados para outros fatores de risco. 26

A predição de cardiotoxicidade é desafiadora, dada a multiplicidade de fármacos aos quais o paciente é exposto ao longo de sua vida, além dos fatores de risco cardiovasculares muitas vezes presentes. Chamam a atenção as múltiplas interações medicamentosas das diversas modalidades terapêuticas, como os regimes de antraciclina com ciclofosfamida e antraciclina com trastuzumabe.

Nos últimos anos, com a introdução de novas drogas quimioterápicas e o advento da imunoterapia, além da introdução de protocolos de detecção precoce, houve aumento crescente no diagnóstico de disfunção ventricular. Na Tabela 3, observam-se os fármacos antineoplásicos mais associados à disfunção ventricular.

HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano. Adaptado de Zamorano et al. 22

As antraciclina constituem um grupo de antineoplásicos reconhecidamente eficazes no tratamento de linfomas, leucemias, sarcomas e câncer de mama. Seu uso clínico é limitado por cardiotoxicidade caracterizada por disfunção ventricular e insuficiência cardíaca, sendo essa a principal causa de mortalidade nos sobreviventes do câncer.

A toxicidade por antraciclina é bastante variável, podendo ocorrer em até 50% dos pacientes, a depender de fatores de risco do paciente e relacionados às propriedades farmacológicas dos quimioterápicos, como dose cumulativa. Por exemplo, a doxorubicina é associada a uma incidência de 5% de insuficiência cardíaca com dose cumulativa de até 400 mg/m², mas essa incidência pode chegar a 50% se a dose cumulativa de doxorubicina ultrapassar 700 mg/m². 27 Estudo recente com 2.625 pacientes em seguimento de 5 anos demonstrou incidência geral de cardiotoxicidade por antraciclina em torno de 9%, sendo que 98% dos casos ocorreram no primeiro ano e foram assintomáticos. 24

A cardiotoxicidade pode ser aguda, precoce ou tardia, reversível ou irreversível. A toxicidade aguda é caracterizada pela presença de arritmia supraventricular, disfunção ventricular esquerda e alterações eletrocardiográficas, que surgem logo após a infusão da antraciclina em até 1% dos pacientes, sendo em geral reversível. A disfunção ventricular aguda pode ser um preditor de insuficiência cardíaca que poderá ocorrer de forma subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade precoce surge no primeiro ano do tratamento, enquanto a tardia, anos após o tratamento (em média, 7 anos após término do tratamento). 28

Não há preditores capazes de identificar se a toxicidade das antraciclinas será reversível ou irreversível. A elevação de biomarcadores e sua persistência podem identificar pacientes de alto risco para irreversibilidade. 29

A propensão para cardiotoxicidade varia com os diferentes regimes de tratamento, sendo a doxorrubicina a antraciclina mais comumente associada a disfunção ventricular. A cardiotoxicidade é dose-dependente, sendo a redução da dose cumulativa uma maneira de minimizá-la. Modificações na infusão, como prolongar sua duração, fracionar a dose e utilizar formulações lipossomais, têm potencial de prevenir cardiotoxicidade. 24 Recente estudo experimental sugeriu que o pré-condicionamento isquêmico possa ser eficaz na prevenção da cardiotoxicidade. 30

Estudos mecanísticos demonstram que a disfunção ventricular relacionada às antraciclinas está associada a: 1) lesão do retículo sarcoplasmático e das mitocôndrias; 2) modificação estrutural e funcional de miofibrilas; 3) perda total ou parcial da matriz intercalada com placas de colágeno no interstício; 4) modificação do acoplamento excitação-contracção e do fluxo do cálcio; 5) apoptose; 6) alterações do metabolismo do ferro; e 7) perda da capacidade de regeneração do músculo cardíaco e de células endoteliais coronarianas. Consequentemente, há disfunção e hipertrofia dos miócitos remanescentes. 31 O gatilho comum desses eventos parece estar ligado ao estresse oxidativo causado pela produção de espécies reativas de oxigênio, além da inibição da topoisomerase 2 β , resultando em dano às membranas, proteínas e DNA. Algumas observações dão consistência à importância do estresse oxidativo na cardiotoxicidade das antraciclinas: a) super expressão da metalotioneína, um antirradical livre, no coração de camundongo transgênico minimiza a injúria induzida pela doxorrubicina; b) a inibição da formação de peroxinitrito, um oxidante reativo produzido do óxido nítrico e do superóxido, melhora a função cardíaca de camundongos expostos a doxorrubicina; c) o probucol, um forte antioxidante, impede a redução em glutatona peroxidase e reduz a peroxidação lipídica miocárdica associada à doxorrubicina em modelo murino; d) o dexrazoxano é um quelante EDTA-like que pode impedir o dano por antraciclinas por meio da ligação com ferro, que é o cofator para os radicais livres. 32 Disfunção diastólica por toxicidade cumulativa dose-dependente pode ser observada com dose cumulativa equivalente a 200 mg/m², enquanto disfunção sistólica é observada usualmente com doses acima de 400 mg/m², com variabilidade segundo limiar individual. Entretanto, prejuízo na função diastólica foi observado com dose cumulativa de apenas 120 mg/m². 33

Fatores de risco associados com maior chance de toxicidade por antraciclinas estão apontados na Tabela 4. Entre eles, destacam-se cardiopatia prévia, dose cumulativa e velocidade rápida de infusão do fármaco. Entretanto, na presença dos mesmos fatores de risco, nota-se importante variabilidade entre os pacientes em relação à ocorrência de cardiotoxicidade, possivelmente relacionada a fatores genéticos e a interações com outros fatores desconhecidos.

Polimorfismos nos genes transportadores de cassetes de ligação de ATP (ABC) são associados a cardiomiopatia da antraciclina. Tais transportadores são importantes na resistência às drogas via efluxo celular, incluindo antraciclinas. Atividade reduzida pode levar ao acúmulo intracelular de antraciclina e toxicidade celular. Variantes nessa família de genes replicados nas coortes de cânceres pediátricos incluem ABCC5 (A-1629T, rs7627754), associado à redução substancial na FEVE em sobreviventes homozigóticos para o alelo T. 34 Além disso, uma variante na metiltransferase de histamina (HNMT, rs17583889) confere risco em pacientes jovens expostos às antraciclinas. 35 Na Tabela 5, estão descritas as variantes farmacogenéticas que predis põem à cardiotoxicidade relacionada às antraciclinas.

Durante o tratamento com antraciclina, monitoramento clínico e ecocardiográfico é recomendado em periodicidade pré-estabelecida ou fora do protocolo, se surgirem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. 21 Idealmente, o ecocardiograma deve incluir análise de função sistólica biventricular e avaliação da função diastólica (I, A) (Figura 4).

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal cujo alvo é o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 ou ErbB2). Para os 15-20% de pacientes com câncer de mama cujos tumores super expressam o HER2, a terapia com trastuzumabe reduz de maneira significativa a mortalidade. 36 , 37 Seu uso está associado a um risco considerável de cardiotoxicidade, clinicamente manifestada por um declínio assintomático da FEVE e, mais incomumente, pela ocorrência de insuficiência cardíaca sintomática. 38 Após a introdução do trastuzumabe, três outros agentes anti-HER2 foram desenvolvidos: lapatinibe, um inibidor de tirosina quinase do fator de crescimento epidérmico (EGFR), ERBB1 e HER2; ado-trastuzumabe entansina (T-DM1), um anticorpo conjugado composto por trastuzumabe, um ligante tioéster e um derivado antimetabólico de maitansina; e pertuzumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao subdomínio II do domínio extracelular HER2 e previne a homo- e a heterodimerização do HER2 com outros receptores HER. Embora os dados ainda sejam escassos sobre esses novos fármacos, a evidência até o momento é que o T-DM1 e o pertuzumabe sejam menos cardiotoxícos que o trastuzumabe. 39

A taxa de declínio da FEVE consequente ao uso do trastuzumabe é variável na literatura. Estudos mais recentes apontam para taxas entre 15% e 40% de ocorrência de redução de pelo menos 10% na FEVE relacionada ao uso do trastuzumabe e, em 18% dos pacientes, a FEVE cai para menos de 53%. 40 , 41 A ocorrência de insuficiência cardíaca sintomática é relatada em 0,6% a 8,7% dos pacientes. 40

Uma das características da toxicidade dos agentes anti-HER2 que diferem da cardiotoxicidade das antraciclina é sua reversibilidade na maioria dos casos. Os determinantes da reversibilidade são a função cardiovascular prévia e a extensão do declínio da FEVE relacionado ao tratamento. Estudo recente demonstrou que todos os declínios de FEVE menores de 10% foram reversíveis. Porém, em casos de quedas da FEVE maiores que 10%, a reversibilidade foi observada em 91% dos pacientes com função cardiovascular basal normal e em apenas 71,4% daqueles com FEVE reduzida previamente à exposição. 42 Estudos apontam que, mesmo na presença de cardiotoxicidade, 70% a 80% dos pacientes continuam recebendo trastuzumabe e que o subgrupo que apresenta maior chance de toxicidade e mortalidade cardiovascular relacionada ao tratamento é formado por pacientes com FEVE reduzida previamente. 43

A disfunção ventricular e a insuficiência cardíaca clinicamente manifesta induzidas pelo trastuzumabe são geralmente reversíveis após a interrupção da quimioterapia e/ou após início do tratamento da insuficiência cardíaca. Os mecanismos de cardiotoxicidade induzida pela terapia anti-HER2 incluem alterações estruturais e funcionais nas proteínas contráteis e nas mitocôndrias, mas raramente levam à morte celular, explicando a potencial reversibilidade. A interrupção do tratamento com trastuzumabe está associada a aumento da recorrência do câncer, sendo a cardiotoxicidade a maior responsável pela suspensão do fármaco. 44

Na Tabela 6 , citam-se os fatores de risco para cardiotoxicidade da terapia anti-HER2.

Tratamento prévio ou concomitante com antraciclina

HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; T-DM1: ado-trastuzumabe entansina.

Durante o tratamento com trastuzumabe, recomenda-se monitoramento clínico e ecocardiográfico, respeitando-se a periodicidade ou se surgirem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (I, A) (Figura 5).

A inibição das vias de sinalização VEGF beneficia milhares de pacientes com câncer, mas alguns dos quimioterápicos dessa classe estão ligados a risco de cardiotoxicidade, que pode ser reversível ou irreversível, particularmente quando associados a tratamento concomitante ou prévio com outros quimioterápicos. 45 – 47

Os pacientes tratados com bevacizumabe apresentam risco de 4,74 (IC 95%: 1,6-11,18, $p = 0,001$) de desenvolverem quadros de insuficiência cardíaca congestiva quando comparados ao grupo placebo. 45 Fármacos como sunitinibe, pazopanibe e axitinibe também têm sido relacionados ao desenvolvimento de disfunção ventricular. Uma meta-análise incluindo um total de 10.553 pacientes observou uma incidência de insuficiência cardíaca congestiva de 3,2% (IC 95%: 1,8% - 5,8%) com o uso de inibidor de tirosina quinase VEGF. 47

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é complicação comum dessa classe de quimioterápicos e estudos sugerem que o tratamento adequado da HAS possa reduzir o risco de insuficiência cardíaca. 48 O prognóstico de pacientes que desenvolvem cardiotoxicidade associada aos inibidores VEGF é difícil de analisar, pois os candidatos a esses fármacos geralmente apresentam doença metastática e expectativa de vida reduzida. A maioria dos casos é reversível com o tratamento da disfunção ventricular. Os fatores de risco para cardiotoxicidade estão descritos na Tabela 7 .

Fármacos como os inibidores de tirosina quinase BCR-ABL modificaram o prognóstico de pacientes com leucemia mieloide crônica e tumores estromais gastrointestinais. Não há confirmação de cardiotoxicidade envolvendo imatinibe, porém nilotinibe e ponatinibe podem estar associados à cardiotoxicidade do tipo insuficiência cardíaca, HAS, arritmias e tromboembolismo. 49

Os inibidores de proteassoma são drogas relativamente novas no tratamento do mieloma múltiplo. Bortezomibe e carfilzomibe são os fármacos dessa classe e podem causar disfunção cardiovascular. Os proteassomas são complexos proteicos responsáveis por degradar proteínas disfuncionais e, além disso, essenciais para a sobrevivência do cardiomiócito. A incidência de insuficiência cardíaca com bortezomibe é de 4% e pode ser agravada pelo uso de esteroides. 50 Carfilzomibe é um inibidor irreversível e o mais potente dos proteassomas, podendo causar insuficiência cardíaca em até 25% dos pacientes. 51 , 52

A combinação da terapia com inibidores BRAF e MEK é, no momento, a primeira escolha no melanoma metastático com a mutação BRAF, apresentando significativa melhora na sobrevida dos pacientes. Atualmente, 3 inibidores BRAF (dabrafenibe, vemurafenibe e encorafenibe) e 3 inibidores MEK (trametinibe, cobimetinibe e binimetinibe) estão aprovados para o tratamento do melanoma. 53 – 55

Efeitos adversos cardiovasculares associados a esses inibidores têm sido relatados em vários estudos, especialmente redução na FEVE (5-11%), HAS (10-15%) e prolongamento do intervalo QT. 56 , 57 A inibição do BRAF e do MEK interfere com a sinalização cardiovascular MAPK, resultando em estresse oxidativo, apoptose de miócito e inibição de angiogênese. 56 , 57

Em meta-análise recente que inclui 5 estudos clínicos randomizados e 2.317 pacientes com melanoma em uso dos inibidores BRAF e MEK, demonstrou-se que o tratamento concomitante com esses inibidores está associado a risco aumentado de embolia pulmonar (4,4x), queda na FEVE (3,72x) e HAS (1,5x). Não houve aumento da ocorrência de arritmias, infarto e prolongamento do QT. Maior risco de insuficiência cardíaca foi detectado em pacientes com idade inferior a 55 anos. 58

O paclitaxel e o docetaxel são usados no tratamento de várias neoplasias sólidas. Cardiotoxicidade é fenômeno pouco frequente nesse grupo, com ocorrência de 12 por 100 (RR: 0,9 [0,53 -1,54]). 59

O docetaxel, em particular, parece estar associado a aumento da ocorrência de disfunção ventricular. Alguns relatos sugerem que os taxanos devem ser evitados em pacientes com disfunção ventricular prévia, com os mesmos critérios de não utilização de antraciclina. Há relatos de que os taxanos causam bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares, taquicardia ventricular e extrassístoles ventriculares. Porém, como os taxanos são usados em combinação com antraciclina, é desafiador afirmar seu potencial de cardiotoxicidade. 36 , 60

Os ICIs revolucionaram o tratamento do câncer. Esses imunoterápicos atuam modulando o sistema imunológico, inibindo a apoptose dos linfócitos T, gerando restauração da resposta celular antitumoral. Sua ação anti-apoptótica dá-se por inibição do CTLA-4 (ipilimumabe), do PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe) e do PDL-1 (atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe) 61 (Figura 6).

A cardiotoxicidade dos ICIs pode ser agrupada em duas categorias: efeitos adversos inflamatórios (miocardite, pericardite e vasculite) e toxicidade cardiovascular não inflamatória (síndrome Takotsubo-like , disfunção ventricular assintomática não inflamatória e arritmias). A maioria dos casos relatados é grave, com taxas de mortalidade de 50% na miocardite, 21% na doença pericárdica e 6% na vasculite. 62 As principais causas de mortalidade da miocardite são arritmias e choque cardiogênico. 62 – 64

Os eventos adversos ocorrem normalmente após a primeira ou segunda dose dos ICIs, mas há relatos esporádicos de eventos cardiovasculares até 32 semanas após o tratamento. A prevalência de envolvimento cardiovascular é maior em pacientes com terapia combinada, sexo feminino e idade acima de 75 anos. A prevalência de miocardite varia entre 0,06% e 0,3%. 62 , 63

Para pacientes que desenvolvem novos sintomas cardiovasculares durante ou logo após o tratamento com os ICIs ou que apresentam arritmia, anormalidade do sistema de condução ou disfunção ventricular ao ecocardiograma, recomenda-se iniciar investigação cardiovascular com dosagem de biomarcadores (troponina, NT-proBNP e proteína C reativa), ECG, painel viral, ecocardiograma com strain e RMC para confirmação diagnóstica e exclusão de miocardite viral (IIa, C).

Biópsia endomiocárdica deve ser considerada quando há suspeição diagnóstica mesmo com investigação inicial negativa (IIa, C).

A incidência atual de cardiotoxicidade induzida por radiação é difícil de ser estimada devido a algumas razões, como longo intervalo entre a exposição e a manifestação clínica de cardiotoxicidade, uso de quimioterapia cardiotóxica concomitante e melhoria progressiva nas técnicas de radiação nos últimos anos, com redução da incidência de lesão estrutural cardíaca. Os estudos apontam risco relativo de eventos cardiovasculares fatais em 2,2% a 12,7% de sobreviventes de linfoma e em 1% a 2,2% de pacientes com câncer de mama. 65 , 66 Entre os sobreviventes expostos a radioterapia, o risco de disfunção ventricular aumenta 4,9 vezes. 66 Na neoplasia de mama, é mais frequente cardiotoxicidade relacionada a radioterapia em pacientes com lesão em hemitórax esquerdo 67 e naquelas em uso concomitante de antraciclina. A lesão induzida pela radioterapia pode afetar o músculo cardíaco, as válvulas, o pericárdio, as coronárias e o sistema de condução, 68 podendo ser diagnosticada 10 a 15 anos após a radioterapia.

A prevenção da cardiotoxicidade deve ser realizada em todos os pacientes com câncer, com o reconhecimento dos fatores de risco cardiovasculares desde a consulta inicial, sendo recomendadas as seguintes medidas: cessação de tabagismo, cessação do alcoolismo, implementação de dieta regular visando à manutenção do peso adequado (índice de massa corpórea entre 18 e 24 kg/m²), prática de exercícios físicos (atividade física aeróbica moderada por 30 minutos por dia por pelo menos 5 vezes na semana), controle da HAS, tratamento do diabetes e da dislipidemia (I, B).

Os fármacos de escolha para o tratamento da HAS são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou os antagonistas do receptor da angiotensina (AT1). As estatinas são recomendadas no tratamento da dislipidemia, com o objetivo de manter níveis de LDL abaixo de 100 mg/dl. O tratamento do diabetes tem como fármaco de escolha a metformina e, em casos de insuficiência cardíaca associada, devem-se utilizar os inibidores do SGLT2 (empaglifozina, dapaglifozina, canaglifozina) e, em casos de doença coronariana, dar preferência aos agonistas do GLP-1 (liraglutida, dulaglutida e semaglutida) (IIa, C).

Na avaliação da proposta terapêutica, devem ser reconhecidos os fatores de risco para cardiotoxicidade e implementadas as medidas específicas de acordo com o regime (IIa, C).

Para pacientes com detecção de cardiotoxicidade subclínica (elevação de troponina ou redução no SLG absoluta $\geq 5\%$ ou relativa $\geq 15\%$):

o uso de IECA ou de AT1 ou de betabloqueador pode ser considerado com o objetivo de prevenir disfunção ventricular e eventos cardiovasculares (IIa, B);

repetir ecocardiografia com strain a cada 3 meses e dosagem de biomarcadores a cada ciclo, se assintomático, ou a qualquer momento, se surgirem sintomas (IIa, C);

quimioterapia não deve ser suspensa com base em alterações no strain e em biomarcadores (IIa, C);

considere encaminhar o paciente para o cardio-oncologista (IIa, C);

considere excluir doença isquêmica do coração (IIa, C);

considere iniciar dexrazoxano em pacientes que serão submetidos a doses altas de antraciclinas e com risco elevado de cardiotoxicidade (IIa, B).

Em pacientes com FEVE $\leq 50\%$ e $\geq 40\%$, terapia com IECA/AT1 e betabloqueador é recomendada antes do tratamento cardiotóxico (I, A).

Pacientes com FEVE $\leq 40\%$ não devem receber terapia com antraciclina a menos que não haja opções eficazes de tratamento (IIa, A).

Pacientes em uso de quimioterapia ou imunoterapia que desenvolvem insuficiência cardíaca e FEVE $< 40\%$, durante o tratamento, devem ter o tratamento antineoplásico suspenso temporariamente de acordo com discussão entre o cardiologista e o oncologista, e terapia para insuficiência cardíaca deve ser iniciada de acordo com as diretrizes e consensos (I, A).

Pacientes em uso de fármacos com potencial de cardiotoxicidade que apresentarem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca, devem ser encaminhados ao cardio-oncologista para avaliação clínica, realização de ecocardiograma e dosagem de biomarcadores (IIa, C).

As Figuras 7 e 8 apresentam os algoritmos de manejo da disfunção ventricular por antraciclinas e anti-HER2 que devem ser considerados (IIa, B).

Em pacientes com cardiotoxicidade por trastuzumabe, após a estabilização dos sintomas e a recuperação da FEVE para acima de 40%, a reintrodução do trastuzumabe deve ser considerada, desde que o paciente esteja sendo acompanhado pelo cardio-oncologista, com avaliação seriada por ecocardiografia e biomarcadores (IIa, B).

Em pacientes com cardiotoxicidade por trastuzumabe, não havendo melhora dos sintomas e persistindo FEVE abaixo de 40%, a reintrodução do trastuzumabe só deve ser considerada se não houver alternativa terapêutica após ampla discussão com oncologista (IIa, C).

Em pacientes em uso de sunitinibe ou outro fármaco anti-VEGF, avaliação e controle adequado da HAS são recomendados (IIa, C).

Em pacientes em uso de terapia com anticorpos monoclonais ou inibidores de tirosina quinase com ação anti-VEGF (bevacizumabe, sunitinibe, sorafenibe, axitinibe e pazopanibe), o maior risco de insuficiência cardíaca ocorre no início da terapia. Na presença de sinais e sintomas, deve-se investigar o paciente com ecocardiograma e dosagem de biomarcadores (IIa, B). Recomendam-se consultar o cardio-oncologista, iniciar tratamento para insuficiência cardíaca e suspender o fármaco em discussão com oncologista (IIa, C). Após recuperação do quadro clínico e da FEVE, considera-se reiniciar a quimioterapia (IIa, C).

Em pacientes com insuficiência cardíaca ou com disfunção ventricular, tratamento medicamentoso deve ser instituído de acordo com as diretrizes (I, A).

A indicação de dispositivo de assistência circulatória e de transplante cardíaco segue as recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica, devendo-se discutir com o oncologista, antes da indicação, o status do paciente e o prognóstico oncológico, levando-se sempre em consideração as preferências do paciente.

A indicação de transplante cardíaco para pacientes com câncer segue as recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica (Tabela 8). Porém, devem ser considerados para transplante apenas os pacientes com insuficiência cardíaca aguda ou crônica que atendam aos critérios de remissão ou cura do câncer por um período maior que 3 anos (IIa, C).

Havendo suspeita ou confirmação de miocardite por ICIs, a terapia com ICIs deve ser interrompida e corticosteroide iniciado imediatamente (metilprednisolona, 1g intravenoso por dia, por 3 a 5 dias, seguida de prednisona, 1-2 mg/kg/dia). O corticosteroide deve ser continuado até a resolução dos sintomas e a normalização da troponina, da função sistólica e das anormalidades de condução (IIa, C). Em casos de pericardite, recomenda-se a utilização de corticosteroide oral (IIa, C). Na síndrome de Takotsubo, pode-se considerar a pulsoterapia (IIa, C) e, na cardiomiopatia dilatada, o tratamento é de suporte (Tabela 9).

Em pacientes com miocardite refratária ou em situações graves com choque cardiogênico, outras terapias imunossupressoras como globulina antitimócito, infliximabe (exceto em pacientes com insuficiência cardíaca), micofenolato mofetil, ciclofosfamida ou abatacepte devem ser considerados (IIa, C).

Para pacientes com taquiarritmia ou bradiarritmia por ICIs, terapia apropriada medicamentosa e marca-passo devem ser considerados de acordo com as características clínicas (IIa, C).

A terapia com ICIs deve ser descontinuada nos casos de miocardite. A decisão de reiniciar a terapia deve ser individualizada, de acordo com o status do câncer, resposta ao tratamento, gravidade da cardiotoxicidade, analisando riscos e benefícios. Se o tratamento com ICIs for reiniciado, recomendam-se monoterapia com uma droga anti-PD1 e vigilância cardiovascular (IIa, C).

Considerar o uso do dexrazoxano em pacientes com câncer de mama metastático com dose planejada elevada de antraciclina (doxorubicina acima de 250 mg/m²) (I, A) e em pacientes com sarcoma e pacientes pediátricos com linfoma/leucemia (IIa, A).

Esta tabela detalha as toxicidades cardiovasculares associadas com os inibidores de checkpoint e potenciais estratégias de manejo. Muitas das estratégias listadas para outras toxicidades que não miocardite são extrapoladas da literatura de miocardite e baseadas em pequenas séries de casos ou relatos de casos. CV: cardiovascular; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RMC: ressonância magnética cardíaca. Tabela adaptada de Lenihan DJ et al. Proceedings . 18

A doença tromboembólica é afecção comum no paciente com câncer, sendo considerada a segunda causa de mortalidade nessa população.

O tromboembolismo venoso (TEV) inclui a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). É uma grave complicação em pacientes com câncer, nos quais é a segunda causa de óbito. As neoplasias são associadas ao aumento do risco e da gravidade e à recorrência da trombose, além de resultar em taxas maiores de complicações relacionadas ao tratamento. Ademais, o paciente com neoplasia tem uma chance 2 a 9 vezes maior de recorrência de eventos tromboembólicos. 70 – 72

O câncer induz um estado pró-trombótico devido à sua produção de micropartículas trombogênicas, à ativação plaquetária, às suas propriedades antifibrinolíticas e à produção de trombina. Além disso, a trombogênese é potencializada por fatores relacionados ao tipo de câncer, ao status da doença, ao uso de drogas concomitantes, 73 como agentes eritroestimulantes, à presença de anemia e leucocitose, à obesidade e ao fenótipo laboratorial trombogênico, como presença de altos níveis de dímero D e de fragmento 1+2 da protrombina. 74

Nos últimos 5 anos, alguns ensaios clínicos foram publicados especificamente na população oncológica, permitindo ampliar o arsenal terapêutico desses pacientes (Tabela 10). 75 , 76

Ensaio clínico randomizado; CASSINI = rivaroxabana em pacientes ambulatoriais de alto risco com câncer; AVERT = apixabana na prevenção de TEV em pacientes com câncer; HOKUSAI VTE = edoxabana versus dalteparina para tratamento de TEV sintomático; SELECT-D = anticoagulação em paciente com risco de recorrência de TEV; ADAM VTE = apixabana e dalteparina em TEV associado a neoplasia ativa; Caravaggio Study = apixabana para o tratamento de TEV associado ao câncer. EP: embolia pulmonar; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HR: razão de chance; IC: intervalo de confiança; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda. Tabela adaptada de: Lenihan DJ et al. Proceedings . 18

As recomendações para o manejo do TEV no paciente com câncer são:

A equipe multidisciplinar que acompanha os pacientes oncológicos deve educá-los quanto ao risco de TEV, particularmente em situações de alto risco, como cirurgias de grande porte e durante o tratamento quimioterápico (IIa, C).

Pacientes hospitalizados devem receber profilaxia farmacológica, na ausência de contraindicações (IIa, B).

Profilaxia farmacológica não deve ser feita de rotina em pacientes admitidos para pequenos procedimentos ou para infusão de quimioterapia ou para transplante (IIa, C).

Para pacientes ambulatoriais de baixo risco, anticoagulação de rotina para prevenção de TEV não está recomendada (III, B).

Profilaxia farmacológica ambulatorial com apixabana, rivaroxabana ou enoxaparina deve ser oferecida a pacientes de alto risco para TEV, mensurado pelo escore de Khorana (≥ 2) ou pelo CAT score configurando alto risco (mensuração de dímero D e avaliação do tipo de câncer) (IIa, A).

Na avaliação para profilaxia farmacológica ambulatorial, considere o risco de sangramento do paciente (maior nos tumores gastrointestinais) e suas preferências (IIa, C).

Pacientes com mieloma múltiplo em uso de talidomida ou lenalidomida ou dexametasona devem ser avaliados para a instituição de aspirina ou enoxaparina (IIa, C).

Pacientes que serão submetidos a cirurgia oncológica de grande porte devem receber profilaxia farmacológica de TEV (enoxaparina ou heparina de baixo peso molecular), que deve ser iniciada no pré-operatório, com exceção de pacientes com sangramento ativo ou alto risco de sangramento (I, A). Métodos mecânicos podem ser associados à profilaxia farmacológica, porém seu uso como monoterapia só deve ser feito em pacientes com contraindicação à heparina (IIa, B).

O regime combinado de profilaxia farmacológica e mecânica pode melhorar a eficácia, especialmente em pacientes de mais alto risco (IIa, B).

A trombopprofilaxia farmacológica para pacientes submetidos a cirurgia oncológica de grande porte deve se estender por 7 a 10 dias, devendo ser prolongada por 4 semanas de pós-operatório em casos de cirurgia abdominal aberta ou laparoscópica e em cirurgia pélvica se o paciente tem mais fatores de risco do tipo obesidade, imobilidade e história de TEV (IIa, B).

Em cirurgias menores ou de pequeno porte, a decisão do tempo de profilaxia deve ser personalizada (IIa, C).

O tratamento inicial do TEV no paciente oncológico pode ser realizado com heparina de baixo peso molecular (enoxaparina), heparina não fracionada, fondaparinux, apixabana ou rivaroxabana. Para pacientes iniciando tratamento com anticoagulação parenteral, a heparina de baixo peso molecular é preferida em relação à heparina não fracionada nos primeiros dias de tratamento, desde que o paciente não tenha disfunção renal (depuração de creatinina deve ser maior que 40 ml/min/m²) (I, A).

A anticoagulação a longo prazo pode ser realizada preferencialmente com heparina de baixo peso molecular, edoxabana, apixabana ou rivaroxabana por pelo menos 6 meses (I, A).

A varfarina pode ser utilizada no paciente com câncer na indisponibilidade de outras medicações ou em situações específicas de contraindicação aos outros anticoagulantes, como na insuficiência renal crônica dialítica (IIa, B).

Os anticoagulantes de ação direta (DOACs), como rivaroxabana e apixabana, estão associados a maiores taxas de sangramento, especialmente em neoplasias do trato gastrointestinal e geniturinárias (IIa, B).

Devem-se analisar caso a caso as interações medicamentosas dos DOACs no paciente com câncer (I, A).

Anticoagulação por tempo superior a 6 meses deve ser oferecida a pacientes com câncer ativo, como os metastáticos, ou em quimioterapia, devendo ser analisados risco e benefício (IIa, C).

Com base na opinião de especialistas, na ausência de estudos randomizados, a inserção de filtro de veia cava não deve ser recomendada a pacientes com trombose crônica ou estabelecida (tempo maior que 4 semanas) nem àqueles com contraindicações temporárias à terapia anticoagulante (IIa, C).

A varfarina é a primeira opção de anticoagulação nos pacientes com insuficiência renal crônica dialítica (IIa, B).

O filtro de veia cava pode ser considerado em pacientes com TEV agudo (nas últimas 4 semanas), com contraindicação absoluta a anticoagulante e se o TEV for de alto risco (IIa, C).

A TVP e o TEP incidentais devem ser tratados da mesma maneira do TEV sintomático, por terem desfechos semelhantes (IIa, C).

O tratamento do TEP subsegmentar ou do trombo venoso visceral ou esplâncnico deve ser considerado caso a caso, analisando-se potenciais benefícios e riscos da anticoagulação (IIa, C).

Pacientes com câncer devem ter seu risco de TEV avaliado ambulatorialmente com o escore de Khorana e o CAT score, devendo-se analisar os riscos e os benefícios dessa estratégia individualmente, por estar associada à redução de eventos tromboembólicos mas não à redução de mortalidade (IIa, B).

Em casos de sangramento clinicamente significativo associado à varfarina, o tratamento de escolha é a vitamina K intravenosa (10 mg) e o complexo protrombínico intravenoso (500 U/kg) (IIa, B).

Em casos de sangramento associado a rivaroxabana, edoxabana e apixabana, não há antídoto específico disponível. Portanto, recomenda-se a utilização de antifibrinolíticos (ácido tranexâmico, 1g a 2g intravenoso) e complexo protrombínico (500 U/kg intravenoso). Em casos de refratariedade, recomenda-se a utilização de plasma (15 ml/kg), crioprecipitado (1 U/kg) e plaquetas (1-2 unidades) por aférese (IIa, C).

Há variação substancial do risco de TEV em pacientes com câncer e diferentes situações clínicas. Os pacientes com câncer devem ter seu risco de TEV analisado na avaliação basal e periodicamente a partir de então, em particular no início da terapia antineoplásica e no momento da hospitalização. Fatores de risco individuais, incluindo biomarcadores ou sítio do câncer, não identificam com alta acurácia pacientes com câncer em risco de TEV. Ambulatorialmente, a avaliação deve ser feita por meio do escore de Khorana e do CAT score (IIa,C) (Tabelas 11 e 12 , respectivamente).

Em estudo epidemiológico com 279.719 participantes e comparando pacientes com neoplasia e controles sem neoplasia, a incidência de eventos arteriais foi de 4,7% nos primeiros e 2,2% nos controles em um período de 6 meses. 79 Geralmente, esses eventos ocorrem em indivíduos com neoplasias metastáticas de pâncreas, mama, colorretal e pulmão em uso de antraciclinas, taxanos e platina. O estado pró-trombótico pode favorecer eventos embólicos secundários à fibrilação atrial. Alguns fármacos antineoplásicos, especialmente inibidores VEGF, podem induzir complicações tromboembólicas. Em pacientes sob terapia hormonal, maiores taxas de eventos trombóticos arteriais são observadas mais frequentemente com os inibidores de aromatase do que com o tamoxifeno. Em muitos casos, quinases e suas vias desempenham papel crítico na homeostase vascular e metabólica das células. A inibição dessas quinases pode causar sequelas cardiovasculares, dependendo do tipo de quinase. As toxicidades vasculares mais preocupantes que podem ocorrer com os novos agentes incluem eventos isquêmicos arteriais, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e isquemia de membro, assim como eventos tromboembólicos venosos. 79

Relatos recentes mostram que a terapia com inibidor de VEGF resulta em eventos vasculares adversos, como dissecação de aorta, acidente vascular cerebral e trombose arterial e venosa. O bevacizumabe é associado a maior taxa de TEV dentre os inibidores VEGF, aproximadamente 12% comparado a 2% com os outros fármacos. 49 , 80

O tratamento de neoplasias de próstata localmente avançada baseia-se no controle hormonal de testosterona. Esse bloqueio pode ser obtido cirurgicamente (orquiectomia) ou pela terapia medicamentosa de privação androgênica. Os agonistas de GnRH (hormônio liberador de

gonadotrofina: leuprolide, goserelina e triptorelina) e os antagonistas de GnRH (degarelix) causam bloqueio central com redução dos níveis de hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante e testosterona. Os inibidores de receptor androgênico adrenal (abiraterona) e os inibidores diretos androgênicos (enzalutamida) também agem reduzindo a testosterona. São medicações utilizadas com intenção curativa em pacientes de alto risco com doença não metastática e como terapia padrão na doença metastática. Entender o impacto dessas medicações no risco cardiovascular é importante, pois muitos dos fatores de risco que levam ao câncer de próstata também podem resultar em doença cardiovascular, como idade avançada, tabagismo, dieta e obesidade. Estudos apontam detecção mais prevalente desses fatores de risco na população de pacientes com câncer de próstata.

A terapia antiandrogênica reconhecida leva a alterações metabólicas caracterizadas por hiperinsulinemia, hipercolesterolemia e alterações na composição corporal, com aumento da gordura predominantemente visceral e redução de massa magra. A síndrome metabólica resultante da terapia antiandrogênica está associada a aumento de complicações cardiovasculares. Recomenda-se a modificação dos fatores de risco com terapia hipolipemiante, tratamento anti-hipertensivo, controle estrito da glicemia e utilização de antiagregantes plaquetários (IIa, B).

Diversos fatores presentes nos pacientes com câncer, como infecção, distúrbios hidroeletrólíticos, desidratação, procedimentos cirúrgicos e terapias oncológicas e adjuvantes, predis põem à ocorrência de arritmias cardíacas. 81 Essas arritmias são complicações relativamente frequentes em pacientes com câncer e estima-se que ocorram em 16-36% desses pacientes. 82 , 83

Os tipos de arritmias cardíacas no paciente oncológico incluem amplo espectro: taquicardia sinusal, bradiarritmias, taquiarritmias e distúrbios de condução. Dentre as arritmias supraventriculares, a mais comum é a fibrilação atrial. Taquicardia ventricular e fibrilação ventricular são raras, mas podem ocorrer especialmente na presença do alargamento do QT e em pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia. 84 , 85 A Tabela 13 apresenta os principais fármacos e a incidência de arritmias cardíacas.

BAV: bloqueio atrioventricular; FA: fibrilação atrial; TSV: taquicardia supraventricular; TV: taquicardia ventricular.

O diagnóstico do prolongamento do intervalo QT é eletrocardiográfico, devendo-se calcular o QTc pela fórmula de Bazett $QT / (RR)^{1/2}$ ou Fridericia $QT / (RR)^{1/3}$. Consideram-se normais valores de $QTc \leq 440$ ms nos homens e entre 450 e 460 ms nas mulheres. Tanto fatores congênitos como adquiridos podem ser responsáveis por prolongamento do QT. Dentre as condições mais citadas estão: sexo feminino, bradicardia, anormalidades eletrolíticas, efeitos de drogas, isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, miocardites, hipotermia e canalopatias. 86

O prolongamento do QT é uma preocupação em pacientes com câncer, pois tanto o tratamento oncológico como os distúrbios hidroeletrólíticos e as medicações concomitantes podem contribuir para esse prolongamento e para a predisposição à ocorrência de arritmias complexas. 83 A monitorização do QT e a correção de fatores que contribuam para o prolongamento do QT devem ser consideradas em pacientes em uso de medicações que aumentem o intervalo QT. A cardiotoxicidade é definida quando há prolongamento de $QTc > 500$ ms e/ou variação do QT > 60 ms do basal (Tabela 14). 87 , 88

ECG: eletrocardiograma; QTc: intervalo QT corrigido. Fonte: Adaptado de Porta-Sanchez et al. 88

O intervalo QT e os fatores de risco associados com prolongamento do QT devem ser avaliados antes e depois do tratamento com as drogas sabidamente relacionadas a arritmias cardíacas, como inibidores de tirosina quinase (crizotinibe, dasatinibe, sunitinibe) e trióxido de arsênio. A avaliação do ECG e dos eletrólitos deve ser feita durante o tratamento nos momentos basal, 7-15

dias após o início da terapêutica, após mudanças em doses nos primeiros 3 meses e a depender da frequência da terapia. Antes do adiamento da quimioterapia, deve-se considerar a suspensão de outros medicamentos relacionados ao prolongamento do QT, como antieméticos, antidepressivos, antiarrítmicos, antifúngicos, antipsicóticos. A correção de distúrbio hidroeletrólítico também deve ser realizada. Pacientes em uso de trióxido de arsênio devem ser monitorados com ECG semanalmente. 22

O prolongamento do intervalo QT aumenta a incidência de arritmias ventriculares e torsades de points. 88 As taquicardias ventriculares, em geral, estão associadas a miocardiopatias estruturais [doença arterial coronariana (DAC), miocardiopatia dilatada, cardiopatias do ventrículo direito, anormalidades congênitas, miocardiopatia hipertrófica e canalopatias]. 89 O objetivo do tratamento das arritmias ventriculares é diminuir morbidade e eventos de morte súbita, sendo fundamental avaliar os fatores desencadeantes. Indica-se terapêutica farmacológica para casos refratários e/ou sintomáticos. 90

A fibrilação atrial é a arritmia cardíaca mais frequente no paciente oncológico. Sua ocorrência está relacionada ao estado pró-inflamatório desses pacientes e também à resposta inflamatória à cirurgia oncológica e aos efeitos cardiotóxicos da terapia antineoplásica. 91 A compreensão dos mecanismos que desencadeiam fibrilação atrial e promovem sua manutenção é importante para que haja prevenção.

Diversos mecanismos podem induzir fibrilação atrial, tais como alteração miocárdica por distúrbio hidroeletrólítico, dano lipossomal e mitocondrial, inflamação, doença pericárdica e aumento do estresse oxidativo induzindo apoptose celular. 92

Existe grande dificuldade em se estabelecer a relação causal dos eventos arrítmicos com cada quimioterápico. Primeiramente, em razão do pequeno número de estudos publicados e da administração simultânea de muitas drogas, que tornam difícil relacionar droga e efeito. Os quimioterápicos mais associados a arritmias são as antraciclinas (doxorrubicina, epirubicina), os agentes antimicrotúbulos (paclitaxel e docetaxel), os antimetabólitos (5-fluorouracil, capecitabina e gencitabina), os agentes alquilantes (cisplatina e ciclofosfamida), os inibidores da tirosina quinase (ibrutinibe, ponatinibe, sorafenibe e sunitinibe) e os anticorpos monoclonais (trastuzumabe e cetuximabe), além dos imunoterápicos.

O câncer é associado a um estado pró-trombótico, podendo aumentar o risco de eventos embólicos no paciente com fibrilação atrial, que também apresenta maior ocorrência de complicações hemorrágicas decorrentes do tratamento e, portanto, maior morbimortalidade. Não há recomendações baseadas em consensos e diretrizes sobre o uso dos antitrombóticos em pacientes com fibrilação atrial. 85 , 93

A escolha da terapia antrritrombótica no paciente com câncer deve ser individualizada, analisando-se os fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, as interações medicamentosas, o risco de trombose e o risco de sangramento (IIa, B).

Deve-se evitar a varfarina no paciente oncológico com fibrilação atrial, pois essa droga é associada a menor eficácia e a maior risco de sangramento por interações medicamentosas, pela presença de maior ocorrência de disfunção hepática, alterações dietéticas, caquexia e desnutrição (IIa, B).

Os DOACs (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana) são superiores à varfarina em termos de eficácia e sangramento na população geral com fibrilação atrial, porém a evidência para sua utilização no paciente com câncer vem de análises de subestudos e de dados observacionais (IIa, B).

Apesar de não haver validação dos escores clássicos na população com câncer, recomenda-se iniciar anticoagulação nesses pacientes utilizando-se os mesmos critérios adotados na população

sem câncer: escores CHADS 2 e CHA 2 DS 2 -VASc acima de 2 indicam anticoagulação (IIa, C) (Tabela 15).

AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio.

A terapia antitrombótica no paciente com câncer deve ser personalizada, analisando-se perfil do paciente, tipo de câncer, risco de trombose e de sangramento, esse último por exemplo, por meio do escore de HAS-BLED (IIa, C) (Tabela 16).

Não há estudos prospectivos e randomizados sobre DOACs em pacientes com câncer e fibrilação atrial. Análise de subestudos dos ensaios clínicos randomizados demonstra segurança e eficácia daquelas drogas nos pacientes com câncer. Essa evidência associada ao resultado de estudos em TEV e câncer, que confirmam a superioridade dos DOACs quando comparados a heparina de baixo peso molecular, sugere que os DOACs são opção viável como terapia antitrombótica nos pacientes com câncer e fibrilação atrial (IIa, C).

Uso rotineiro de DOACs em pacientes com fibrilação atrial e tumores do trato gastrointestinal e geniturinário pode ser considerado, devendo ser analisado risco potencial de sangramento (IIb,B).

Recomenda-se o envolvimento do cardiologista desde o início no manejo do paciente com câncer e fibrilação atrial, devido às maiores taxas de uso de anticoagulação e menor incidência de complicações isquêmicas e hemorrágicas (IIa, C).

A DAC e o câncer apresentam diversos fatores de risco em comum e frequentemente coexistem no mesmo paciente (Figura 9). A presença de fatores de risco, como idade avançada, tabagismo, diabetes, HAS, sedentarismo e dislipidemia, é elevada nos pacientes com câncer. 94 Outros fatores comuns nesses pacientes e que contribuem para o desenvolvimento de DAC são disfunção endotelial, estresse oxidativo, predisposição genética e inflamação crônica. 95

O tratamento oncológico também contribui para a elevada prevalência de DAC nos pacientes oncológicos. 49 Pacientes com câncer de pulmão submetidos a tratamento quimioterápico apresentam aumento de 5,3 vezes (IC 95%: 2,002-14,152) no risco de lesão coronariana importante, o que sugere que esse tratamento possa estar associado com complexidade anatômica. 96 Os mecanismos principais de acometimento de DAC relacionada a terapia oncológica são: vasoespasmo, trombose e aterosclerose acelerada. 49

Nos pacientes em uso de cisplatina de modo isolado ou em associação com vincristina ou bleomicina, observou-se trombose coronária em angiografia coronária sem aterosclerose prévia. Essas drogas podem induzir disfunção/lesão endotelial, que parece ser o mecanismo básico da alteração vasoativa causada por esses fármacos. 97 – 99 A cisplatina leva à morte de células endoteliais pela produção de micropartículas pró-coagulantes. 100

Outra classe de quimioterápico tipicamente relacionada a DAC nos pacientes com câncer são os antimetabólitos, especialmente o 5-fluorouracil e a capecitabina. A incidência de angina ou quadros agudos varia de 3,9% a 12,5%. 101 O mecanismo pelo qual esses fármacos causam toxicidade não está completamente estabelecido e várias hipóteses foram geradas para explicar esses quadros, tais como vasoespasmo agudo, toxicidade direta aos miócitos, disfunção endotelial e estado de hipercoagulabilidade causando trombose. 101 , 102 O vasoespasmo agudo é frequentemente observado e estudos experimentais sugerem que a vasoconstrição causada pelo 5-fluorouracil esteja relacionada a proteína quinase C e endotelina-1. 103 , 104 De modo semelhante ao 5-fluorouracil, os taxanos são outra classe de fármacos que induzem quadros de angina secundários a espasmos coronarianos. A incidência de dor torácica relatada em pacientes em uso de paclitaxel é de aproximadamente 0,2-4%. 105 , 106

Aterosclerose acelerada tem sido observada em pacientes recebendo tratamento com os inibidores de tirosina quinase de segunda e terceira gerações. Esses fármacos apresentam risco aumentado de oclusão coronária quando comparados a imatinibe (OR = 3,45 [IC 95%: 2,30-5,18]). 107 Dos inibidores de tirosina quinase, o ponatinibe parece ser o mais relacionado a toxicidade vascular. Tromboses arterial e venosa foram descritas em 27% dos pacientes recebendo ponatinibe, independentemente da presença de fatores de risco cardiovasculares. 107 Os pacientes tratados com bevacizumabe apresentam elevado risco de isquemia coronariana quando comparados a grupo controle (RR: 2,47; IC 95%: 1,4-4,36). 108 Os pacientes em uso de ICIs apresentam uma composição de células inflamatórias alterada na placa aterosclerótica (aumento de células TCD3+ em relação a macrófagos CD68+), que pode predispor a progressão de placa e/ou eventos coronários clínicos. 109

O tratamento radioterápico é classicamente relacionado ao desenvolvimento de DAC, em geral reportado de modo tardio após exposição à radiação. A incidência é variável na literatura, com tendência à redução nas últimas décadas em virtude de técnicas mais modernas que diminuem a radiação direta ao coração. A patogênese da DAC é multifatorial, resultando em lesão miocárdica direta, alteração do tônus vascular, ativação inflamatória e estresse oxidativo. 110 , 111

Em virtude da complexidade do paciente com câncer e DAC, sua mortalidade é maior do que a de pacientes sem câncer a longo prazo. 112 , 113 Na abordagem desses pacientes, é importante conhecer o prognóstico oncológico, as perspectivas terapêuticas e a programação de cirurgias oncológicas. O controle de fatores de risco deve ser reforçado nos pacientes com DAC evidenciada. O uso de stent farmacológico deve ser preferido nesses pacientes quando indicada intervenção terapêutica. 114 A terapia com antiplaquetários deve ser mantida conforme diretrizes habituais de abordagem de DAC e síndrome coronariana aguda, a menos que existam contraindicações, como sangramento tumoral. 115 – 117

O controle de fatores de risco (HAS, diabetes, dislipidemias) e da perda ponderal, a cessação de tabagismo e a orientação dietética devem ser feitos em todos os pacientes que serão submetidos a fármacos com predisposição a DAC (I, A).

O stent farmacológico deve ser preferido nesses pacientes (IIa, B).

A dupla antiagregação pode ser mantida em pacientes com níveis de plaquetas > 30 mil, na ausência de contraindicação (IIa, B).

A pesquisa de DAC está indicada em pacientes após 5 anos da exposição mediastinal a dose de 30 Gy ou mais (IIa, B).

Nos pacientes que apresentaram síndrome coronariana aguda com 5-fluorouracil, recomenda-se a avaliação do cardio-oncologista e deve-se considerar a estratificação de DAC (IIa, B).

Pode-se considerar a re-exposição em pacientes que apresentaram eventos leves, que estejam assintomáticos e cujo benefício do 5-fluorouracil tenha impacto prognóstico. O uso de nitratos e vasodilatadores pode ser considerado nesse cenário (IIb, B).

A prevalência de HAS é maior nos pacientes com câncer e sobreviventes quando comparados à população geral. 118 A HAS é o principal fator de risco modificável de eventos cardiovasculares nesses pacientes. 119 A HAS, a doença renal crônica, a doença cardiovascular e o câncer têm fatores de risco em comum, como tabagismo, obesidade e diabetes. Muitos tipos de câncer e seus tratamentos causam ou agravam a HAS preexistente por efeitos vasculares, endoteliais e renais. 22

Recomenda-se a aferição periódica da pressão arterial no paciente com câncer (IIa, C).

A seleção de agentes anti-hipertensivos deve levar em consideração fatores de risco individuais, efeitos do tratamento antineoplásico e interações medicamentosas. Estima-se que 35% dos pacientes com câncer desenvolverão HAS ao longo do tratamento. Pacientes com história de câncer têm uma prevalência maior de HAS que a população geral. 94 Pacientes com câncer renal, gástrico e ovariano têm níveis tensionais mais elevados que aqueles com outros sítios tumorais. Exposição a quimioterapia é um fator de risco independente para HAS. 120

A terapia com inibidores de tirosina quinase anti-VEGF e inibidores de tirosina quinase multi-alvo acentua e induz HAS. 121 Os mecanismos são redução da produção de óxido nítrico e de angiogênese, levando a aumento da resistência vascular sistêmica. A terapia anti-VEGF leva à retenção fluida por comprometer a natriurese, além de induzir vasoconstrição mediada por endotelina-1 e microangiopatia trombótica, semelhante à fisiopatologia da eclampsia. 121 Em recente meta-análise publicada, o uso dos inibidores de tirosina quinase anti-VEGF aumentou o risco de cardiotoxicidade, como HAS, sangramento e disfunção ventricular. A HAS foi a cardiotoxicidade vascular mais comum. 122

Os agentes alquilantes parecem induzir HAS por nefrotoxicidade, porém não há muita evidência de seu real efeito na pressão arterial. A ciclofosfamida tem sido associada a complicações vasculares múltiplas, como doença veno-oclusiva no pulmão e fígado, doença tromboembólica e isquemia miocárdica. A evidência pré-clínica demonstra injúria endotelial e anormalidades do sistema renina-angiotensina-aldosterona nos animais tratados com ciclofosfamida. 21 , 22

Tanto a ifosfamida quanto a cisplatina aparentemente induzem HAS por causar nefrotoxicidade. 123 Os agentes antimicrotúbulos afetam a mitose, agindo na tubulina para impedir a polimerização do microtúbulo. Estudos experimentais mostram que a vimblastina atua no endotélio e na apoptose, porém seu efeito na HAS é desconhecido. 124 , 125 A gencitabina e os inibidores de proteassoma podem desencadear HAS associada a microangiopatia trombótica. As medicações adjuvantes utilizadas nos pacientes com câncer associadas a HAS são: corticosteroides, eritropoietina, inibidores de calcineurina e anti-inflamatórios.

A HAS pode ser uma manifestação paraneoplásica do carcinoma hepatocelular, câncer renal, doença carcinoide, entre outras. Ocorre por produção de renina, angiotensinogênio, angiotensina I ou catecolaminas. Entre indivíduos com carcinoma de células renais, a prevalência de HAS excede 75% e ocorre pela perda de néfrons relacionada a nefrectomia e particularmente pelo tratamento com inibidores VEGF. Além disso, o carcinoma renal pode secretar peptídeos vasoativos, principalmente a endotelina-1. A presença de HAS no câncer renal pode significar doença mais agressiva, com impacto negativo no prognóstico. 126 , 127 O feocromocitoma e o paraganglioma são tumores neuroendócrinos das células cromafins, com incidência anual de 0,8 por 100 mil pessoas. A HAS relacionada a esses tumores é causada por secreção de catecolaminas (norepinefrina, epinefrina e dopamina) e pode estar associada a sintomas como cefaleia, palpitações e sudorese. 128

O paciente com câncer e HAS têm maior incidência de insuficiências cardíaca e renal. A HAS é fator de risco independente de DAC, insuficiência cardíaca e arritmia, sendo o principal fator de risco modificável para evitar insuficiência cardíaca. 47 , 129

A pressão arterial deve ser aferida de maneira adequada e periódica no paciente com câncer (I, A).

Pacientes em uso de inibidores de tirosina quinase anti-VEGF, inibidores de tirosina quinase multi-alvo, agentes alquilantes ou esteroides em altas doses devem ser submetidos a monitorização mais frequente da pressão arterial (IIa, C).

A meta da pressão arterial no paciente com câncer segue as recomendações do paciente sem câncer: < 130 x 80 mmHg (IIa, B).

O tratamento medicamentoso deve ser personalizado, porém a demonstração de proteinúria ou de disfunção ventricular determina a indicação de IECA ou AT1 (IIa, B).

No caso de não haver proteinúria ou disfunção ventricular, bloqueador de canal de cálcio do tipo diidropiridina (amlodipina) pode ser iniciado (IIa, C).

Diuréticos devem ser utilizados com critério bem definido e vigilância pelo risco de hipovolemia e distúrbios hidroeletrólíticos (IIa, C).

Bloqueador de canal de cálcio não diidropiridínico (verapamil e diltiazem) em pacientes com câncer (III, B). Esses medicamentos, por serem metabolizados no CYP3A4, podem alterar os níveis séricos dos quimioterápicos.

Sugere-se buscar causas secundárias de HAS, como hipovolemia e dor (IIa, C).

Realização: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021): Brivaldo Markman Filho

Nota: Estas diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Abdel-Qadir H Thavendiranathan P Austin PC Lee DS Amir E Tu JV Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study Eur Heart J 2019 40 48 3913 3920 31318428 10.1093/eurheartj/ehz460 1. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. Eur Heart J. 2019;40(48):3913-20. 10.1093/eurheartj/ehz460 31318428 2 Brant LCC Nascimento BR Passos VMA Duncan BB Bensenor IJM Malta DC Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease Rev Bras Epidemiol 2017 20Suppl 01 Suppl01 116 128 10.1590/1980-5497201700050010 28658377 2. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenor IJM, Malta DC, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. Rev Bras Epidemiol. 2017;20Suppl 01(Suppl 01):116-28. 10.1590/1980-5497201700050010 28658377 3 Collaborators GBDB Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study. 2016 Lancet 2018 392 10149 760 775 30037735 10.1016/S0140-6736(18)31221-2 PMC6123514 3. Collaborators GBDB. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study. 2016. Lancet 2018;392(10149):760-75. 10.1016/S0140-6736(18)31221-2 PMC6123514 30037735 4 Ala CK Klein AL Moslehi JJ Cancer Treatment-Associated Pericardial Disease: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management Curr Cardiol Rep 2019 21 12 156 156 31768769 10.1007/s11886-019-1225-6 4. Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer Treatment-Associated Pericardial Disease: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. Curr Cardiol Rep. 2019;21(12):156. 10.1007/s11886-019-1225-6 31768769 5 Alfano CM Cheville AL Mustian K Developing High-Quality Cancer Rehabilitation Programs: A Timely Need Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016 35 241 249 27249704 10.1200/EDBK_156164 5. Alfano CM, Cheville AL, Mustian K. Developing High-Quality Cancer Rehabilitation Programs: A Timely Need. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:241-9. 10.1200/EDBK_156164 27249704 6 Global Burden of Disease Cancer C Fitzmaurice C Abate D Abbasi N Abbastabar H Abd-Allah F Global, Regional, and

National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study JAMA Oncol 2019 5 12 1749 1768 31560378 10.1001/jamaoncol.2019.2996 PMC6777271 6. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2019; 5(12):1749-68 10.1001/jamaoncol.2019.2996 PMC6777271 31560378 7 Al-Kindi SG Oliveira GH Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology Mayo Clin Proc 2016 91 1 81 83 26602599 10.1016/j.mayocp.2015.09.009 7. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. Mayo Clin Proc. 2016;91(1):81-3. 10.1016/j.mayocp.2015.09.009 26602599 8 Tan C Tasaka H Yu KP Murphy ML Karnofsky DA Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia Cancer 1967 20 3 333 353 4290058 10.1002/1097-0142(1967)20:3<333::aid-cnrcr2820200302>3.0.co;2-k 8. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. Cancer. 1967;20(3):333-53. 10.1002/1097-0142(1967)20:3<333::aid-cnrcr2820200302>3.0.co;2-k 4290058 9 Ainger LE Bushore J Johnson WW Ito J Daunomycin: a cardiotoxic agent J Natl Med Assoc 1971 63 4 261 267 5142139 PMC2609992 9. Ainger LE, Bushore J, Johnson WW, Ito J. Daunomycin: a cardiotoxic agent. J Natl Med Assoc. 1971;63(4):261-7. PMC2609992 5142139 10 Lipshultz SE Lipsitz SR Mone SM Goorin AM Sallan SE Sanders SP Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer N Engl J Med 1995 332 26 1738 1743 7760889 10.1056/NEJM199506293322602 10. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. N Engl J Med. 1995;332(26):1738-43. 10.1056/NEJM199506293322602 7760889 11 Cardinale D Sandri MT Colombo A Colombo N Boeri M Lamantia G Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy Circulation 2004 109 22 2749 2754 15148277 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC 11. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. Circulation. 2004;109(22):2749-54. 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC 15148277 12 Allen S Brown V Prabhu P Scott M Rockall T Preston S A randomised controlled trial to assess whether prehabilitation improves fitness in patients undergoing neoadjuvant treatment prior to oesophagogastric cancer surgery: study protocol BMJ Open 2018 12 22 8 12 e023190 10.1136/bmjopen-2018-023190 PMC6318540 30580268 12. Allen S, Brown V, Prabhu P, Scott M, Rockall T, Preston S, et al. A randomised controlled trial to assess whether prehabilitation improves fitness in patients undergoing neoadjuvant treatment prior to oesophagogastric cancer surgery: study protocol. BMJ Open. 2018 Dec 22;8(12):e023190. 10.1136/bmjopen-2018-023190 PMC6318540 30580268 13 Amigoni M Giannattasio C Frascini D Galbiati M Capra AC Madotto F Low anthracyclines doses-induced cardiotoxicity in acute lymphoblastic leukemia long-term female survivors Pediatr Blood Cancer 2010 55 7 1343 1347 20589666 10.1002/pbc.22637 13. Amigoni M, Giannattasio C, Frascini D, Galbiati M, Capra AC, Madotto F, et al. Low anthracyclines doses-induced cardiotoxicity in acute lymphoblastic leukemia long-term female survivors. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(7):1343-7. 10.1002/pbc.22637 20589666 14 Anker MS Hadzibegovic S Lena A Belenkov Y Bergler-Klein J de Boer RA Recent advances in cardio-oncology: a report from the 'Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019' ESC Heart Fail 2019 6 6 1140 1148 31884717 10.1002/ehf2.12551 PMC6989292 14. Anker MS, Hadzibegovic S, Lena A, Belenkov Y, Bergler-Klein J, de Boer RA, et al. Recent advances in cardio-oncology: a report from the 'Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019'. ESC Heart Fail. 2019;6(6):1140-8. 10.1002/ehf2.12551 PMC6989292 31884717 15 Anquetil C Salem JE Lebrun-Vignes B Johnson DB Mammen AL Stenzel W Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis Circulation 2018 138 7 743 745 30359135 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898 15. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, et al. Immune

Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis. *Circulation*. 2018;138(7):743-5.

10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898 30359135 16 Armenian SH Lacchetti C Barac A Carver J Constine LS Denduluri N Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline *J Clin Oncol* 2017 35 8 893 911 27918725 10.1200/JCO.2016.70.5400 16. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. 10.1200/JCO.2016.70.5400 27918725 17 Hajjar LA 5th Global Cardio-Oncology Summit *Frontiers Media SA* 2019 17. Hajjar LA. 5th Global Cardio-Oncology Summit. *Frontiers Media SA*; 2019. 18 Lenihan DJ Fradley MG Dent S Brezden-Masley C Carver J Kalil K Filho Proceedings From the Global Cardio-Oncology Summit: The Top 10 Priorities to Actualize for CardioOncology *JACC: CardioOncology* 2019 1 2 256 272 34396188 10.1016/j.jacc.2019.11.007 PMC8352295 18. Lenihan DJ, Fradley MG, Dent S, Brezden-Masley C, Carver J, Kalil Filho K, et al. Proceedings From the Global Cardio-Oncology Summit: The Top 10 Priorities to Actualize for CardioOncology. *JACC: CardioOncology*. 2019;1(2):256-72. 10.1016/j.jacc.2019.11.007 PMC8352295 34396188 19 Curigliano G Cardinale D Suter T Plataniotis G de Azambuja E Sandri MT Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines *Ann Oncol* 2012 23 Suppl 7 vii155 vii166 22997448 10.1093/annonc/mds293 19. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-66. 10.1093/annonc/mds293 22997448 20 Chow EJ Baker KS Lee SJ Flowers ME Cushing-Haugen KL Inamoto Y Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation *J Clin Oncol* 2014 32 3 191 198 24297944 10.1200/JCO.2013.52.6582 PMC3887476 20. Chow EJ, Baker KS, Lee SJ, Flowers ME, Cushing-Haugen KL, Inamoto Y, et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):191-8. 10.1200/JCO.2013.52.6582 PMC3887476 24297944 21 Curigliano G Lenihan D Fradley M Ganatra S Barac A Blaes A Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations *Ann Oncol* 2020 31 2 171 190 31959335 10.1016/j.annonc.2019.10.023 PMC8019325 21. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. 10.1016/j.annonc.2019.10.023 PMC8019325 31959335 22 Zamorano JL Lancellotti P Rodriguez Munoz D Aboyans V Asteggiano R Galderisi M 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 27567406 10.1093/eurheartj/ehw211 22. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, 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):2768-801. 10.1093/eurheartj/ehw211 27567406 23 Lenihan DJ Hartlage G DeCara J Blaes A Finet JE Lyon AR Cardio-Oncology Training: A Proposal From the International Cardioncology Society and Canadian Cardiac Oncology Network for a New Multidisciplinary Specialty *J Card Fail* 2016 22 6 465 471 27038642 10.1016/j.cardfail.2016.03.012 23. Lenihan DJ, Hartlage G, DeCara J, Blaes A, Finet JE, Lyon AR, et al. Cardio-Oncology Training: A Proposal From the International Cardioncology Society and Canadian Cardiac Oncology Network for a New Multidisciplinary Specialty. *J Card Fail* 2016;22(6):465-71. 10.1016/j.cardfail.2016.03.012 27038642 24 McGowan JV Chung R Maulik A Piotrowska I Walker JM Yellon DM Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity *Cardiovasc Drugs Ther* 2017 31 1 63 75 28185035 10.1007/s10557-016-6711-0 PMC5346598 24. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75. 10.1007/s10557-016-6711-0 PMC5346598 28185035 25 Lyon AR Dent S Stanway S Earl H Brezden-Masley C Cohen-Solal A Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study

Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society Eur J Heart Fail 2020 28 5 10.1002/ejhf.1920 on line PMC8019326 32463967 25. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020.;28 maio. Doi;10.1002/ejhf.1920 on line 10.1002/ejhf.1920 PMC8019326 32463967 26 Shankar SM Marina N Hudson MM Hodgson DC Adams MJ Landier W Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group Pediatrics 2008 121 2 e387 e396 Epub 2008 Jan 10 18187811 10.1542/peds.2007-0575 26. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. Pediatrics. 2008;121(2):e387-96. Epub 2008 Jan 10. 10.1542/peds.2007-0575 18187811 27 Henriksen PA Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention Heart 2018 104 12 971 977 29217634 10.1136/heartjnl-2017-312103 27. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart. 2018;104(12):971-7. 10.1136/heartjnl-2017-312103 29217634 28 Narezkina A Nasim K Anthracycline Cardiotoxicity Circ Heart Fail 2019 12 3 e005910 30871350 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005910 28. Narezkina A, Nasim K. Anthracycline Cardiotoxicity. Circ Heart Fail. 2019;12(3):e005910. 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005910 30871350 29 Zhang S Liu X Bawa-Khalfe T Lu LS Lyu YL Liu LF Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity Nat Med 2012 18 11 1639 1642 23104132 10.1038/nm.2919 29. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med. 2012;18(11):1639-42. 10.1038/nm.2919 23104132 30 He Q Wang F Ryan TD Chalasani M Redington AN Repeated Remote Ischemic Conditioning Reduces Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity JACC: CardioOncology 2020 2 1 41 52 34396208 10.1016/j.jacc.2020.01.005 PMC8352345 30. He Q, Wang F, Ryan TD, Chalasani M, Redington AN. Repeated Remote Ischemic Conditioning Reduces Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. JACC: CardioOncology. 2020;2(1):41-52. 10.1016/j.jacc.2020.01.005 PMC8352345 34396208 31 Coelho OR Filho Shah RV Mitchell R Neilan TG Moreno H Simonson B Jr Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling Circulation 2013 128 11 1225 1233 23912910 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000438 PMC5308548 31. Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R, Neilan TG, Moreno H, Jr., Simonson B, et al. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling. Circulation. 2013;128(11):1225-33. 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000438 PMC5308548 23912910 32 Ewer MS Ewer SM Cardiotoxicity of anticancer treatments Nat Rev Cardiol 2015 12 11 620 620 10.1038/nrcardio.2015.133 26292190 32. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. Nat Rev Cardiol 2015;12(11):620. 10.1038/nrcardio.2015.133 26292190 33 Boyd A Stoodley P Richards D Hui R Harnett P Vo K Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study PLoS One 2017 4 13 12 4 e0175544 28407011 10.1371/journal.pone.0175544 PMC5391073 33. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. PLoS One. 2017 Apr 13;12(4):e0175544. 10.1371/journal.pone.0175544 PMC5391073 28407011 34 Chang VY Wang JJ Pharmacogenetics of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity Curr Oncol Rep 2018 20 7 52 52 29713898 10.1007/s11912-018-0696-8 PMC6371783 34. Chang VY, Wang JJ. Pharmacogenetics of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. Curr Oncol Rep. 2018;20(7):52. 10.1007/s11912-018-0696-8 PMC6371783 29713898 35 Sachidanandam K Gayle AA Robins HI Kolesar JM Unexpected doxorubicin-mediated cardiotoxicity in sisters: possible role of polymorphisms in histamine n-methyl transferase J Oncol Pharm Pract 2013 19 269 272 23154571 10.1177/1078155212461022 PMC3998823 35. Sachidanandam K, Gayle AA, Robins HI, Kolesar JM. Unexpected doxorubicin-mediated cardiotoxicity in sisters: possible role of polymorphisms in histamine n-methyl transferase. J Oncol Pharm Pract. 2013;19:269-72. 10.1177/1078155212461022 PMC3998823 23154571 36 Slamon D Eiermann W Robert N Pienkowski T Martin M Press M Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer N Engl J

Med 2011 365 14 1273 1283 21991949 10.1056/NEJMoa0910383 PMC3268553 36. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83. 10.1056/NEJMoa0910383 PMC3268553 21991949 37 Perez EA Romond EH Suman VJ Jeong JH Sledge G Geyer CE Jr Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831 *J Clin Oncol* 2014 32 33 3744 3752 25332249 10.1200/JCO.2014.55.5730 PMC4226805 37. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52. 10.1200/JCO.2014.55.5730 PMC4226805 25332249 38 Wang SY Long JB Hurria A Owusu C Steingart RM Gross CP Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival *Breast Cancer Res Treat* 2014 146 2 411 419 24951268 10.1007/s10549-014-3029-0 38. Wang SY, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP, et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(2):411-9. 10.1007/s10549-014-3029-0 24951268 39 Jerusalem G Lancellotti P Kim SB HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management *Breast Cancer Res Treat* 2019 177 2 237 250 31165940 10.1007/s10549-019-05303-y PMC6661020 39. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(2):237-50. 10.1007/s10549-019-05303-y PMC6661020 31165940 40 Seferina SC de Boer M Derksen MW van den Berkmoortel F van Kampen RJ van de Wouw AJ Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring During Adjuvant Trastuzumab in Daily Dutch Practice: A Study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium *Oncologist* 2016 21 2 555 562 27009939 10.1634/theoncologist.2015-0230 PMC4861356 40. Seferina SC, de Boer M, Derksen MW, van den Berkmoortel F, van Kampen RJ, van de Wouw AJ, et al. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring During Adjuvant Trastuzumab in Daily Dutch Practice: A Study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncologist*. 2016;21(2):555-62. 10.1634/theoncologist.2015-0230 PMC4861356 27009939 41 Tarantini L Cioffi G Gori S Tuccia F Boccardi L Bovelli D Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer *J Card Fail* 2012 18 2 113 119 22300778 10.1016/j.cardfail.2011.10.015 41. Tarantini L, Cioffi G, Gori S, Tuccia F, Boccardi L, Bovelli D, et al. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail*. 2012;18(2):113-9. 10.1016/j.cardfail.2011.10.015 22300778 42 Leong DP Cosman T Alhussein MM Tyagi NK Karampatos S Barron CC Safety of Continuing Trastuzumab Despite Mild Cardiotoxicity: A Phase I Trial *JACC: CardioOncology* 2019 1 1 1 10 34396157 10.1016/j.jacc.2019.06.004 PMC8352338 42. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Tyagi NK, Karampatos S, Barron CC, et al. Safety of Continuing Trastuzumab Despite Mild Cardiotoxicity: A Phase I Trial. *JACC: CardioOncology*. 2019;1(1):1-10. 10.1016/j.jacc.2019.06.004 PMC8352338 34396157 43 Procter M Suter TM de Azambuja E Dafni U van Dooren V Muehlbauer S Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial *J Clin Oncol* 2010 28 21 3422 3428 20530280 10.1200/JCO.2009.26.0463 43. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3422-8. 10.1200/JCO.2009.26.0463 20530280 44 Lidbrink E Chmielowska E Otremba B Bouhlel A Lauer S Liste Hermoso M A real-world study of cardiac events in > 3700 patients with HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab: final analysis of the OHERA study *Breast Cancer Res Treat* 2019 174 1 187 196 30506110 10.1007/s10549-018-5058-6 PMC6418299 44. Lidbrink E, Chmielowska E, Otremba B, Bouhlel A, Lauer S, Liste Hermoso M, et al. A real-world study of cardiac events in > 3700 patients with HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab: final analysis of the OHERA study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(1):187-96. 10.1007/s10549-018-5058-6 PMC6418299 30506110 45 Choueiri TK Mayer EL Je Y Rosenberg JE Nguyen PL Azzi GR Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab *J Clin Oncol* 2011 29 6 632 638 21205755 10.1200/JCO.2010.31.9129 45. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):632-8. 10.1200/JCO.2010.31.9129 21205755 46 Richards CJ Je Y Schutz FA Heng DY Dallabrida SM

Moslehi JJ Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib J Clin Oncol 2011 29 25 3450 3456 21810682 10.1200/JCO.2010.34.4309 46. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, Heng DY, Dallabrida SM, Moslehi JJ, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. J Clin Oncol. 2011;29(25):3450-6. 10.1200/JCO.2010.34.4309 21810682 47 Qi WX Shen Z Tang LN Yao Y Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials Br J Clin Pharmacol 2014 78 4 748 762 24661224 10.1111/bcp.12387 PMC4239969 47. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(4):748-62. 10.1111/bcp.12387 PMC4239969 24661224 48 Waliyany S Sainani KL Park LS Zhang CA Srinivas S Witteles RM Increase in Blood Pressure Associated With Tyrosine Kinase Inhibitors Targeting Vascular Endothelial Growth Factor JACC: CardioOncology 2019 1 1 24 36 34396159 10.1016/j.jacc.2019.08.012 PMC8352203 48. Waliyany S, Sainani KL, Park LS, Zhang CA, Srinivas S, Witteles RM. Increase in Blood Pressure Associated With Tyrosine Kinase Inhibitors Targeting Vascular Endothelial Growth Factor. JACC: CardioOncology. 2019;1(1):24-36. 10.1016/j.jacc.2019.08.012 PMC8352203 34396159 49 Herrmann J Yang EH Ilescu CA Cilingiroglu M Charitakis K Hakeem A Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue Circulation 2016 133 13 1272 1289 27022039 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347 PMC4817363 49. Herrmann J, Yang EH, Ilescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. Circulation. 2016;133(13):1272-89. 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347 PMC4817363 27022039 50 Willis MS Patterson C Proteotoxicity and cardiac dysfunction--Alzheimer's disease of the heart? N Engl J Med 2013 368 5 455 464 10.1056/NEJMr1106180 23363499 50. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction--Alzheimer's disease of the heart? N Engl J Med. 2013;368(5):455-64. 10.1056/NEJMr1106180 23363499 51 Russell SD Lyon A Lenihan DJ Moreau P Joshua D Chng W-J Serial echocardiographic assessment of patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866).[abstract] Blood 2015 126 4250 4250 51. Russell SD, Lyon A, Lenihan DJ, Moreau P, Joshua D, Chng W-J. Serial echocardiographic assessment of patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866).[abstract]. Blood; 2015;126:4250. 52 Lendvai N Devlin S Patel M Knapp KM Ekman D Grundberg I Biomarkers of cardiotoxicity among multiple myeloma patients subsequently treated with proteasome inhibitor therapy.[abstract] Blood 2015 126 4257 4257 52. Lendvai N, Devlin S, Patel M, Knapp KM, Ekman D, Grundberg I, et al. Biomarkers of cardiotoxicity among multiple myeloma patients subsequently treated with proteasome inhibitor therapy.[abstract]. Blood. 2015;126:4257. 53 Maverakis E Cornelius LA Bowen GM Phan T Patel FB Fitzmaurice S Metastatic melanoma - a review of current and future treatment options Acta Derm Venereol 2015 95 5 516 524 25520039 10.2340/00015555-2035 53. Maverakis E, Cornelius LA, Bowen GM, Phan T, Patel FB, Fitzmaurice S, et al. Metastatic melanoma - a review of current and future treatment options. Acta Derm Venereol. 2015;95(5):516-24. 10.2340/00015555-2035 25520039 54 Luke JJ Flaherty KT Ribas A Long GV Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma Nat Rev Clin Oncol 2017 14 8 463 482 28374786 10.1038/nrclinonc.2017.43 54. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(8):463-82. 10.1038/nrclinonc.2017.43 28374786 55 Johnson DB Sosman JA Therapeutic Advances and Treatment Options in Metastatic Melanoma JAMA Oncol 2015 1 3 380 386 26181188 10.1001/jamaoncol.2015.0565 55. Johnson DB, Sosman JA. Therapeutic Advances and Treatment Options in Metastatic Melanoma. JAMA Oncol. 2015;1(3):380-6. 10.1001/jamaoncol.2015.0565 26181188 56 Dummer R Ascierto PA Gogas HJ Arance A Mandala M Liskay G Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial Lancet Oncol 2018 19 5 603 615 29573941 10.1016/S1470-2045(18)30142-6 56. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre,

open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-15.
10.1016/S1470-2045(18)30142-6 29573941 57 Ascierto PA McArthur GA Dreno B Atkinson V Liskay G Di Giacomo AM Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial *Lancet Oncol* 2016 17 9 1248 1260 27480103
10.1016/S1470-2045(16)30122-X 57. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248-60. 10.1016/S1470-2045(16)30122-X 27480103 58 Mincu RI Mahabadi AA Michel L Mrotzek SM Schadendorf D Rassaf T Cardiovascular Adverse Events Associated With BRAF and MEK Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA Netw Open* 2019 8 02 2 8 e198890 31397860 10.1001/jamanetworkopen.2019.8890 PMC6692687 58. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mrotzek SM, Schadendorf D, Rassaf T, et al. Cardiovascular Adverse Events Associated With BRAF and MEK Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 Aug 2;2(8):e198890. 10.1001/jamanetworkopen.2019.8890 PMC6692687 31397860 59 Ferguson T Wilcken N Vagg R Ghersi D Nowak AK Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 4 1 50 10.1002/14651858.CD004421.pub2 17943815 59. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;4:1-50. 10.1002/14651858.CD004421.pub2 17943815 60 Swain SM Baselga J Kim SB Ro J Semiglazov V Campone M Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer *N Engl J Med* 2015 372 8 724 734 25693012 10.1056/NEJMoa1413513 PMC5584549 60. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34. 10.1056/NEJMoa1413513 PMC5584549 25693012 61 Haanen JB Robert C Immune Checkpoint Inhibitors *Prog Tumor Res* 2015 42 55 66 26382943 10.1159/000437178 61. Haanen JB, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors. *Prog Tumor Res* 2015;42:55-66. 10.1159/000437178 26382943 62 Bonaca MP Olenchok BA Salem JE Wiviott SD Ederhy S Cohen A Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology *Circulation* 2019 140 2 80 91 31390169 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497 PMC6779326 62. Bonaca MP, Olenchok BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation.* 2019;140(2):80-91. 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497 PMC6779326 31390169 63 Varricchi G Galdiero MR Marone G Criscuolo G Triassi M Bonaduce D Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors *ESMO Open* 2017 10 26 2 4 e000247 29104763 10.1136/esmoopen-2017-000247 PMC5663252 63. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2017 Oct 26;2(4):e000247. 10.1136/esmoopen-2017-000247 PMC5663252 29104763 64 Wang DY Salem JE Cohen JV Chandra S Menzer C Ye F Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA Oncol* 2018 4 12 1721 1728 30242316 10.1001/jamaoncol.2018.3923 PMC6440712 64. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-8. 10.1001/jamaoncol.2018.3923 PMC6440712 30242316 65 Jaworski C Mariani JA Wheeler G Kaye DM Cardiac complications of thoracic irradiation *J Am Coll Cardiol* 2013 61 23 2319 2328 23583253 10.1016/j.jacc.2013.01.090 65. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2319-28. 10.1016/j.jacc.2013.01.090 23583253 66 Aleman BM van den Belt-Dusebout AW De Bruin ML van 't Veer MB Baaijens MH de Boer JP Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma *Blood* 2007 109 5 1878 1886 17119114 10.1182/blood-2006-07-034405 66. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;109(5):1878-86. 10.1182/blood-2006-07-034405 17119114 67 Correa CR Litt HI Hwang WT Ferrari VA Solin LJ Harris EE Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer *J Clin Oncol* 2007 25 21 3031 3037 17634481 10.1200/JCO.2006.08.6595 67. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE.

Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3031-7. 10.1200/JCO.2006.08.6595 17634481 68 Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, Johnston DR, Griffin BP. Radiation-Associated Cardiac Disease: A Practical Approach to Diagnosis and Management. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1132-49. 10.1016/j.jcmg.2018.04.028 68. Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, Johnston DR, Griffin BP. Radiation-Associated Cardiac Disease: A Practical Approach to Diagnosis and Management. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1132-49. 10.1016/j.jcmg.2018.04.028 30092970 69 Comit e Coordenador da Diretriz de Insuficiência C, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, et al. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539. 10.5935/abc.20180190 69. Comit e Coordenador da Diretriz de Insuficiência C, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, et al. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539. 10.5935/abc.20180190 30379264 70 Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-505. 10.1200/JCO.2007.14.1283 70. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-505. 10.1200/JCO.2007.14.1283 17968019 71 Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1404-13. 10.1016/j.ejca.2012.10.021 71. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1404-13. 10.1016/j.ejca.2012.10.021 23146958 72 Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2014;123(25):3972-8. 10.1182/blood-2014-01-549733 PMC4064333 72. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2014;123(25):3972-8. 10.1182/blood-2014-01-549733 PMC4064333 24782507 73 Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):219-30. 10.1160/TH16-08-0615 73. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):219-30. 10.1160/TH16-08-0615 27882374 74 Thaler J, Ay C, Pabinger I. Clinical significance of circulating microparticles for venous thromboembolism in cancer patients. *Hamostaseologie*. 2012;32(2):127-31. 10.5482/ha-1164 74. Thaler J, Ay C, Pabinger I. Clinical significance of circulating microparticles for venous thromboembolism in cancer patients. *Hamostaseologie*. 2012;32(2):127-31. 10.5482/ha-1164 21792463 75 Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:158-63. 10.1016/j.thromres.2018.02.144 PMC6119655 75. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:158-63. 10.1016/j.thromres.2018.02.144 PMC6119655 29506866 76 Pritchard ER, Murillo JR, Jr., Putney D, Hobaugh EC. Single-center, retrospective evaluation of safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin and vitamin K antagonist in patients with cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(1):52-9. 10.1177/1078155217726158 76. Pritchard ER, Murillo JR, Jr., Putney D, Hobaugh EC. Single-center, retrospective evaluation of safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin and vitamin K antagonist in patients with cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(1):52-9. 10.1177/1078155217726158 28825375 77 Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7. 10.1182/blood-2007-10-116327 PMC2384124 18216292 77. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7. 10.1182/blood-2007-10-116327 PMC2384124 18216292 78 Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R. Prediction of venous

thromboembolism in cancer patients *Blood* 2010 116 24 5377 5382 20829374 10.1182/blood-2010-02-270116 78. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82. 10.1182/blood-2010-02-270116 20829374 79 Navi BB Reiner AS Kamel H Iadecola C Okin PM Elkind MSV Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer *J Am Coll Cardiol* 2017 70 8 926 938 28818202 10.1016/j.jacc.2017.06.047 PMC5667567 79. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-38. 10.1016/j.jacc.2017.06.047 PMC5667567 28818202 80 Meyer T Robles-Carrillo L Robson T Langer F Desai H Davila M Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice *J Thromb Haemost* 2009 7 1 171 181 18983497 10.1111/j.1538-7836.2008.03212.x 80. Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T, Langer F, Desai H, Davila M, et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):171-81. 10.1111/j.1538-7836.2008.03212.x 18983497 81 Guglin M Aljayeh M Saiyad S Ali R Curtis AB Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia *Europace* 2009 11 12 1579 1586 19801562 10.1093/europace/eup300 81. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86. 10.1093/europace/eup300 19801562 82 Yeh ET Bickford CL Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management *J Am Coll Cardiol* 2009 53 24 2231 2347 19520246 10.1016/j.jacc.2009.02.050 82. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47. 10.1016/j.jacc.2009.02.050 19520246 83 Tamargo J Caballero R Delpon E Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review *Drug Saf* 2015 38 2 129 152 25577497 10.1007/s40264-014-0258-4 83. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf*. 2015;38(2):129-52. 10.1007/s40264-014-0258-4 25577497 84 Kishi S Yoshida A Yamauchi T Tsutani H Lee JD Nakamura T Torsade de pointes associated with hypokalemia after anthracycline treatment in a patient with acute lymphocytic leukemia *Int J Hematol* 2000 71 2 172 179 10745628 84. Kishi S, Yoshida A, Yamauchi T, Tsutani H, Lee JD, Nakamura T, et al. Torsade de pointes associated with hypokalemia after anthracycline treatment in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2000;71(2):172-9. 10745628 85 Farmakis D Parissis J Filippatos G Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer *J Am Coll Cardiol* 2014 63 10 945 953 24361314 10.1016/j.jacc.2013.11.026 85. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-53. 10.1016/j.jacc.2013.11.026 24361314 86 Vorchheimer DA What is QT interval prolongation? *J Fam Pract* 2005 Suppl 6 S4 S7 15938992 86. Vorchheimer DA. What is QT interval prolongation? *J Fam Pract*. 2005;Suppl(6):S4-7. 15938992 87 Priori SG Blomstrom-Lundqvist C Mazzanti A Blom N Borggrefe M Camm J 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) *Eur Heart J* 2015 36 41 2793 2867 26320108 10.1093/eurheartj/ehv316 87. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. 10.1093/eurheartj/ehv316 26320108 88 Porta-Sanchez A Gilbert C Spears D Amir E Chan J Nanthakumar K Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review *J Am Heart Assoc* 2017 12 07 6 12 e007724 29217664 10.1161/JAHA.117.007724 PMC5779062 88. Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 7;6(12):e007724. 10.1161/JAHA.117.007724 PMC5779062 29217664 89 Delacretaz E Clinical practice Supraventricular tachycardia *N Engl J Med* 2006 354 10 1039 1051 16525141 10.1056/NEJMcp051145 89. Delacretaz E. Clinical practice. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1039-51. 10.1056/NEJMcp051145 16525141 90 Sociedade Brasileira de

Cardiologia [Guidelines for the evaluation and treatment of patients with heart arrhythmia] Arq Bras Cardiol 2002 79 Suppl 5 7 50 15270277 90. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines for the evaluation and treatment of patients with heart arrhythmia]. Arq Bras Cardiol. 2002;79(Suppl 5):7-50. 15270277 91 Cheng WL Kao YH Chen SA Chen YJ Pathophysiology of cancer therapy-provoked atrial fibrillation Int J Cardiol 2016 219 186 194 27327505 10.1016/j.ijcard.2016.06.009 91. Cheng WL, Kao YH, Chen SA, Chen YJ. Pathophysiology of cancer therapy-provoked atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2016;219:186-94. 10.1016/j.ijcard.2016.06.009 27327505 92 Lopez-Fernandez T Martin-Garcia A Roldan Rabadan I Mitroi C Mazon Ramos P Diez-Villanueva P Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendations Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2019 72 9 749 759 31405794 10.1016/j.rec.2019.03.019 92. Lopez-Fernandez T, Martin-Garcia A, Roldan Rabadan I, Mitroi C, Mazon Ramos P, Diez-Villanueva P, et al. Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendations. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019;72(9):749-59. 10.1016/j.rec.2019.03.019 31405794 93 Melloni C Shrader P Carver J Piccini JP Thomas L Fonarow GC Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and a history of cancer: the ORBIT-AF registry Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2017 3 3 192 197 28838088 10.1093/ehjqcco/qcx004 93. Melloni C, Shrader P, Carver J, Piccini JP, Thomas L, Fonarow GC, et al. Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and a history of cancer: the ORBIT-AF registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2017;3(3):192-7. 10.1093/ehjqcco/qcx004 28838088 94 Costa I Bittar CS Fonseca SMR CMPD ES Dos Santos Rehder MHH Rizk SI Brazilian cardio-oncology: the 10-year experience of the Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo BMC Cardiovasc Disord 2020 20 1 206 206 32345217 10.1186/s12872-020-01471-8 PMC7189468 94. Costa I, Bittar CS, Fonseca SMR, CMPD ES, Dos Santos Rehder MHH, Rizk SI, et al. Brazilian cardio-oncology: the 10-year experience of the Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):206. 10.1186/s12872-020-01471-8 PMC7189468 32345217 95 Handy CE Quispe R Pinto X Blaha MJ Blumenthal RS Michos ED Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment: Together We Are Stronger Circulation 2018 138 7 727 734 30359131 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035516 95. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, et al. Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment: Together We Are Stronger. Circulation. 2018;138(7):727-34. 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035516 30359131 96 Yang Q Chen Y Gao H Zhang J Zhang J Zhang M Chemotherapy-Related Anatomical Coronary-Artery Disease in Lung Cancer Patients Evaluated by Coronary-Angiography SYNTAX Score Arq Bras Cardiol 2020 114 6 1004 1012 32236322 10.36660/abc.20190201 PMC8416133 96. Yang Q, Chen Y, Gao H, Zhang J, Zhang J, Zhang M, et al. Chemotherapy-Related Anatomical Coronary-Artery Disease in Lung Cancer Patients Evaluated by Coronary-Angiography SYNTAX Score. Arq Bras Cardiol. 2020;114(6):1004-12. 10.36660/abc.20190201 PMC8416133 32236322 97 Ito D Shiraishi J Nakamura T Maruyama N Iwamura Y Hashimoto S Primary percutaneous coronary intervention and intravascular ultrasound imaging for coronary thrombosis after cisplatin-based chemotherapy Heart Vessels 2012 27 6 634 638 22218740 10.1007/s00380-011-0222-5 97. Ito D, Shiraishi J, Nakamura T, Maruyama N, Iwamura Y, Hashimoto S, et al. Primary percutaneous coronary intervention and intravascular ultrasound imaging for coronary thrombosis after cisplatin-based chemotherapy. Heart Vessels. 2012;27(6):634-8. 10.1007/s00380-011-0222-5 22218740 98 Jafri M Protheroe A Cisplatin-associated thrombosis Anticancer Drugs 2008 19 9 927 929 18766008 10.1097/CAD.0b013e3283100e9c 98. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. Anticancer Drugs. 2008;19(9):927-9. 10.1097/CAD.0b013e3283100e9c 18766008 99 Karabay KO Yildiz O Aytakin V Multiple coronary thrombi with cisplatin J Invasive Cardiol 2014 26 2 E18 E20 24486672 99. Karabay KO, Yildiz O, Aytakin V. Multiple coronary thrombi with cisplatin. J Invasive Cardiol. 2014;26(2):E18-20. 24486672 100 Periard D Boulanger CM Eyer S Amabile N Pugin P Gerschheimer C Are circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles a pathogenic factor in the cisplatin-induced stroke? Stroke 2007 38 5 1636 1638 17379819 10.1161/STROKEAHA.106.479733 100. Periard D, Boulanger CM, Eyer S, Amabile N, Pugin P, Gerschheimer C, et al. Are circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles a pathogenic factor in the cisplatin-induced stroke? Stroke. 2007;38(5):1636-8. 10.1161/STROKEAHA.106.479733 17379819 101 Yuan C Parekh H Allegra C George TJ Starr JS 5-FU induced cardiotoxicity: case series and review of the literature Cardiooncology 2019 9 06 5 13

13 32154019 10.1186/s40959-019-0048-3 PMC7048125 101. Yuan C, Parekh H, Allegra C, George TJ, Starr JS. 5-FU induced cardiotoxicity: case series and review of the literature. *Cardiooncology*. 2019 Sep 06;5:13. 10.1186/s40959-019-0048-3 PMC7048125 32154019 102 Chong JH Ghosh AK Coronary Artery Vasospasm Induced by 5-fluorouracil: Proposed Mechanisms, Existing Management Options and Future Directions *Interv Cardiol* 2019 14 2 89 94 31178935 10.15420/icr.2019.12 PMC6545978 102. Chong JH, Ghosh AK. Coronary Artery Vasospasm Induced by 5-fluorouracil: Proposed Mechanisms, Existing Management Options and Future Directions. *Interv Cardiol*. 2019;14(2):89-94. 10.15420/icr.2019.12 PMC6545978 31178935 103 Mosseri M Fingert HJ Varticovski L Chokshi S Isner JM In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle *Cancer Res* 1993 53 13 3028 3033 8391384 103. Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, Chokshi S, Isner JM. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res*. 1993;53(13):3028-33. 8391384 104 Thyss A Gaspard MH Marsault R Milano G Frelin C Schneider M Very high endothelin plasma levels in patients with 5-FU cardiotoxicity *Ann Oncol* 1992 3 1 88 88 1606078 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058084 104. Thyss A, Gaspard MH, Marsault R, Milano G, Frelin C, Schneider M. Very high endothelin plasma levels in patients with 5-FU cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 1992;3(1):88. 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058084 1606078 105 Schrader C Keussen C Bewig B von Freier A Lins M Symptoms and signs of an acute myocardial ischemia caused by chemotherapy with Paclitaxel (Taxol) in a patient with metastatic ovarian carcinoma *Eur J Med Res* 2005 10 11 498 501 16354605 105. Schrader C, Keussen C, Bewig B, von Freier A, Lins M. Symptoms and signs of an acute myocardial ischemia caused by chemotherapy with Paclitaxel (Taxol) in a patient with metastatic ovarian carcinoma. *Eur J Med Res*. 2005;10(11):498-501. 16354605 106 Shah K Gupta S Ghosh J Bajpai J Maheshwari A Acute non-ST elevation myocardial infarction following paclitaxel administration for ovarian carcinoma: a case report and review of literature *J Cancer Res Ther* 2012 8 3 442 444 23174732 10.4103/0973-1482.103530 106. Shah K, Gupta S, Ghosh J, Bajpai J, Maheshwari A. Acute non-ST elevation myocardial infarction following paclitaxel administration for ovarian carcinoma: a case report and review of literature. *J Cancer Res Ther*. 2012;8(3):442-4. 10.4103/0973-1482.103530 23174732 107 Douxfils J Haguët H Mullier F Chatelain C Graux C Dogne JM Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA Oncol* 2016 2 5 625 632 26847662 10.1001/jamaoncol.2015.5932 107. Douxfils J, Haguët H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogne JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):625-32. 10.1001/jamaoncol.2015.5932 26847662 108 Totzeck M Mincu RI Rassaf T Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients *J Am Heart Assoc* 2017 8 10 6 8 e006278 28862931 10.1161/JAHA.117.006278 PMC5586462 108. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017 Aug 10;8(8):e006278. 10.1161/JAHA.117.006278 PMC5586462 28862931 109 Newman JL Stone JR Immune checkpoint inhibition alters the inflammatory cell composition of human coronary artery atherosclerosis *Cardiovasc Pathol* 2019 Nov-Dec 43 107148 107148 31518915 10.1016/j.carpath.2019.107148 109. Newman JL, Stone JR. Immune checkpoint inhibition alters the inflammatory cell composition of human coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2019 Nov-Dec;43:107148. 10.1016/j.carpath.2019.107148 31518915 110 Ping Z Peng Y Lang H Xinyong C Zhiyi Z Xiaocheng W Oxidative Stress in Radiation-Induced Cardiotoxicity *Oxid Med Cell Longev* 2020 2020 3579143 3579143 32190171 10.1155/2020/3579143 PMC7071808 110. Ping Z, Peng Y, Lang H, Xinyong C, Zhiyi Z, Xiaocheng W, et al. Oxidative Stress in Radiation-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3579143. 10.1155/2020/3579143 PMC7071808 32190171 111 Wang H Wei J Zheng Q Meng L Xin Y Yin X Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention *Int J Biol Sci* 2019 15 10 2128 2138 31592122 10.7150/ijbs.35460 PMC6775290 111. Wang H, Wei J, Zheng Q, Meng L, Xin Y, Yin X, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci*. 2019;15(10):2128-38. 10.7150/ijbs.35460 PMC6775290 31592122 112 Landes U Kornowski R Bental T Assali A

Vaknin-Assa H Lev E Long-term outcomes after percutaneous coronary interventions in cancer survivors *Coron Artery Dis* 2017;28(1):5-10. 10.1097/MCA.0000000000000429 112.

Landes U, Kornowski R, Bental T, Assali A, Vaknin-Assa H, Lev E, et al. Long-term outcomes after percutaneous coronary interventions in cancer survivors. *Coron Artery Dis*. 2017;28(1):5-10. 10.1097/MCA.0000000000000429 27622995 113 Nakatsuma K Shiomi H Morimoto T Watanabe H Nakagawa Y Furukawa Y Influence of a history of cancer on long-term cardiovascular outcomes after coronary stent implantation (an Observation from Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study-Kyoto Registry Cohort-2) *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018;4(3):200-7. 10.1093/ehjqcco/qcy014 29897437 114 Ganatra S Sharma A Levy MS Re-Evaluating the Safety of Drug-Eluting Stents in Cancer Patients *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10(22):2334-7. 10.1016/j.jcin.2017.06.068 29169502 115 Valgimigli M Bueno H Byrne RA Collet JP Costa F Jeppsson A 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J* 2018;39(3):213-60. 10.1093/eurheartj/ehx419 28886622 116 Urban P Mehran R Collieran R Angiolillo DJ Byrne RA Capodanno D Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention *Circulation* 2019;140(3):240-61. 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167 PMC6636810 117 Iliescu C Grines CL Herrmann J Yang EH Cilingiroglu M Charitakis K SCAI expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista) *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87(5):895-9. 10.1002/ccd.26375 26700403 118 Cameron AC Touyz RM Lang NN Vascular Complications of Cancer Chemotherapy *Can J Cardiol* 2016;32(7):852-62. 10.1016/j.cjca.2015.12.023 PMC4989034 119 Piccirillo JF Tierney RM Costas I Grove L Spitznagel EL Prognostic importance of Comorbidity in a hospital-based cancer registry *Jama-J Am Med Assoc* 2004;291(20):2441-7. 10.1001/jama.291.20.2441 15161894 120 Boursiquot BC Zabor EC Glezerman IG Jaimes EA Hypertension and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Receptor Tyrosine Kinase Inhibition: Effects on Renal Function *Hypertension* 2017;74(2):244-52. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.092275 PMC5783791 28739979 121 Budolfson C Faber J

Grimm D Kruger M Bauer J Wehland M Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension: Role of Hypertension as a Biomarker in Cancer Treatment *Curr Vasc Pharmacol* 2019 17 6 618 634 30706818 10.2174/1570161117666190130165810 121. Budolfson C, Faber J, Grimm D, Kruger M, Bauer J, Wehland M, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension: Role of Hypertension as a Biomarker in Cancer Treatment. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):618-34. 10.2174/1570161117666190130165810 30706818 122 Li J Gu J Cardiovascular Toxicities with Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis of 77 Randomized Controlled Trials *Clin Drug Investig* 2018 38 12 1109 1123 10.1007/s40261-018-0709-2 30327999 122. Li J, Gu J. Cardiovascular Toxicities with Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis of 77 Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2018;38(12):1109-23. 10.1007/s40261-018-0709-2 30327999 123 Miller RP Tadagavadi RK Ramesh G Reeves WB Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity *Toxins (Basel)* 2010 2 11 2490 2518 22069563 10.3390/toxins2112490 PMC3153174 123. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010;2(11):2490-518. 10.3390/toxins2112490 PMC3153174 22069563 124 Stoter G Koopman A Vendrik CP Struyvenberg A Sleyfer DT Willemse PH Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin *J Clin Oncol* 1989 7 8 1099 1104 2474060 10.1200/JCO.1989.7.8.1099 124. Stoter G, Koopman A, Vendrik CP, Struyvenberg A, Sleyfer DT, Willemse PH, et al. Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *J Clin Oncol*. 1989;7(8):1099-104. 10.1200/JCO.1989.7.8.1099 2474060 125 Soultati A Mountzios G Avgerinou C Papaxoinis G Pectasides D Dimopoulos MA Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications *Cancer Treat Rev* 2012 38 15 473 483 21982720 10.1016/j.ctrv.2011.09.002 125. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos MA, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(15):473-83. 10.1016/j.ctrv.2011.09.002 21982720 126 Bendtsen MAF Grimm D Bauer J Wehland M Wise P Magnusson NE Hypertension Caused by Lenvatinib and Everolimus in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma *Int J Mol Sci* 2017 18 8 1736 1736 10.3390/ijms18081736 PMC5578126 28796163 126. Bendtsen MAF, Grimm D, Bauer J, Wehland M, Wise P, Magnusson NE, et al. Hypertension Caused by Lenvatinib and Everolimus in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1736. 10.3390/ijms18081736 PMC5578126 28796163 127 Liu Y Zhou L Chen Y Liao B Ye D Wang K Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis *BMC Urol* 2019 19 1 49 49 31174518 10.1186/s12894-019-0481-5 PMC6555944 127. Liu Y, Zhou L, Chen Y, Liao B, Ye D, Wang K, et al. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2019;19(1):49. 10.1186/s12894-019-0481-5 PMC6555944 31174518 128 Farrugia FA Martikos G Tzanetis P Charalampopoulos A Misiakos E Zavras N Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature *Endocr Regul* 2017 51 3 168 181 10.1515/enr-2017-0018 28858847 128. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul*. 2017;51(3):168-81. 10.1515/enr-2017-0018 28858847 129 Tini G Sarocchi M Tocci G Arboscello E Ghigliotti G Novo G Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room *Int J Cardiol* 2019 281 133 139 30718135 10.1016/j.ijcard.2019.01.082 129. Tini G, Sarocchi M, Tocci G, Arboscello E, Ghigliotti G, Novo G, et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol* 2019;281:133-9. 10.1016/j.ijcard.2019.01.082 30718135 Guidelines Brazilian Cardio-oncology Guideline – 2020 <https://orcid.org/0000-0001-5645-2055> Hajjar Ludhmila Abrahão 1 2 <https://orcid.org/0000-0003-1418-9361> Costa Isabela Bispo Santos da Silva da 2 <https://orcid.org/0000-0003-1253-1514> Lopes Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga 3 <https://orcid.org/0000-0002-0065-2194> Hoff Paulo Marcelo Gehm 2 4 <https://orcid.org/0000-0003-3176-9747> Diz Maria Del Pilar Estevez 2 Fonseca Silvia Moulin Ribeiro 2 5 <https://orcid.org/0000-0002-3339-8866> Bittar Cristina Salvadori 2 5 <https://orcid.org/0000-0001-6306-2522> Rehder Marília Harumi Higuchi dos Santos 2 5 Rizk Stephanie Itala 1 2 Almeida Dirceu Rodrigues 6 Fernandes Gustavo dos Santos 5 <https://orcid.org/0000-0002-5702-210X> Beck-da-Silva Luís 7 8 Campos Carlos Augusto Homem de

Magalhães 1 Montera Marcelo Westerlund 9 <https://orcid.org/0000-0002-3093-9743> Alves Sílvia Marinho Martins 10 <https://orcid.org/0000-0001-5173-3499> Fukushima Júlia Tizue 2 Santos Maria Verônica Câmara dos 11 12 Negrão Carlos Eduardo 1 Silva Thiago Liguori Feliciano da 1 <https://orcid.org/0000-0002-9271-8233> Ferreira Sílvia Moreira Ayub 1 <https://orcid.org/0000-0002-8171-3920> Malachias Marcus Vinicius Bolivar 13 <https://orcid.org/0000-0001-5704-7967> Moreira Maria da Consolação Vieira 14 Valente Manuel Maria Ramos Neto 2 Fonseca Veronica Cristina Quiroga 2 Soeiro Maria Carolina Feres de Almeida 1 Alves Juliana Barbosa Sobral 2 Silva Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho 2 <https://orcid.org/0000-0002-2462-2010> Sbrano João 1 <https://orcid.org/0000-0003-1963-2203> Pavanello Ricardo 15 Pinto Ibraim Masciarelli F. 16 Simão Antônio Felipe 17 Dracoulakis Marianna Deway Andrade 18 Hoff Ana Oliveira 2 Assunção Bruna Morhy Borges Leal 2 Novis Yana 5 <https://orcid.org/0000-0001-6080-7429> Testa Laura 2 Alencar Aristóteles Comte de Filho 19 Cruz Cecília Beatriz Bittencourt Viana 1 2 Pereira Juliana 2 Garcia Diego Ribeiro 1 <https://orcid.org/0000-0002-7131-6614> Nomura Cesar Higa 1 <https://orcid.org/0000-0003-4505-3344> Rochitte Carlos Eduardo 1 20 <https://orcid.org/0000-0002-3453-8488> Macedo Ariane Vieira Scarlatelli 21 <https://orcid.org/0000-0001-7361-911X> Marcatti Patricia Tavares Felipe 22 <https://orcid.org/0000-0003-0201-6754> Mathias Wilson Junior 1 Wiermann Evanius Garcia 23 Val Renata do 1 Freitas Helano 24 Coutinho Anelisa 25 Mathias Clarissa Maria de Cerqueira 26 27 Vieira Fernando Meton de Alencar Camara 28 Sasse André Deeke 29 30 Rocha Vanderson 2 <https://orcid.org/0000-0002-6296-605X> Ramires José Antônio Franchini 1 <https://orcid.org/0000-0002-1033-3672> Kalil Roberto Filho 1 2 1 São Paulo SP Brazil Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brazil 2 São Paulo SP Brazil Instituto do Câncer Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brazil 3 João Pessoa PB Brazil Hospital Alberto Urquiza Wanderley, João Pessoa, PB – Brazil 4 Rio de Janeiro RJ Brazil Instituto D'or Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro, RJ – Brazil 5 São Paulo SP Brazil Hospital Sírío Libanês, São Paulo, SP – Brazil 6 São Paulo SP Brazil Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brazil 7 Porto Alegre RS Brazil Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brazil 8 Porto Alegre RS Brazil Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS – Brazil 9 Rio de Janeiro RJ Brazil Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ – Brazil 10 Recife PE Brazil Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), Recife, PE – Brazil 11 São Paulo SP Brazil Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE), São Paulo, SP – Brazil 12 Rio de Janeiro RJ Brazil Departamento de Cardiopatias Congênitas e Cardiologia Pediátrica (DCC/CP) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Rio de Janeiro, RJ – Brazil 13 Belo Horizonte MG Brazil Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brazil 14 Belo Horizonte MG Brazil Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brazil 15 São Paulo SP Brazil Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírío – HCor, São Paulo, SP – Brazil 16 São Paulo SP Brazil Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brazil 17 São José SC Brazil Instituto de Cardiologia de Santa Catarina, São José, SC – Brazil 18 Salvador BA Brazil Hospital da Bahia, Salvador, BA – Brazil 19 Manaus AM Brazil Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM – Brazil 20 São Paulo SP Brazil Hospital do Coração (HCOR), São Paulo, SP – Brazil 21 São Paulo SP Brazil Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP – Brazil 22 Belo Horizonte MG Brazil Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG – Brazil 23 Curitiba PR Brazil Centro de Oncologia do Paraná, Curitiba, PR – Brazil 24 São Paulo SP Brazil A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP – Brazil 25 Salvador BA Brazil Hospital Aliança, Salvador, BA – Brazil 26 Salvador BA Brazil NOB/Oncoclínicas, Salvador, BA – Brazil 27 São Paulo SP Brazil Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, São Paulo, SP – Brazil 28 Rio de Janeiro RJ Brazil Grupo Americas Oncologia, Rio de Janeiro, RJ – Brazil 29 Campinas SP Brazil Grupo SONhe, Campinas, SP – Brazil 30 Campinas SP Brazil Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP – Brazil Correspondence: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – Postal Code: 20020-907 . E-mail: diretrizes@cardiol.br Brazilian Cardio-oncology Guideline – 2020 The report below lists declarations of interest as reported to the SBC by the experts during the period of the development of these update, 2020. Expert Type of relationship with industry Ana Oliveira Hoff FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL

PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Bayer: thyroid cancer - Exelixis: thyroid cancer - Eli Lilly: thyroid cancer - United B - RESEARCH FUNDING UNDER YOUR DIRECT/PERSONAL RESPONSIBILITY (DIRECTED TO THE DEPARTMENT OR INSTITUTION) FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Exelixis: thyroid cancer - Eli Lilly: thyroid cancer André Deeke Sasse FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Astellas: oncology - Bayer: oncology - Janssen: oncology - Merck Serono - MSD - Novartis - Roche OTHER RELATIONSHIPS FUNDING OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ACTIVITIES, INCLUDING TRAVEL, ACCOMMODATION AND REGISTRATION IN CONFERENCES AND COURSES, FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - MSD: oncology - Janssen: oncology - Novartis: oncology Anelisa Coutinho FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Bayer: oncology - Amgen: oncology - Roche: oncology - Merck group - MSD - Lilly - Servier B - RESEARCH FUNDING UNDER YOUR DIRECT/PERSONAL RESPONSIBILITY (DIRECTED TO THE DEPARTMENT OR INSTITUTION) FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Bristol: oncology - Servier: oncology OTHER RELATIONSHIPS FUNDING OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ACTIVITIES, INCLUDING TRAVEL, ACCOMMODATION AND REGISTRATION IN CONFERENCES AND COURSES, FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Roche: oncology - Servier: oncology - Bayer: oncology - Merck group - Amgen - Sanofi Antônio Felipe Simão FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - AstraZeneca: cardiology OTHER RELATIONSHIPS FUNDING OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ACTIVITIES, INCLUDING TRAVEL, ACCOMMODATION AND REGISTRATION IN CONFERENCES AND COURSES, FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - AstraZeneca - Bayer Ariane Vieira Scarlatelli Macedo FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING

OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Bayer: anticoagulants - Pfizer: anticoagulants - Daichii Sankyo: anticoagulants - AstraZeneca: anticoagulants OTHER RELATIONSHIPS FUNDING OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ACTIVITIES, INCLUDING TRAVEL, ACCOMMODATION AND REGISTRATION IN CONFERENCES AND COURSES, FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Bayer: anticoagulants - Pfizer: anticoagulants - Zodiac: chemotherapy - Ferring Aristóteles Comte de Alencar Filho FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Novartis: Entresto - Sandoz: Pidezot Bruna Morhy Borges Leal Assunção Nothing to be declared Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos Nothing to be declared Carlos Eduardo Negrão Nothing to be declared Carlos Eduardo Rochitte Nothing to be declared Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho Silva Nothing to be declared Cecilia Beatriz Bittencourt Viana Cruz Nothing to be declared Cesar Higa Nomura Nothing to be declared Clarissa Maria de Cerqueira Mathias Nothing to be declared Cristina Salvadori Bittar Nothing to be declared Diego Ribeiro Garcia Nothing to be declared Dirceu Rodrigues Almeida Nothing to be declared Evanius Garcia Wiermann FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Sanofi: Xarelto - Novartis: Alpelisib OTHER RELATIONSHIPS FUNDING OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ACTIVITIES, INCLUDING TRAVEL, ACCOMMODATION AND REGISTRATION IN CONFERENCES AND COURSES, FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Janssen: Abiraterona - Bayer: Xofigo - Libbs: Zedora Fernando Meton de Alencar Camara Vieira FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - BMS: colorectal cancer (clinical research) Gustavo dos Santos Fernandes FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Roche: Bevacizumab e Trastuzumab - MSD: immunotherapy - BMS: immunotherapy - Bayer - Sanofi - Novartis B -

RESEARCH FUNDING UNDER YOUR DIRECT/PERSONAL RESPONSIBILITY (DIRECTED TO THE DEPARTMENT OR INSTITUTION) FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - BMS: immunotherapy - MSD: immunotherapy - Roche: immunotherapy Helano Freitas Nothing to be declared Ibraim Masciarelli F. Pinto FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - GE Healthcare: tomography - Novo Nordisk: farma Isabela Bispo Santos da Silva da Costa Nothing to be declared João Cesar Nunes Sbrano Nothing to be declared José Antônio Franchini Ramires Nothing to be declared Júlia Tizue Fukushima Nothing to be declared Juliana Barbosa Sobral Alves FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Janssen: pulmonary hypertension - Bayer: hypertension Juliana Pereira Nothing to be declared Laura Testa FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Libbs: oncology - Novartis: oncology - Roche: oncology - Pfizer: oncology B - RESEARCH FUNDING UNDER YOUR DIRECT/PERSONAL RESPONSIBILITY (DIRECTED TO THE DEPARTMENT OR INSTITUTION) FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Roche: oncologia - institutional financing - Lilly: oncologia - institutional financing - Novartis: oncologia - institutional financing - MSD: oncologia - institutional financing OTHER RELATIONSHIPS FUNDING OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ACTIVITIES, INCLUDING TRAVEL, ACCOMMODATION AND REGISTRATION IN CONFERENCES AND COURSES, FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Pfizer: oncology - Libbs: oncology - United Medical: oncology Ludhmila Abrahão Hajjar Nothing to be declared Luís Beck-da-Silva FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Novartis: heart failure - Merck: heart failure B - RESEARCH FUNDING UNDER YOUR DIRECT/PERSONAL RESPONSIBILITY (DIRECTED TO THE DEPARTMENT OR INSTITUTION) FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - AMGEN: heart failure - Novartis: heart failure Manuel Maria Ramos Valente Neto Nothing to be declared Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes Nothing to be declared Marcelo Westerlund Montera Nothing to be declared Marcus Vinicius Bolivar Malachias

FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Abbott: cardiology - Libbs: cardiology - Bayewr: cardiology - Novo Nordisk: cardiology OTHER RELATIONSHIPS FUNDING OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ACTIVITIES, INCLUDING TRAVEL, ACCOMMODATION AND REGISTRATION IN CONFERENCES AND COURSES, FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - AstraZeneca - Bayer ANY ECONOMICALLY RELEVANT EQUITY INTEREST IN COMPANIES IN THE HEALTHCARE OR EDUCATION INDUSTRY OR IN ANY COMPANIES COMPETING WITH OR SUPPLYING TO SBC: - Instituto de Hipertensão de Minas Gerais, Cardio Check Up Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro Nothing to be declared Maria da Consolação Vieira Moreira Nothing to be declared Maria Del Pilar Estevez Diz Nothing to be declared Maria Verônica Câmara dos Santos Nothing to be declared Marianna Deway Andrade Dracoulakis FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Pfizer: cardiology - Bayer: Xarelto - Daichi: Lixiana - Servier: cardiology OTHER RELATIONSHIPS FUNDING OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ACTIVITIES, INCLUDING TRAVEL, ACCOMMODATION AND REGISTRATION IN CONFERENCES AND COURSES, FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Pfizer: Eliquis Marília Harumi Higuchi dos Santos Rehder FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Eli Lilly from Brazil OTHER RELATIONSHIPS EMPLOYMENT RELATIONSHIP WITH THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY, AS WELL AS ANY EMPLOYMENT RELATIONSHIP WITH HEALTH INSURANCE COMPANIES OR MEDICAL AUDIT COMPANIES (INCLUDING PART-TIME JOBS) IN THE YEAR TO WHICH YOUR DECLARATION REFERS: - Pharmacovigilance Medical Manager Patricia Tavares Felipe Marcatti Nothing to be declared Paulo Marcelo Gehm Hoff FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Exelixis: oncology - Bayer: oncology - Lilly: oncology - United B - RESEARCH FUNDING UNDER YOUR DIRECT/PERSONAL RESPONSIBILITY (DIRECTED TO THE DEPARTMENT OR INSTITUTION) FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: -

Exelixis: oncology - Bayer: oncology - AstraZeneca: oncology - United - Lilly - Pfizer - Sanofi - Roche - BMS - MSD - Merck - Novartis OTHER RELATIONSHIPS PARTICIPATION IN PROCUREMENT COMMITTEES FOR SUPPLIES OR DRUGS IN HEALTH INSTITUTIONS OR ANY SIMILAR ROLES TAKEN: - Pharmacy Committee - ICESP Renata do Val Nothing to be declared Ricardo Pavanello OTHER RELATIONSHIPS FUNDING OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ACTIVITIES, INCLUDING TRAVEL, ACCOMMODATION AND REGISTRATION IN CONFERENCES AND COURSES, FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Bayer: Continuing Distance Education Program Roberto Kalil Filho Nothing to be declared Sílvia Marinho Martins Alves Nothing to be declared Silvia Moreira Ayub Ferreira FINANCIAL DECLARATION A - ECONOMICALLY RELEVANT PAYMENTS OF ANY KIND MADE TO (i) YOU, (ii) YOUR SPOUSE/PARTNER OR ANY OTHER PERSON LIVING WITH YOU, (iii) ANY LEGAL PERSON IN WHICH ANY OF THESE IS EITHER A DIRECT OR INDIRECT CONTROLLING OWNER, BUSINESS PARTNER, SHAREHOLDER OR PARTICIPANT; ANY PAYMENTS RECEIVED FOR LECTURES, LESSONS, TRAINING INSTRUCTION, COMPENSATION, FEES PAID FOR PARTICIPATION IN ADVISORY BOARDS, INVESTIGATIVE BOARDS OR OTHER COMMITTEES, ETC. FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Abbott: MitraClip OTHER RELATIONSHIPS FUNDING OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ACTIVITIES, INCLUDING TRAVEL, ACCOMMODATION AND REGISTRATION IN CONFERENCES AND COURSES, FROM THE BRAZILIAN OR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL, ORTHOSIS, PROSTHESIS, EQUIPMENT AND IMPLANTS INDUSTRY: - Abbott: mechanical circulatory assistance Silvia Moulin Ribeiro Fonseca Nothing to be declared Stephanie Itala Rizk Nothing to be declared Thiago Liguori Feliciano da Silva Nothing to be declared Vanderson Rocha Nothing to be declared Veronica Cristina Quiroga Fonseca Nothing to be declared Wilson Mathias Junior Nothing to be declared Yana Novis Nothing to be declared 1. Introduction Cardiovascular disease (CVD) and cancer are currently the leading causes of mortality worldwide and in Brazil. 1 – 3 The recent demographic and epidemiological transitions in Brazil have determined an increase in the population's life expectancy, today around 76 years, and a change in the health profile, in which chronic diseases and their complications prevail. 4

These factors pose important challenges and require the development of a health policy agenda for the management of the ongoing transitions. The technological advances, the shortage of cost-effectiveness analyses and, in higher education settings, the little value attributed to health access and promotion, as well as to disease prevention, require the implementation of guidelines and consensus statements. These guidelines and consensus statements are aimed at helping the use of systematized protocols to adapt the clinical practice regardless of the geographic location of the health facilities and the heterogeneity of their resources.

Recent advances in cancer detection and treatment have resulted in an exponential increase in the number of cancer survivors around the world. According to a recent estimate, by 2026, the United States will have 20 million cancer survivors, 50% of whom will be older than 70 years. 5 , 6 The care of an older population with history of cancer and CVD, compounded by the potential cardiovascular toxicity of the oncological treatment, requires specialists in the 'cancer-CVD' interaction. 7

In 1967, anthracycline-induced cardiotoxicity was first described. 8 In 1971, a study reported that anthracycline-induced cardiotoxicity was dose-dependent and that the cardiac damage might be irreversible. 9 Some years later, risk factors for chemotherapy-related ventricular dysfunction were identified, and biomarkers, such as troponin and B-type natriuretic peptide (BNP), were related to the prediction of cardiovascular events. 10 , 11 Those findings were the cornerstone of cardio-oncology.

Cardio-oncology is the field of science devoted to the early diagnosis and proper management of CVD in patients with the current or previous diagnosis of cancer. Furthermore, cardio-oncology comprises the analysis of not only the cardiovascular risks related to the oncological diagnosis, but

also the patient's needs before, during and after the treatment. Cardio-oncology specialists should follow patients up since their diagnosis, through all treatment phases, and even after their cure, when the patients are called cancer survivors. The need for expansion of cardio-oncology relates directly to the epidemiology of cancer and CVD, the risk factors they share, and the multiplicity of treatments with distinct toxicities to the cardiovascular system (Figure 1). 12 , 13

In 2011, the Brazilian Society of Cardiology (SBC) and the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC) pioneered in joining forces to publish the I Guideline on Cardio-Oncology. 14 In 9 years, cardio-oncology has significantly grown as a discipline because of the following factors: a) remarkable advances in cancer treatment; b) understanding of multidisciplinary and integration of cardiology, oncology and hematology as essentials for the care of cancer patients; c) implementation of fellowship programs across the world and insertion of 'cardio-oncology' in the curriculum of some cardiology residency training programs; d) growth of research in basic and clinical areas; and e) creation of important journals dedicated to the subject, such as JACC CardioOncology and Cardio-Oncology . 15 , 16

It is worth noting that, in 2019, Brazil hosted the V Global Cardio-Oncology Summit , to which specialists from several countries and approximately 600 professionals (cardiologists, oncologists, hematologists, nurses, physical therapists, pharmacists, physical educators) attended. The journal Frontiers in Cardiovascular Medicine published 89 abstracts, and the JACC CardioOncology published "Proceedings From the Global Cardio-Oncology Summit - The Top 10 Priorities to Actualize for CardioOncology ". 17 , 18

The SBC and the SBOC, aiming at knowledge updating and promotion of a rational and systematic approach to cardiovascular complications in oncology patients, have gathered a team of experts to create new strategies, issue evidence-based recommendations, and develop multiprofessional healthcare, which will provide the proper management of that increasing category of patients.

The goals of the Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020 are as follows: 1) to demystify the belief of CVD as a barrier to the effective treatment of cancer patients; 2) to prevent and reduce the risks of treatment-related cardiotoxicity; 3) to promote the interaction among medical specialties (cardiology, hematology and oncology) to agree the best strategy for patient's care, weighing the risks and benefits of the treatment; 4) to propose the unification of terminologies and definitions of the cardiovascular complications of cancer patients, aiming at homogenizing care and research; 5) to disclose the evidence available on the management of cardiovascular complications in oncology patients, aiming at their early diagnosis by use of cardiovascular function monitoring before, during and after the treatment; 6) to promote proper treatment, with the participation of oncologists and hematologists, based on scientific evidence, risk analysis and care personalization, considering the patient's preferences; and 7) to boost research and knowledge spread in cardio-oncology (Figure 1).

The Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020 gathers evidence on the cardiovascular complications of cancer patients available up to 2020.

The Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020 abided by the ongoing recommendations. A team of experts in cardiology, hematology and oncology formed a committee to elaborate this manuscript. Participants were chosen based on their prominence in their fields, their participation in the International Cardio-Oncology Society (ICOS), SBC and SBOC, in addition to their scientific production.

A bibliographic search was conducted in PubMed in the period from 1975 to July 2020 with the following keywords: cardiotoxicity, cancer, immunotherapy, cardiooncology, cardiovascular complications, targeted therapy, radiotherapy, vascular toxicity, heart failure, ventricular dysfunction, pericardial disease, coronary disease, thromboembolism, arrhythmias, hypertension, individual drug names . The manuscript was sent electronically to all participants, and, after they all

agreed on its content, it was formatted and sent to publication.

The classes of recommendation and levels of evidence used in this guideline were as follows:

Grade I – there is conclusive evidence, or, failing that, a consensus that the procedure is safe and useful/effective.

Grade II – there is conflicting evidence and/or divergent opinions on the safety and utility/effectiveness of the procedure:

Grade IIA: weight of the evidence/opinion is in favor of the procedure. Most experts approve;

Grade IIB: safety and utility/effectiveness are less well established, with no predominance of opinions in favor.

Grade III – there is evidence and/or expert consensus that the procedure is not useful/effective and, in some cases, can even be harmful.

Level A – data obtained from multiple, large, concordant randomized studies and/or robust meta-analyses of randomized clinical studies.

Level B – data obtained from a less robust metaanalysis, based on a single randomized trial or on non-randomized (observational) studies.

Level C – data obtained from consensus expert opinions.

The different types of cancer treatment, such as chemotherapy, immunotherapy, and radiotherapy, can result in damage to the cardiovascular system. Patients with previous CVD or cardiovascular risk factors have the highest likelihood of complications from cancer treatment. Thus, the treatment and control of cardiovascular risk factors in cancer patients are recommended. 19 – 21

The consultation of cancer patients with a cardiologist should comprise the control of cardiovascular risk factors, cardioprotective measures, adherence to treatment, and a strategy to enable the early diagnosis of cardiac damage (I, B).

Patients with cardiovascular risk factors or already established CVD and who will undergo a potentially cardiotoxic treatment [anthracyclines, anti-HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) agents, alkylating agents, inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling, proteasome inhibitors and immune checkpoint inhibitors (ICIs)] should be assessed by a cardiologist at the beginning of therapy and followed up according to specific protocols (I, B). Table 1 shows the antineoplastic treatments most associated with cardiovascular toxicity. Figure 2 shows the factors associated with a higher risk for cardiotoxicity.

Tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, tivozanib, cabozantinib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib)

Monoclonal antibodies (bevacizumab, ramucirumab)

Multi-targeted tyrosine kinase inhibitors:

Second- and third-generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors (ponatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib)

PI3-AKT-mTOR inhibitors (everolimus, sirolimus)

Bruton's tyrosine kinase inhibitors (ibrutinib)

EGFR tyrosine kinase inhibitor (osimertinib)

Associated with vemurafenib and cobimetinib. EGFR: epidermal growth factor receptor; GnRH: gonadotropin releasing hormone; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; QTc: corrected QT; T-DM1: ado-trastuzumab emtansine; VEGF: vascular endothelial growth factor .

The multiprofessional team assessing the cancer patient should weigh the risks and supposed benefits of the therapy and implement strategies to prevent cardiovascular damage (IIa, C).

Measuring and approaching the cardiovascular risk factors according to consensus and guidelines are recommended (I, A).

In the initial cardiological assessment, the following are recommended: anamnesis, physical examination, electrocardiogram (ECG), chest X-ray, complete blood count, measurement of electrolytes and biomarkers [N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) and troponin I or high-sensitivity troponin T], folic acid, vitamins D and B12, glycemia, lipid profile, as well as kidney, liver and thyroid function (I, A) (Figure 3).

In addition, in baseline and serial assessment according to the treatment regimen, transthoracic echocardiography with color Doppler, ideally three-dimensional, is recommended, with analysis of left ventricular ejection fraction (LVEF), diastolic function, and myocardial deformation with strain quantification by use of the speckle tracking technique (I, A).

Collaboration between cardiologists, oncologists and hematologists is recommended to ensure the proper and beneficial treatment to cancer patients (IIa, A).

Cardiotoxicity can be diagnosed by confirming the presence of a new cardiovascular alteration (clinical and/or in biomarkers and/or in imaging) during or after treatment, once other etiologies have been excluded (I, B).

Echocardiography is the method of choice to detect myocardial dysfunction related to the oncological treatment. Three-dimensional echocardiography is the best echocardiographic method to measure LVEF in cancer patients. When not available or in the presence of limitations, biplane Simpson method is recommended (I, A).

Ventricular dysfunction related to cancer therapy is defined as a reduction $\geq 10\%$ in LVEF to a value below the lower limit of the normal range (LVEF $< 50\%$). A new cardiovascular imaging test should be performed in 2 to 3 weeks (I, B).

That LVEF reduction occurs in the course of treatment, and can be classified as symptomatic or asymptomatic and reversible or irreversible (I, B).

Global longitudinal strain (GLS) is a highly sensitive tool to predict later LVEF reduction. A GLS reduction $\geq 15\%$ in regard to baseline is considered abnormal and an early marker of ventricular dysfunction (I, B).

Diastolic function analysis is recommended in oncological patients, both before therapy starts and during follow-up (IIa, C). However, there is no evidence that the treatment should be interrupted based on diastolic function.

Radionuclide ventriculography is not recommended for ventricular function assessment in cancer patients (III, B).

Cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) is the gold-standard method to assess cardiac function. It enables structural assessment and tissue characterization, being recommended when echocardiography cannot be performed, in the presence of infiltrative diseases, for pericardial and myocardial evaluation, and for the detection of masses and tumors (IIa, B). In addition, CMRI can assess prognosis by analyzing myocardial fibrosis.

The routine use of biomarkers during a potentially cardiotoxic treatment has not been well established. Monitoring cardiotoxicity by measuring biomarkers can be considered for the early detection of myocardial damage in patients at high risk due to previous factors or those exposed to drugs, such as anthracyclines and trastuzumab (IIa, B). Neither the best time for measuring biomarkers regarding chemotherapy (during chemotherapy, 24 hours after, 48 hours after or later) nor the best management when high levels of biomarkers are detected are known. In addition, in the course of treatment, the same analysis kits of biomarkers, such as high-sensitivity troponin and NT-proBNP assays, should be used (IIa, C).

High levels of biomarkers (NT-proBNP and troponin) indicate increased risk for cardiotoxicity (I, A).

On initial assessment and throughout treatment, ECG should be performed. The QTc should be calculated by using Bazett's $[QT / (RR)^{1/2}]$ or Fridericia's $[QT / (RR)^{1/3}]$ formula, and the same method should be used for the patient's serial assessment. In cancer patients, the Fridericia's formula is preferred, because it undergoes less change in the presence of tachycardia or bradycardia (IIa, C).

Table 2 describes the cardiovascular diagnostic methods and their major advantages, uses, and limitations.

Ventricular dysfunction is one of the most severe complications from cancer treatment, characterized by high morbidity and mortality rates. It may appear during therapy or years after completion of therapy and even so be consequent to drug toxicity.²³ The classic model of ventricular dysfunction as a form of cardiotoxicity is secondary to the use of anthracyclines, which are widely used to treat sarcoma, lymphoma, leukemia, and breast cancer.^{24, 25}

The different chemotherapy and immunotherapy drugs associated with ventricular dysfunction result in different phenotypes in patients, ranging from asymptomatic mild and reversible dysfunction to severe, clinically manifest and irreversible heart failure (HF). Pediatric cancer survivors are up to 15 times more likely to develop HF than controls matched for other risk factors.²⁶

Predicting cardiotoxicity is a challenge, because of the multiplicity of drugs to which patients are exposed throughout life, in addition to the often-present cardiovascular risk factors. It is worth noting the multiple drug interactions of the different therapeutic regimens, such as those of anthracyclines with cyclophosphamide and anthracyclines with trastuzumab.

In recent years, with the introduction of new chemotherapy drugs and the advent of immunotherapy, in addition to the introduction of protocols for early detection of cardiotoxicity, ventricular dysfunction has been increasingly diagnosed. Table 3 shows the antineoplastic drugs more often associated with ventricular dysfunction.

HER2: human epidermal growth factor receptor 2. Adapted from Zamorano et al.²²

Anthracyclines consist in a group of antineoplastic drugs known to be effective in treating sarcoma, lymphoma, leukemia, and breast cancer. Their clinical use is limited by cardiotoxicity characterized

by ventricular dysfunction and HF, which are the main causes of mortality in cancer survivors.

The toxicity of anthracyclines is highly variable and can occur in up to 50% of the patients, depending on the patient's risk factors and the pharmacological properties of the chemotherapy drugs, such as cumulative dose. For example, doxorubicin is associated with a 5% incidence of HF at the cumulative dose of up to 400 mg/m², and that incidence can reach 50% if the dose exceeds 700 mg/m².²⁷ A recent study with 2625 patients in a 5-year follow-up has shown a 9% overall incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity, and 98% of the cases were asymptomatic and occurred in the first year.²⁴

Cardiotoxicity can be acute, early or late, reversible or irreversible. Acute toxicity is characterized by the presence of supraventricular arrhythmia, left ventricular dysfunction and electrocardiographic changes, which appear right after anthracycline infusion in up to 1% of the patients, being usually reversible. Acute ventricular dysfunction can be a predictor of HF, which can be subacute or chronic. Early cardiotoxicity appears in the first year of treatment, while late cardiotoxicity appears years after treatment, on average, 7 years after completion of treatment.²⁸

There is no predictor of the reversibility/irreversibility of the anthracycline-induced toxicity. However, the elevation in the levels of biomarkers and its persistence can identify patients at high risk for irreversibility.²⁹

The tendency towards cardiotoxicity varies with the different treatment regimens, and doxorubicin is the anthracycline most associated with ventricular dysfunction. Cardiotoxicity is dose-dependent, and reducing the cumulative dose is a way to minimize it. Changes in infusion, such as prolonging its duration, splitting the dose and using liposomal formulations, can prevent cardiotoxicity.²⁴ A recent experimental study has suggested that ischemic preconditioning might prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity.³⁰

Mechanistic studies have shown that anthracycline-induced ventricular dysfunction is associated with: 1) damage to the sarcoplasmic reticulum and mitochondria; 2) changes in myofibrillar structure and function; 3) total or partial loss of matrix interspersed with collagen plaques in the interstitium; 4) change in the excitation-contraction coupling and calcium flow; 5) apoptosis; 6) changes in iron metabolism; and 7) loss of the regeneration capacity of the cardiac muscle and coronary endothelial cells. The consequence is dysfunction and hypertrophy of the remaining myocytes.³¹ The common trigger for those events seems to be related to the oxidative stress caused by the production of reactive oxygen species, in addition to the inhibition of topoisomerase 2 β , resulting in damage to membranes, proteins and DNA. The following observations support the importance of oxidative stress in anthracycline-induced cardiotoxicity: a) over-expression of metallothionein, a free radical scavenger, in the heart of transgenic mice minimizes the doxorubicin-induced injury; b) inhibition of the formation of peroxynitrite, a reactive oxidant produced from nitric oxide and superoxide, improves the cardiac function of mice exposed to doxorubicin; c) probucol, a strong antioxidant, prevents glutathione peroxidase reduction and reduces doxorubicin-related myocardial lipid peroxidation in a murine model; d) dexrazoxane is a chelating agent like EDTA that can prevent anthracycline damage via iron binding, which acts as a cofactor for free radicals.³² Diastolic dysfunction due to cumulative dose-dependent toxicity can be observed with a cumulative dose of 200 mg/m², while systolic dysfunction is usually observed with doses over 400 mg/m², with variability according to an individual threshold. However, impaired diastolic function has been observed with the cumulative dose of only 120 mg/m².³³

Table 4 shows the risk factors associated with a higher likelihood of anthracycline-induced toxicity, of which previous heart disease, cumulative dose and fast drug infusion stand out. However, in the presence of the same risk factors, there is an important variability in the occurrence of cardiotoxicity among patients, which might be related to genetic factors and interactions with unknown factors.

Polymorphisms in ATP-binding cassette (ABC) transporter genes are associated with anthracycline cardiomyopathy. Those transporters play an important role in drug resistance via cellular efflux of drugs, including anthracyclines. Reduced activity can lead to intracellular accumulation of anthracycline and cellular toxicity. Variants in that family of genes replicated in cohorts of childhood cancer patients include ABCC5 (A-1629T, rs7627754), associated with a significant LVEF reduction in T-allele homozygous survivors. 34 In addition, a variant in histamine methyltransferase HNMT (rs17583889) confers risk in young patients exposed to anthracyclines. 35 Table 5 shows the pharmacogenetic variants that predispose to anthracycline-related cardiotoxicity.

During treatment with anthracyclines, clinical and echocardiographic monitoring is recommended at a pre-established frequency or out of protocol in the presence of HF signs and symptoms. 21 Ideally, the echocardiographic assessment should comprise biventricular systolic and diastolic function analysis (I, A) (Figure 4).

Trastuzumab is a monoclonal antibody targeted at the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2 or ErbB2). For 15-20% of the patients with breast cancer whose tumors over express HER2, therapy with trastuzumab significantly reduces mortality. 36 , 37 Its use is associated with a considerable risk of cardiotoxicity, clinically manifested by an asymptomatic decline in LVEF and, less commonly, by symptomatic HF. 38 After the introduction of trastuzumab, three other anti-HER2 agents were developed: lapatinib, a tyrosine kinase inhibitor of the epidermal growth factor (EGFR), ERBB1 and HER2; ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), a conjugated antibody composed by trastuzumab, a thioester linker and an antimitotic maytansine derivative; and pertuzumab, a monoclonal antibody that binds to the subdomain II of the HER2 extracellular domain and prevents HER2 homo- and heterodimerization with other HER receptors. Although data on those new drugs are scarce, there is evidence that T-DM1 and pertuzumab are less cardiotoxic than trastuzumab. 39

The LVEF decline rate consequent to trastuzumab use varies in the literature. Recent studies have reported, in 15% to 40% of the patients on trastuzumab, a LVEF reduction of at least 10%, and, in 18% of the patients, a LVEF drop to less than 53%. 40 , 41 Symptomatic HF has been reported in 0.6% to 8.7% of patients. 40

One difference between the toxicity of anti-HER2 agents and that of anthracyclines is the reversibility of the former in most cases. The determinants of reversibility are previous cardiovascular function and the extent of LVEF decline related to treatment. A recent study has shown that all LVEF declines smaller than 10% were reversible. However, for LVEF declines greater than 10%, reversibility was observed in 91% of the patients with normal baseline cardiovascular function as compared to only 71.4% of those with reduced LVEF prior to exposure. 42 Some studies have reported that, even in the presence of cardiotoxicity, 70% to 80% of patients continue receiving trastuzumab and that the highest likelihood of cardiovascular toxicity and mortality related to treatment is observed in patients with previously reduced LVEF. 43

Trastuzumab-induced ventricular dysfunction and clinically manifest HF are usually reversible after chemotherapy interruption and/or after beginning HF treatment. The mechanisms of the anti-HER2 therapy-induced cardiotoxicity include structural and functional changes in contractile proteins and mitochondria, but rarely lead to cellular death, explaining the potential reversibility. The interruption of trastuzumab treatment is associated with an increase in cancer recurrence, and cardiotoxicity is the major responsible for drug suspension. 44

Table 6 shows the risk factors for cardiotoxicity induced by anti-HER2 therapy.

Previous or concomitant treatment with anthracycline

HER2: human epidermal growth factor receptor 2; T-DM1: ado-trastuzumab emtansine .

During treatment with trastuzumab, clinical and echocardiographic monitoring is recommended according to protocol or in the presence of HF signs and symptoms (I, A) (Figure 5).

The inhibition of VEGF signaling pathways benefits thousands of cancer patients, but some chemotherapy drugs of that class are associated with the risk of cardiotoxicity, which can be reversible or irreversible, particularly in the presence of concomitant or previous use of other chemotherapy drugs. 45 – 47

The relative risk of congestive HF in bevacizumab-treated patients was 4.74 (95% CI: 1.6-11.18; p = 0.001) compared to that of the placebo group. 45 In addition, other drugs, such as sunitinib, pazopanib and axitinib, have been associated with the development of ventricular dysfunction. A meta-analysis including 10 553 patients has reported congestive HF incidence of 3.2% (95% CI: 1.8% - 5.8%) with the use of VEGF tyrosine kinase inhibitors. 47

Systemic arterial hypertension (SAH) is a common complication of that class of chemotherapy drugs, and some studies have suggested that the proper treatment of SAH might reduce the risk of HF. 48 The prognosis of patients who develop cardiotoxicity associated with VEGF inhibitors is hard to assess, because candidates for treatment with such drugs usually have metastatic disease and reduced life expectancy. Most cases reverse with the treatment of ventricular dysfunction. Table 7 shows the risk factors for cardiotoxicity.

The BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors have changed the prognosis of patients with chronic myeloid leukemia and gastrointestinal stromal tumors. The cardiotoxicity of imatinib has not been confirmed; however, nilotinib and ponatinib may be associated with cardiotoxicity involving HF, SAH, arrhythmias and thromboembolism. 49

Proteasome inhibitors are relatively new drugs to treat multiple myeloma. Bortezomib and carfilzomib belong to this class of drugs and can cause cardiovascular dysfunction. Proteasomes are protein complexes responsible for degrading dysfunctional proteins, being essential for the cardiomyocyte survival. The incidence of bortezomib-related HF is 4% and it can be compounded by the use of steroids. 50 In addition to being irreversible, carfilzomib is the most potent proteasome inhibitor and can cause HF in up to 25% of the patients. 51 , 52

The combined BRAF-MEK inhibitor therapy is currently the first choice for metastatic BRAF - mutant melanoma, because it significantly improves patients' survival. So far, three BRAF inhibitors (dabrafenib, vemurafenib and encorafenib) and three MEK inhibitors (trametinib, cobimetinib and binimetinib) have been approved for the treatment of melanoma. 53 – 55

Several studies have reported cardiovascular adverse effects associated with those inhibitors, mainly LVEF reduction (5-11%), SAH (10-15%), and QT interval prolongation. 56 , 57 The inhibition of BRAF and MEK interferes with cardiovascular MAPK signaling, resulting in oxidative stress, cardiac myocyte apoptosis, and angiogenesis inhibition. 56 , 57

A recent meta-analysis, including five randomized clinical trials and 2317 patients with melanoma and receiving BRAF and MEK inhibitors, has shown that the concomitant treatment with those inhibitors is associated with an increased risk for pulmonary embolism (4.4x), LVEF reduction (3.72x), and SAH (1.5x). There was no increase in the occurrence of arrhythmias, myocardial infarction, and QT prolongation. A higher risk for HF was detected in patients under the age of 55 years. 58

Paclitaxel and docetaxel are used to treat several solid neoplasms. Cardiotoxicity is not frequent with this group of drugs, occurring in 12 out of 100 (RR: 0.9 [0.53 -1.54]). 59 Docetaxel, in particular, seems to be associated with an increase in the occurrence of ventricular dysfunction. Some reports have suggested that taxanes should be avoided in patients with previous ventricular dysfunction, and the same non-use criteria of anthracyclines apply. Taxanes have been reported to

cause sinus bradycardia, atrioventricular blocks, ventricular tachycardia, and ventricular extrasystoles. However, because taxanes are used in combination with anthracyclines, determining their cardiotoxicity potential is challenging. 36 , 60

Immune checkpoint inhibitors have revolutionized cancer treatment. The ICIs modulate the immune system, inhibiting the apoptosis of T lymphocytes, restoring the antitumor cell response. Their anti-apoptotic action comprises the inhibition of CTLA-4 (ipilimumab), PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), and PDL-1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) (Figure 6). 61

The cardiotoxicity of ICIs can be divided into two categories: inflammatory adverse effects (myocarditis, pericarditis, and vasculitis) and non-inflammatory cardiovascular toxicity (Takotsubo-like syndrome, asymptomatic non-inflammatory ventricular dysfunction, and arrhythmias). Most cases reported are severe, with mortality rates of 50% in myocarditis, 21% in pericardial disease, and 6% in vasculitis. 62 The major causes of mortality from myocarditis are arrhythmias and cardiogenic shock. 62 – 64

The adverse events usually occur after the first or second dose of ICIs, but sporadic cardiovascular events have been reported up to 32 weeks after treatment. The prevalence of cardiovascular involvement is higher in patients on combined therapy, of the female sex, and older than 75 years. The prevalence of myocarditis varies from 0.06% to 0.3%. 62 , 63

For patients who develop new cardiovascular symptoms during or right after treatment with ICIs or who have arrhythmia, conduction system abnormality or ventricular dysfunction on the echocardiogram, initiating cardiovascular investigation with measurement of biomarkers (troponin, NT-proBNP and C-reactive protein), ECG, viral panel test, strain echocardiography and CMRI is recommended to confirm the diagnosis and exclude viral myocarditis (IIa, C).

Endomyocardial biopsy should be considered in case of diagnostic suspicion even when the initial investigation is negative (IIa, C).

The current incidence of radiation-induced cardiotoxicity is hard to estimate, among other reasons, because of the long interval between exposure and the clinical manifestation of cardiotoxicity, the concomitant use of cardiotoxic chemotherapy, and the progressive improvement in radiation techniques in recent years with the consequent reduction in the incidence of cardiac structural damage. Some studies have reported relative risk of fatal cardiovascular events varying from 2.2% to 12.7% in lymphoma survivors and from 1% to 2.2% in breast cancer patients. 65 , 66 Among survivors exposed to radiotherapy, the risk of ventricular dysfunction increases 4.9 times. 66 Radiation-related cardiotoxicity is more frequent in patients with left-sided breast cancer 67 and in those on the concomitant use of anthracyclines. The radiation-induced injury can affect the cardiac muscle, valves, pericardium, coronary arteries and conduction system, 68 and can be diagnosed 10 to 15 years after radiotherapy.

Cardiotoxicity should be prevented in all cancer patients and the cardiovascular risk factors should be recognized since the initial consultation. The following measures are recommended: smoking and alcoholism cessation, implementation of a regular diet aimed at maintaining a proper weight (body mass index between 18 and 24 kg/m²), physical exercise practice (moderate aerobic activity for 30 minutes per day at least 5 times per week), SAH control, treatment of diabetes and dyslipidemia (I, B).

Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARB) are the drugs of choice to treat SAH. Statins are recommended to treat dyslipidemia, aiming at maintaining LDL levels below 100 mg/dL. Metformin is the drug of choice to treat diabetes and, when HF is associated, SGLT2 inhibitors (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) should be used. In the presence of coronary artery disease (CAD), GLP-1 agonists (liraglutide, dulaglutide and semaglutide) should be preferred (IIa, C).

When assessing the therapeutic proposal, the risk factors for cardiotoxicity should be identified and specific measures implemented according to the regimen (IIa, C).

For patients with subclinical cardiotoxicity [troponin elevation or SLG reduction (absolute $\geq 5\%$ or relative $\geq 15\%$)]:

the use of ACEI or ARB or beta-blocker can be considered, aiming at preventing ventricular dysfunction and cardiovascular events (IIa, B);

repeat strain echocardiography every 3 months and measurement of biomarkers every cycle, if asymptomatic, or at any time, if symptoms appear (IIa, C);

chemotherapy should not be suspended based on alterations in strain and biomarkers (IIa, C);

consider referring the patient to the cardio-oncologist (IIa, C);

consider ruling ischemic heart disease out (IIa, C);

consider initiating dexrazoxane in patients who will undergo high doses of anthracyclines and at high risk for cardiotoxicity (IIa, B).

For patients with LVEF $\leq 50\%$ and $\geq 40\%$, therapy with ACEI/ARB and beta-blocker is recommended before initiating a cardiotoxic treatment (I, A).

Patients with LVEF $\leq 40\%$ should not receive therapy with anthracycline unless there is no effective treatment option (IIa, A).

Patients on chemotherapy or immunotherapy, who develop HF and LVEF $< 40\%$ during treatment, should have their antineoplastic treatment suspended temporarily based on the discussion with the cardiologist and the oncologist, and therapy for HF should begin based on guidelines and consensus statements (I, A).

Patients on potentially cardiotoxic drugs, who develop HF signs or symptoms, should be referred to the cardio-oncologist for clinical assessment, echocardiography, and measurement of biomarkers (IIa, C).

Figures 7 and 8 show the algorithms that should be considered for the management of ventricular dysfunction induced by anthracyclines and anti-HER2 (IIa, B).

For patients with trastuzumab-induced cardiotoxicity, after symptom stabilization and LVEF recovery to $> 40\%$, trastuzumab reintroduction should be considered, provided that the patient is followed up by a cardio-oncologist, with serial assessment by use of echocardiography and biomarkers (IIa, B).

For patients with trastuzumab-induced cardiotoxicity, if symptoms do not improve and LVEF persists below 40% , trastuzumab should only be reintroduced if there is no therapeutic alternative and after thorough discussion with the oncologist (IIa, C).

For patients on sunitinib or other anti-VEGF drug, SAH assessment and proper control are recommended (IIa, C).

For patients on monoclonal antibodies or anti-VEGF tyrosine kinase inhibitors (bevacizumab, sunitinib, sorafenib, axitinib and pazopanib), the highest risk for HF occurs at the beginning of therapy. In the presence of signs and symptoms, the patient should be assessed with

echocardiography and measurement of biomarkers (IIa, B). Cardio-oncologist consultation, HF treatment initiation, and discussion of drug suspension with the oncologist are recommended (IIa, C). After clinical and LVEF recovery, consider resuming chemotherapy (IIa, C).

For patients with HF or ventricular dysfunction, drug treatment should be instituted according to guidelines (I, A).

The indication for circulatory assistance device or heart transplantation follows the Brazilian Guideline on Acute and Chronic Heart Failure recommendations. Before the indication, the patient's status and oncological prognosis should be discussed with the oncologist, always considering the patient's preferences.

The indication for heart transplantation of cancer patients follows the Brazilian Guideline on Acute and Chronic Heart Failure recommendations (Table 8). However, patients with acute or chronic HF should only be considered for transplantation when meeting criteria of cancer remission or cure for more than 3 years (IIa, C).

If myocarditis due to ICIs is suspected or confirmed, the therapy with ICIs should be interrupted and corticosteroid initiated immediately (intravenous methylprednisolone, 1g per day, for 3 to 5 days, followed by prednisone, 1-2 mg/kg/day). Corticosteroid should be kept until resolution of the symptoms and normalization of troponin, systolic function and conduction abnormalities (IIa, C). In cases of pericarditis, oral corticosteroid is recommended (IIa, C). For Takotsubo syndrome, pulse therapy can be considered (IIa, C), and, for dilated cardiomyopathy, support treatment is recommended (Table 9).

For patients with refractory myocarditis or in severe situations with cardiogenic shock, other immunosuppressant therapies, such as antithymocyte globulin, infliximab (except for patients with HF), mycophenolate mofetil, cyclophosphamide or abatacept, should be considered (IIa, C).

For patients with tachyarrhythmia or bradyarrhythmia induced by ICIs, proper drug therapy and pacemaker should be considered according to the clinical characteristics (IIa, C).

Therapy with ICIs should be discontinued in cases of myocarditis. The decision on resuming therapy should be individualized according to cancer status , response to treatment and cardiotoxicity severity, and analyzing the risks and benefits. If ICIs are resumed, monotherapy with one anti-PD1 drug and cardiovascular surveillance are recommended (IIa, C).

Consider the use of dexrazoxane for patients with metastatic breast cancer and a planned high dose of anthracycline (doxorubicin > 250 mg/m²) (I, A), for patients with sarcoma and for pediatric patients with lymphoma/leukemia (IIa, A).

This table details the CV toxicities associated with ICIs and potential management strategies. Many strategies listed for toxicities other than myocarditis have been extrapolated from the literature on myocarditis and based on small case series or case reports. CMRI: cardiac magnetic resonance imaging; CV: cardiovascular; ECG: electrocardiogram; HF: heart failure; ICIs: immune checkpoint inhibitors; LVEF: left ventricular ejection fraction. Table adapted from: Lenihan DJ et al. Proceedings . 18

Thromboembolic disease is common in cancer patients, being considered the second cause of mortality in that population.

Venous thromboembolism (VTE) comprises deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE). It is a severe complication in cancer patients, being their second cause of death. Neoplasms are associated not only with an increase in the risk for VTE and in its severity, but also with thrombosis recurrence, which result in higher rates of treatment-related complications.

Moreover, cancer patients have a 2- to 9-times higher chance of recurrence of thromboembolic events. 70 – 72

Cancer induces a pro-thrombotic state because of the following: production of thrombogenic microparticles; platelet activation; its antifibrinolytic properties; and thrombin production. In addition, thrombogenesis is intensified by factors related to cancer type, disease status, concomitant use of drugs, 73 such as erythropoiesis-stimulating agents, presence of anemia and leukocytosis, obesity and thrombogenic laboratory phenotype, such as high levels of D-dimer and prothrombin fragment 1+2. 74

In the past 5 years, some clinical trials on the cancer population were published, allowing the expansion of the therapeutic arsenal (Table 10). 75 , 76

Randomized clinical trial; CASSINI = rivaroxaban in ambulatory cancer patients at high risk for VTE; AVERT = apixaban for VTE prevention in cancer patients; HOKUSAI VTE = edoxaban versus dalteparin to treat symptomatic VTE; SELECT-D = anticoagulation in patients at high risk for VTE recurrence; ADAM VTE = apixaban and dalteparin in VTE associated with active neoplasm; Caravaggio Study = apixaban to treat VTE associated with cancer. CI: confidence interval; DVT: deep venous thrombosis; HR: hazard ratio; LMWH: low-molecular-weight heparin; PE: pulmonary embolism; VTE: venous thromboembolism; Table adapted from: Lenihan DJ et al . Proceedings. 18

The recommendations for VTE management in cancer patients are:

The multiprofessional team caring for oncological patients should instruct them on the risk for VTE, particularly in high-risk situations, such as large surgeries and during chemotherapy (IIa, C).

In-patients should receive pharmacological prophylaxis, in the absence of contraindications (IIa, B).

Pharmacological prophylaxis should not be routinely performed for patients admitted for small procedures or chemotherapy infusion or transplantation (IIa, C).

For low-risk outpatients, routine anticoagulation to prevent VTE is not recommended (III, B).

Outpatient pharmacological prophylaxis with apixaban, rivaroxaban or enoxaparin should be provided to those at high risk for VTE, assessed with the Khorana score (≥ 2) or the CAT score (D-dimer level and cancer type) (IIa, A).

For outpatient pharmacological prophylaxis assessment, consider the patients' risk for bleeding (higher in gastrointestinal tumors) and their preferences (IIa, C).

Patients with multiple myeloma on thalidomide or lenalidomide or dexamethasone should be assessed for the use of aspirin or enoxaparin (IIa, C).

Patients undergoing large oncological surgeries should receive pharmacological prophylaxis against VTE (enoxaparin or low-molecular-weight heparin), starting in the preoperative period, except for those with active bleeding or at high risk for bleeding (I, A). Mechanical methods can be added to pharmacological prophylaxis; however, they should only be used as monotherapy for patients with contraindication for heparin (IIa, B).

The combined regimen of pharmacological and mechanical prophylaxis can improve efficacy, especially in patients at higher risk (IIa, B).

The pharmacological prophylaxis against thrombus for patients undergoing large oncological surgery should be extended for 7 to 10 days, and be prolonged for 4 weeks in the postoperative

period in cases of open abdominal or laparoscopic surgery and of pelvic surgery in the presence of other risk factors, such as obesity, immobility, and history of VTE (IIa, B).

For smaller surgeries, the duration of prophylaxis should be decided on a personalized basis (IIa, C).

In the oncology patient, VTE can be initially treated with low-molecular-weight heparin (enoxaparin), unfractionated heparin, fondaparinux, apixaban or rivaroxaban. For patients starting treatment with parenteral anticoagulation, low-molecular-weight heparin, rather than unfractionated heparin, is preferred in the first days of treatment, provided the patient has no kidney dysfunction (creatinine clearance should be $> 40 \text{ mL/min/m}^2$) (I, A).

Long-term anticoagulation can be performed preferably with low-molecular-weight heparin, edoxaban, apixaban or rivaroxaban for at least 6 months (I, A).

Warfarin can be used in cancer patients when other drugs are not available or when other anticoagulants are contraindicated, such as for chronic kidney failure requiring dialysis (IIa, B).

Direct oral anticoagulants (DOACs), such as rivaroxaban and apixaban, are associated with higher bleeding rates, especially in gastrointestinal and genitourinary neoplasms (IIa, B).

In cancer patients, drug interactions with DOACs should be analyzed on a case-by-case basis (I, A).

Anticoagulation for more than 6 months should be offered to patients with active cancer, such as metastatic ones, or on chemotherapy, provided the risks and benefits are analyzed (IIa, C).

Based on expert opinions, in the absence of randomized studies, vena cava filters should not be inserted in patients with chronic or established (for more than 4 weeks) thrombosis or temporary contraindications for anticoagulant therapy (IIa, C).

Warfarin is the first option for anticoagulation in patients with chronic kidney failure requiring dialysis (IIa, B).

Vena cava filters can be considered for patients with high-risk acute VTE (in the past 4 weeks) and absolute contraindication for anticoagulation (IIa, C).

Incidental PTE and DVT should be treated the same way symptomatic VTE is, because they have similar outcomes (IIa, C).

The treatment of subsegmental PTE or of visceral or splanchnic venous thrombosis should be considered on a case-by-case basis, analyzing the potential benefits and risks of anticoagulation (IIa, C).

Cancer patients should have their risk for VTE assessed on an outpatient basis with the Khorana or the CAT score, and the benefits and risks of that strategy should be analyzed on a case-by-case basis, because they are associated with a reduction in thromboembolic events but not in mortality (IIa, B).

For clinically significant bleeding associated with warfarin, the treatment of choice is intravenous vitamin K (10 mg) and intravenous prothrombin complex (500 U/kg) (IIa, B).

For bleeding associated with rivaroxaban, edoxaban and apixaban, no specific antidote is available. Thus, the use of antifibrinolytics (intravenous tranexamic acid, 1g to 2g) and prothrombin complex

(500 U/kg, intravenous) is recommended. For refractory cases, plasma (15 mL/kg), cryoprecipitate (1 U/kg) and platelet (1-2 units), by use of apheresis, are recommended (IIa, C).

There is a substantial variation in the risk for VTE in cancer patients and different clinical situations. Cancer patients should have their risk for VTE analyzed in the baseline assessment and then periodically, particularly at the beginning of antineoplastic therapy and on hospital admission. Individual risk factors, including biomarkers or cancer site, do not accurately identify cancer patients at risk for VTE. On an outpatient basis, the assessment should include the Khorana and the CAT scores (IIa, C) (Tables 11 and 12 , respectively).

In an epidemiological study with 279 719 participants and comparing patients with neoplasm and controls without neoplasm, the incidence of arterial events was 4.7% in the former and 2.2% in the latter in 6 months. 79 Usually, these events occur in individuals with metastatic pancreas, breast, colorectal and lung neoplasms, who are on anthracyclines, taxanes and platins. The pro-thrombotic state may favor the occurrence of embolic events secondary to atrial fibrillation. Some antineoplastic drugs, especially VEGF inhibitors, may induce thromboembolic complications. In patients on hormone therapy, higher rates of arterial thrombotic events are more often observed with aromatase inhibitors than with tamoxifen. In several cases, kinases and their pathways play a critical role in vascular and metabolic cell homeostasis. The inhibition of these kinases can cause cardiovascular sequelae, depending on the kinase type. The most worrisome vascular toxicities that might occur with the new agents include arterial ischemic events, such as acute myocardial infarction, stroke and ischemia of a limb, as well as venous thromboembolic events. 79

Recent reports have shown that the VEGF-inhibitor therapy results in adverse vascular events, such as aortic dissection, stroke, and arterial and venous thrombosis. Of the VEGF inhibitors, bevacizumab is associated with the highest VTE rate, around 12%, as compared to 2% with the other drugs. 49 , 80

The treatment of locally advanced prostate neoplasms is based on the hormonal control of testosterone. This blockade can be obtained surgically (orchiectomy) or through androgen deprivation therapy. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists (leuprolide, goserelin and triptorelin) and antagonists (degarelix) cause central blockade with a reduction in the levels of luteinizing and follicle stimulating hormones and testosterone. In addition, adrenal androgen receptor inhibitors (abiraterone) and direct androgen inhibitors (enzalutamide) reduce testosterone. These drugs are used with curative intention in high-risk patients with non-metastatic disease and as standard therapy for metastatic disease. Understanding the impact of these drugs on cardiovascular risk is important because many risk factors that lead to prostate cancer can result in cardiovascular disease, such as advanced age, smoking, diet, and obesity. Some studies have reported a higher prevalence of those risk factors among prostate cancer patients.

The recognized antiandrogen therapy leads to metabolic changes characterized by hyperinsulinemia, hypercholesterolemia, and body composition changes, with an increase in predominantly visceral fat and a reduction in lean mass. The metabolic syndrome resulting from the antiandrogen therapy is associated with an increase in cardiovascular complications. Modification of risk factors is recommended with lipid-lowering therapy, anti-hypertensive treatment, strict control of glycemia, and use of antiplatelet drugs (IIa, B).

Several factors present in cancer patients, such as infection, electrolyte imbalance, dehydration, surgical procedures, and oncological and adjuvant therapies, predispose to the occurrence of cardiac arrhythmias. 81 These arrhythmias are relatively frequent complications in cancer patients, estimated to occur in 16-36% of those patients. 82 , 83

The types of cardiac arrhythmias in oncology patients comprise a wide range: sinus tachycardia, bradyarrhythmias, tachyarrhythmias, and conduction disorders. Of the supraventricular arrhythmias, the most common is atrial fibrillation. Ventricular tachycardia and ventricular fibrillation

are rare, but can occur especially in the presence of QT prolongation and in patients with hypokalemia or hypomagnesemia. 84 , 85 Table 13 lists the major drugs related to cardiac arrhythmias and their incidences.

AF: atrial fibrillation; AVB: atrioventricular block; ECG: electrocardiographic; SVT: supraventricular tachycardia; VT: ventricular tachycardia .

The diagnosis of QT prolongation is electrocardiographic, and QTc should be calculated by use of the Bazett's formula $[QT / (RR)^{1/2}]$ or Fridericia's formula $[QT / (RR)^{1/3}]$. Normal QTc values are as follows: ≤ 440 ms in men; between 450 and 460 in women. Both congenital and acquired factors can be responsible for QT prolongation, and the most cited conditions are as follows: female sex, bradycardia, electrolyte abnormalities, drug effects, myocardial ischemia, HF, myocarditis, hypothermia, and channelopathies. 86

The QT prolongation is a concern in cancer patients, because the oncological treatment, electrolyte disorders and concomitant medications can contribute to that prolongation and predispose to complex arrhythmias. 83 Monitoring the QT interval and correcting the factors that contribute to QT prolongation should be considered in patients on medications that prolong the QT interval. Cardiotoxicity is defined in the presence of QTc prolongation > 500 ms and/or QT variation > 60 ms from baseline (Table 14). 87 , 88

ECG: electrocardiogram; QTc: corrected QT interval. Source: Adapted from Porta-Sanchez et al . 88

The QT interval and the risk factors associated with QT prolongation should be assessed before and after treatment with drugs known to be related to cardiac arrhythmias, such as tyrosine kinase inhibitors (crizotinib, dasatinib, sunitinib) and arsenic trioxide. Electrolyte and ECG assessments should be performed during treatment at baseline, 7-15 days after the beginning of therapy, after changes in doses in the first 3 months, and depending on the therapy frequency. Before postponing chemotherapy, the suspension of other medications related to QT prolongation, such as antiemetics, antidepressants, antiarrhythmics, antifungal drugs, antipsychotics, should be considered. In addition, correction of electrolyte disorders should be performed. Patients on arsenic trioxide should be monitored with ECG every week. 22

The QT prolongation increases the incidence of ventricular arrhythmias and torsades de points. 88 Ventricular tachycardias are usually associated with structural cardiomyopathies [CAD, dilated cardiomyopathy, right ventricular heart diseases, congenital abnormalities, hypertrophic cardiomyopathy, and channelopathies]. 89 The objective of the treatment of ventricular arrhythmias is to reduce morbidity and sudden death events, and the assessment of triggering factors is paramount. Pharmacological therapy is indicated for refractory and/or symptomatic cases. 90

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia of the oncology patient. Its occurrence is related to the pro-inflammatory state of these patients, the inflammatory response to oncological surgery, and the cardiotoxic effects of antineoplastic therapy. 91 Understanding the mechanisms that trigger and sustain atrial fibrillation is important for prevention.

Atrial fibrillation can be induced by several mechanisms, such as myocardial change due to electrolyte disorder, liposomal and mitochondrial injury, inflammation, pericardial disease, and increased oxidative stress inducing cell apoptosis. 92

There is great difficulty in establishing the causal relationship between arrhythmic events and each chemotherapy drug. The small number of studies published and the simultaneous administration of many drugs make it difficult to relate drug and effect. The chemotherapy drugs most commonly associated with arrhythmias are anthracyclines (doxorubicin, epirubicin), antimicrotubule agents (paclitaxel and docetaxel), antimetabolites (5-fluorouracil, capecitabine and gemcitabine), alkylating

agents (cisplatin and cyclophosphamide), tyrosine kinase inhibitors (ibrutinib, ponatinib, sorafenib and sunitinib), and monoclonal antibodies (trastuzumab and cetuximab), in addition to immunotherapy drugs.

Cancer is associated with a pro-thrombotic state and can increase the risk for embolic events in patients with atrial fibrillation, who also have more bleeding complications due to treatment, and, therefore, higher morbidity and mortality. There is no consensus/guideline-based recommendation on the use of antithrombotic drugs for patients with atrial fibrillation. 85 , 93

The choice of antithrombotic therapy for cancer patients should be individualized, analyzing pharmacokinetic and pharmacodynamic factors, drug interactions, and risks for thrombosis and bleeding (IIa, B).

Warfarin should be avoided in the oncology patient with atrial fibrillation, because that drug is associated with lower efficacy and higher risk of bleeding due to drug interactions, higher occurrence of liver dysfunction, dietary changes, cachexia, and malnutrition (IIa, B).

The DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban) are superior to warfarin in terms of efficacy and bleeding in the general population with atrial fibrillation; however, the evidence for their use in cancer patients derives from analyses of substudies and observational data (IIa, B).

Although there is no validation of the classic scores for the cancer population, anticoagulation should be initiated in those patients according to the same criteria adopted for the population without cancer: CHADS 2 and CHA 2 DS 2 -VASc scores above 2 indicate anticoagulation (IIa, C) (Table 15).

AMI: acute myocardial infarction; TIA: transient ischemic attack .

Antithrombotic therapy in cancer patients should be personalized, analyzing the patient's profile, cancer type, and risk for thrombosis and bleeding, the last, for example, by use of the HAS-BLED score (IIa, C) (Table 16).

There is no prospective randomized study on DOACs in cancer patients with atrial fibrillation. Analysis of substudies from randomized clinical trials have shown those drugs to be safe and effective in cancer patients. This evidence and the results from studies on VTE and cancer, which confirm the superiority of DOACs as compared to low-molecular-weight heparin, suggest that DOACs are a feasible option of antithrombotic therapy in cancer patients with atrial fibrillation (IIa, C).

The routine use of DOACs can be considered for patients with atrial fibrillation and gastrointestinal or genitourinary tract tumors, and the potential risk for bleeding should be analyzed (IIb, B).

The management of cancer patients with atrial fibrillation should include a cardiologist since the beginning, because of the higher rates of anticoagulation use and lower incidence of ischemic and hemorrhagic complications (IIa, C).

Cancer and CAD have several risk factors in common and often coexist in the same patient (Figure 9). The presence of risk factors, such as advanced age, smoking, diabetes, SAH, sedentary lifestyle and dyslipidemia, is elevated in cancer patients. 94 Other common factors in those patients that contribute to the development of CAD are endothelial dysfunction, oxidative stress, genetic predisposition and chronic inflammation. 95

In addition, the oncological treatment contributes to the high prevalence of CAD in cancer patients. 49 Patients with lung cancer undergoing chemotherapy have a 5.3-time (95% CI: 2.002-14.152) increase in the risk of important coronary injury, which suggests that the treatment may be

associated with anatomic complexity. 96 The major mechanisms of CAD related to oncological therapy are: vasospasm, thrombosis, and accelerated atherosclerosis. 49

In patients on cisplatin isolated or associated with vincristine or bleomycin, coronary thrombosis has been observed in coronary angiography without previous atherosclerosis. These drugs can induce endothelial dysfunction/lesion, which seems to be the basic mechanism of the vasoactive alteration caused by these drugs. 97 – 99 Cisplatin leads to the death of endothelial cells via the production of procoagulant microparticles. 100

Another class of chemotherapy drugs typically related to CAD in cancer patients are the antimetabolites, especially 5-fluorouracil and capecitabine. The incidence of angina or acute findings ranges from 3.9% to 12.5%. 101 The mechanism through which these drugs cause toxicity has not been completely established and several hypotheses have been raised to explain those findings, such as acute vasospasm, direct toxicity to myocytes, endothelial dysfunction, and hypercoagulable state causing thrombosis. 101 , 102 Acute vasospasm is often observed and experimental studies have suggested that vasoconstriction caused by 5-fluorouracil is related to protein kinase C and endothelin-1. 103 , 104 Similarly to 5-fluorouracil, taxanes are another class of drugs that induce angina secondary to coronary spasms. The incidence of chest pain reported by patients on paclitaxel is approximately 0.2-4%. 105 , 106

Accelerated atherosclerosis has been observed in patients being treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors. These drugs have an increased risk of coronary occlusion as compared to imatinib (OR = 3.45; 95% CI: 2.30-5.18). 107 Of the tyrosine kinase inhibitors, ponatinib seems to be the one most often related to vascular toxicity. Arterial and venous thromboses have been reported in 27% of the patients on ponatinib, regardless of the presence of cardiovascular risk factors. 107 Patients treated with bevacizumab have high risk for coronary ischemia as compared to a control group (RR: 2.47; 95% CI: 1.4-4.36). 108 Patients on ICIs have an altered inflammatory cell composition of the atherosclerotic plaque (increased ratio of CD3+ T cells to CD68+ macrophages), which may predispose to plaque progression and/or clinical coronary events. 109

Radiotherapy is classically related to the development of CAD, usually reported later after exposure to radiation. The incidence varies in the literature, with a decreasing tendency in recent decades because of the most modern techniques that reduce direct radiation emission to the heart. The pathogenesis of CAD is multifactorial, resulting in direct myocardial injury, vascular tonus alteration, inflammatory activation, and oxidative stress. 110 , 111

Because of the complexity of cancer patients with CAD, their mortality is higher than that of patients without cancer in the long run. 112 , 113 When approaching those patients, it is important to know the oncological prognosis, the therapeutic perspectives and the program of oncological surgeries. The control of risk factors should be reinforced in patients with evidenced CAD. The use of drug-eluted stent should be preferred in those patients when the therapeutic intervention is indicated. 114 Therapy with antiplatelet agents should be maintained according to the guidelines on CAD and acute coronary syndrome management, unless contraindicated, such as in the presence of tumor bleeding. 115 – 117

The control of risk factors (SAH, diabetes, dyslipidemias) and of body weight loss, smoking cessation and dietary guidance should be provided to all patients who will receive drugs that predispose to CAD (I, A).

Drug-eluted stent should be preferred in these patients (IIa, B).

Dual antiplatelet therapy can be maintained in patients with platelet count > 30 000, in the absence of contraindication (IIa, B).

The investigation of CAD is indicated in patients 5 years after mediastinal exposure to a dose of at least 30 Gy (IIa, B).

For patients who developed acute coronary syndrome with 5-fluorouracil, assessment of the coronary anatomy and by the cardio-oncology team should be considered (IIa, B).

Re-exposure can be considered for patients with mild events, who are asymptomatic and whose benefit with 5-fluorouracil impacts the prognosis. The use of nitrates and vasodilators can be considered in this scenario (IIb, B).

The prevalence of SAH is higher in cancer patients and survivors as compared to that of the general population. 118 In these patients, SAH is the major modifiable risk factor for cardiovascular events. 119 Chronic kidney disease, SAH, cardiovascular disease, and cancer have risk factors in common, such as smoking, obesity, and diabetes. Many types of cancer and their treatments cause or aggravate preexisting SAH, because of vascular, endothelial and renal effects. 22

Periodical blood pressure measurement is recommended in cancer patients (IIa, C).

The selection of anti-hypertensive agents should consider individual risk factors, effects of the antineoplastic treatment and drug interactions. It is estimated that 35% of cancer patients will develop SAH during the treatment. Patients with history of cancer have a higher prevalence of SAH than that of the general population. 94 Patients with renal, gastric and ovarian cancer have higher blood pressure levels than those with other tumor sites. Exposure to chemotherapy is an independent risk factor for SAH. 120

Therapy with anti-VEGF tyrosine kinase inhibitors and multi-targeted tyrosine kinase inhibitors aggravates and induces SAH. 121 The mechanisms are a reduction in the production of nitric oxide and in angiogenesis, leading to an increase in systemic vascular resistance. Anti-VEGF therapy leads to fluid retention because of natriuresis impairment, in addition to inducing endothelin-1-mediated vasoconstriction and thrombotic microangiopathy, similarly to the pathophysiology of eclampsia. 121 In a recent meta-analysis, the use of anti-VEGF tyrosine kinase inhibitors increased the risk for cardiotoxicity, such as SAH, bleeding and ventricular dysfunction. The most common vascular cardiotoxicity was SAH. 122

The alkylating agents seem to induce SAH through nephrotoxicity, but there is not much evidence of their real effect on blood pressure. Cyclophosphamide has been associated with multiple vascular complications, such as pulmonary and hepatic veno-occlusive disease, thromboembolic disease, and myocardial ischemia. Pre-clinical evidence has shown endothelial injury and renin-angiotensin-aldosterone system abnormalities in animals treated with cyclophosphamide. 21 , 22 Both ifosfamide and cisplatin apparently induce SAH by causing nephrotoxicity. 123 The antimicrotubule agents affect mitosis, acting on tubulin to prevent microtubule polymerization. Experimental studies have shown that vinblastine acts on the endothelium and apoptosis, but its effect in SAH is unknown. 124 , 125 Gemcitabine and proteasome inhibitors can trigger SAH associated with thrombotic microangiopathy. Adjuvant medications associated with SAH used for cancer patients are: corticosteroids, erythropoietin, calcineurin inhibitors, and anti-inflammatory drugs.

Systemic arterial hypertension can be a paraneoplastic manifestation of hepatocellular carcinoma, renal cancer, and carcinoid disease. It results from the production of renin, angiotensinogen, angiotensin I or catecholamines. Among individuals with renal cell carcinoma, the SAH prevalence exceeds 75%, and SAH is due to the nephrectomy-related loss of nephrons and particularly to the treatment with VEGF inhibitors. In addition, renal cell carcinoma can secrete vasoactive peptides, mainly endothelin-1. The presence of SAH in renal cell carcinoma may indicate more aggressive disease, with a negative impact on prognosis. 126 , 127 Pheochromocytoma and paraganglioma are neuroendocrine tumors of the chromaffin cells, with an annual incidence of 0.8 per 100 000

individuals. The SAH related to those tumors is caused by secretion of catecholamines (norepinephrine, epinephrine, and dopamine) and can be associated with symptoms, such as headache, palpitations, and sweating. 128

Patients with cancer and SAH have a higher incidence of heart and kidney failures, and SAH is an independent risk factor for CAD, HF, and arrhythmia, being the major modifiable risk factor to prevent HF. 47 , 129

Blood pressure should be properly and regularly measured in cancer patients (I, A).

Patients on anti-VEGF tyrosine kinase inhibitors, multi-targeted tyrosine kinase inhibitors, alkylating agents or high doses of steroids should undergo more frequent blood pressure monitoring (IIa, C).

The blood pressure goal in cancer patients follows the recommendations for patients without cancer: < 130 x 80 mm Hg (IIa, B).

The drug treatment should be personalized, but the presence of proteinuria or ventricular dysfunction determines the indication of ACEI or ARB (IIa, B).

If there is neither proteinuria nor ventricular dysfunction, a dihydropyridine calcium-channel blocker (amlodipine) can be initiated (IIa, C).

Diuretics should be used following a well-defined criterion and considering the risk for hypovolemia as well as for fluid and electrolyte imbalance (IIa, C).

Non-dihydropyridine calcium-channel blockers (verapamil and diltiazem) in cancer patients (III, B). Because these drugs are metabolized via CYP3A4, they can alter the serum levels of antineoplastic drugs.

Secondary causes of SAH, such as hypovolemia and pain, should be investigated (IIa, C).

Development: Brazilian Society of Cardiology (Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC)

Norms and Guidelines Council: Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

Norms and Guidelines Coordinator: Brivaldo Markman Filho

Note: These statements are for information purposes and should not replace the clinical judgment of a physician, who must ultimately determine the appropriate treatment for each patient.