

Cardiotoxicidade Permissiva: Quando o Ótimo É Inimigo do Bom

Permissive Cardiotoxicity: When the Optimal Is the Enemy of the Good

Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho Silva,¹ Juliane Dantas Seabra-Garcez,^{2,3} Ana Palmira Lima Neves,^{4,5} Ariane Vieira Scarlatelli Macedo⁶

Centro Avançado de Pesquisa e Estudos para o Diagnóstico,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Vitta Oncologia,² Aracaju, SE – Brasil

Hospital Primavera,³ Aracaju, SE – Brasil

Hospital de Base,⁴ São José do Rio Preto, SP – Brasil

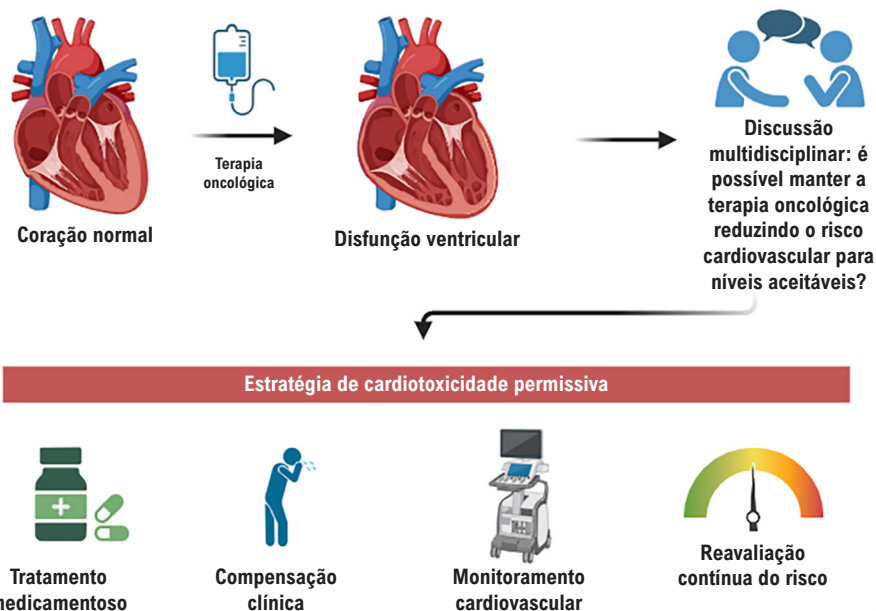
Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto,⁵ São José do Rio Preto, SP – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Figura Central: Cardiotoxicidade Permissiva: Quando o Ótimo É Inimigo do Bom



Implementando a estratégia de cardiotoxicidade permissiva (CP) na prática



Created in BioRender.com 

Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2025;38(1):e20240115

Palavras-chave

Cardiotoxicidade; Cardio-Oncologia; Disfunção Ventricular; Antineoplásicos; Neoplasias.

Correspondência: Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho Silva •

Centro Avançado de Pesquisa e Estudos para o Diagnóstico. Av. Cel. Fernando Ferreira Leite, 1540. CEP: 14026-900. Ribeirão Preto, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: carolinacsilva@gmail.com

Artigo recebido em 11/11/2024; revisado em 14/11/2024; aceito em 19/11/2024.

Editor responsável pela revisão: Marcelo Tavares

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240115>

Resumo

O câncer e as doenças cardiovasculares são as causas líderes de mortalidade global. Por compartilharem vias metabólicas comuns, o paciente com câncer hoje é encarado como um indivíduo com alterações subclínicas com grande potencial para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (e vice-versa). Esta tênue interrelação propiciou o surgimento da cardio-oncologia (CO) como área de estudos e discussões, com grande impacto no manejo destes casos.

Na prática clínica, a CO é dominada pelo dilema de como manejar da melhor forma as toxicidades cardiovasculares durante tratamento do câncer. A condução destes casos prima não apenas pelo restabelecimento do equilíbrio cardiovascular, mas também pela garantia que o melhor tratamento oncológico será oferecido, sem suspensões ou interrupções.

Neste contexto, surge o conceito de cardiotoxicidade permissiva, que propõe a ideia de manter vigente o tratamento antitumoral frente à detecção de disfunção ventricular, sem pausas ou interrupções, desde que respeitadas certas premissas.

Esta revisão visa esmiuçar este conceito, contextualizando seu surgimento, revendo definições e analisando as evidências de estudos clínicos experimentais. Ainda, são detalhadas estratégias de condução, discutindo o papel central da imagem cardiovascular para guiar esta conduta. Finalmente, são discutidas as limitações e lacunas de literatura na área.

Introdução

O câncer e as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade no mundo atualmente.¹ Estas doenças compartilham não apenas fatores de risco comuns (como tabagismo, obesidade, sedentarismo, consumo de álcool, alimentação rica em ultraprocessados, etc.),² mas também vias metabólicas equivalentes.³

Desta forma, o paciente oncológico passa a ser visto como um indivíduo de elevado risco para doença cardiovascular.⁴ Este fato nos permite prever que, em algum momento da jornada oncológica a cardiopatia fará parte da lista de comorbidades destes pacientes. Neste contexto, o cardiologista passou a enfrentar o desafio de manejar eventos cardiovasculares em portadores de neoplasias, o que culminou na organização desta recente área de estudos: a CO.

Cardio-oncologia: um campo vital

A CO surgiu da intersecção entre saúde cardiovascular e o tratamento do câncer.⁵ Impulsionada pela necessidade prática crescente de manejar eventos cardiológicos associados a estes tratamentos, a CO evoluiu rapidamente para um campo de estudo e pesquisas. Esta nova área reúne especialistas com o objetivo comum de manter o tratamento oncológico mais eficaz disponível, respeitando as premissas da segurança cardiovascular.

Embora o campo da CO seja vasto, com importantes janelas de oportunidade para atuação nas diversas fases da jornada oncológica, seu principal desafio reside no manejo dos eventos ao longo da fase ativa do tratamento antitumoral. A condução adequada destes casos é crucial, pois impacta diretamente não apenas o prognóstico e sobrevida cardiovasculares, mas principalmente, oncológicos.

Esses dados, juntamente com o desenvolvimento de tratamentos antineoplásicos que aumentaram significativamente as taxas de sobrevida dos pacientes, direcionaram o foco da atenção para a CO, que se tornou fundamental para garantir o cuidado oncológico de excelência.

Cardiotoxicidade: o que todo cardiologista precisa saber

De maneira ampla, definimos cardiotoxicidade como qualquer alteração patológica do sistema cardiovascular induzida pelo tratamento oncológico.⁶ Assim, as possíveis manifestações cardiotóxicas incluem todas as afecções do sistema cardiovascular, incluindo desde a piora de fatores de risco cardiovasculares (como hipertensão, dislipidemias, síndrome metabólica, etc.) até eventos maiores como síndromes coronarianas agudas, tromboembolismo pulmonar e arritmias ventriculares graves, dentre outros.

Embora possua um espectro de manifestações amplo, os principais tipos de manifestação cardiotóxica se apresentam na forma de duas síndromes clínicas: as arritmias e a disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia (DCRQT, do inglês, *chemotherapy-related cardiac dysfunction*). Dentre estas, a disfunção miocárdica sistólica foi a apresentação clínica mais impactante (por sua gravidade e risco), tornando a DCRQT quase um sinônimo de “cardiotoxicidade”. As drogas antineoplásicas mais frequentemente relacionadas à DCRQT são apresentadas na Tabela 1.

A definição mais aceita e internacionalmente utilizada para DCRQT na prática clínica foi padronizada com a publicação do Posicionamento de Cardio-Oncologia da Sociedade Europeia de Cardiologia em parceria com a Sociedade Internacional de Cardio-Oncologia em 2016, e consiste na queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 10\%$ (em relação ao valor pré-tratamento) na presença de valores absolutos $< 50\%$.⁷ É importante mencionar que a DCRQT é um diagnóstico de exclusão, sendo mandatório o diagnóstico diferencial e descarte de outras etiologias relacionadas à disfunção ventricular (principalmente a doença arterial coronária, que é a etiologia de maior prevalência global).⁸

Cardiotoxicidade permissiva: uma nova roupagem para um velho conceito?

Dentre os principais desafios da CO está o manejo de situações nas quais o paciente é exposto a um tratamento oncológico de alta eficácia, porém evolui com sinais de toxicidade cardiovascular. Neste cenário, classicamente ocorre a discussão sobre a indicação de pausa ou suspensão do tratamento antineoplásico, pois esta inicialmente foi considerada a conduta mais adequada. No entanto, questionamentos começaram a ser levantados quando estudos demonstraram que a suspensão (mesmo breve e temporária) do tratamento oncológico resultava na redução de sua eficácia.⁹ A observação prática da boa evolução clínica de pacientes com quedas discretas da FEVE em uso de trastuzumab (geralmente oligossintomáticos e com excelente evolução após início das medicações cardiovasculares),¹⁰ forneceu o racional fisiopatológico para o conceito da cardiotoxicidade permissiva (CP).¹¹

A estratégia da CP consiste em manter vigente o tratamento antitumoral frente à detecção de disfunção ventricular, sem pausas ou interrupções.¹² Esta conduta possui como pilares: 1. Manter o tratamento antineoplásico sem pausa temporária ou suspensão; 2. Iniciar o tratamento medicamentoso cardiovascular que promova o melhor prognóstico cardiológico possível.¹² A estratégia da CP assume a premissa de que

Tabela 1 – Principais drogas antineoplásicas relacionadas à DCRQT

Classe farmacológica	Exemplos de agentes	Tumores indicados
Antraciclina	Doxorrubicina, epirrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona	Mama, ovário, linfomas e leucemias
Terapias anti-HER	Trastuzumab, T-DM1, pertuzumab, trastuzumab deruxtecan	Mama, gástrico
Inibidores de tirosina quinase	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, afatinib, osimertinib, erlotinib	Carcinoma renal, carcinoma hepatocelular, câncer de pulmão
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida, ifosfamida	Linfomas e leucemias, sarcomas
Inibidores de checkpoint imunológicos	Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, tremelimumab	Inúmeras indicações, sendo as principais: melanoma, câncer de bexiga, carcinoma renal, câncer de pulmão, carcinoma hepatocelular
Inibidores de proteasoma	Carfilzomib, ixazomib, bortezomib	Mieloma múltiplo
Inibidores VEGF	Bevacizumab, aflibercept	Câncer colorretal e carcinoma renal
Inibidores MEK/BRAF	Dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib	Melanoma

BRAF: proteína quinase serina/treonina; DCRQT: disfunção cardiovascular relacionada à quimioterapia; HER: fator de crescimento epidermal humano; MEK: proteína quinase ativada por mitógeno; T-DM1: ado-trastuzumab emtansina; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

algum grau de dano cardiovascular “maneável” (ou seja, que não resulte em eventos cardiovasculares graves e/ou elevada morbimortalidade) pode ser aceitável em nome da manutenção do tratamento que resulte no melhor prognóstico oncológico.

A estratégia da CP *ipsis litteris* é indicada nos casos de DCRQT durante o tratamento antitumoral. No entanto, também pode ser aplicada em candidatos que apresentam elevado risco cardiovascular. Nesta situação, tolera-se condições “não ideais” em nome da obtenção de um grande benefício oncológico. Nestes dois casos, o que diferencia as condutas é o momento em que se institui a estratégia permissiva: durante o tratamento do câncer (nos casos de toxicidade cardiovascular estabelecida) ou pré tratamento (nos casos de alto risco cardiovascular basal).

O conceito da CP pressupõe que mesmo em cenários cardiológicos desfavoráveis, o tratamento oncológico de escolha pode ser mantido desde que o risco cardiovascular seja reduzido para níveis aceitáveis. Acredita-se que, na falta de evidências que comprovem o benefício da suspensão do tratamento antitumoral, a otimização clínica oferece condições suficientes para que o regime oncológico possa continuar a ser oferecido. Este conceito estimula uma mudança de postura da equipe assistencial, substituindo condutas reativas (que modificam ou suspendem esquemas quimioterápicos) por condutas proativas (visando reduzir o risco cardiovascular e viabilizar a continuidade do esquema antitumoral). Em última instância, busca-se atingir um risco cardiovascular residual que seja superado pelos benefícios do tratamento do câncer.¹²

As evidências que suportam a conduta da CP ainda são escassas e vêm sendo publicadas lentamente, predominando no cenário do câncer de mama HER2 positivo. É importante reforçar que a CP é uma conduta de exceção, e que os pacientes elegíveis não são numerosos no dia a dia; logo, a exemplo das doenças raras, não se trata de condição facilmente estudada por ensaios clínicos robustos de elevado

tamanho amostral. A Tabela 2 resume os dados dos estudos experimentais disponíveis até o momento.

Estes dados, embora advindos de estudos pequenos, unicêntricos e não randomizados, divulgam a experiência de grupos que optaram por não privar os pacientes dos tratamentos que modificaram a história natural da sua doença, trazendo aumento substancial nas curvas de sobrevida livre de doença.¹⁸

A conduta da CP também vem sendo aplicada em outros contextos na oncologia. Podemos citar como exemplos as situações de reexposição ao tratamento após episódios de vasoespasmos com 5-fluorouracil,¹⁹ após miocardite relacionada a inibidores de checkpoint imunológicos²⁰ ou ainda após disfunção ventricular com carfilzomib.²¹ Relatos e séries de casos de alguns serviços têm demonstrado que estratégias de introdução de medicações cardioprotetoras pré-infusão, modificações da via de administração e ajuste na combinação dos agentes oncológicos podem ser úteis para assegurar a continuidade do tratamento proposto.¹⁹⁻²¹ Nestas situações, o trabalho conjunto com o especialista em CO é fundamental.

Papel da imagem cardiovascular na implementação da estratégia de cardiotoxicidade permissiva

As ferramentas de imagem cardiovascular são essenciais para a implementação da estratégia da CP, pois permitem o monitoramento evolutivo da função cardíaca durante tratamento do câncer.²² Este monitoramento fornece informações imprescindíveis para a tomada de decisão quanto à viabilidade e segurança da manutenção do tratamento antineoplásico.

Dentre os métodos de imagem cardiovascular, a ecocardiografia se destaca por ser um método não invasivo, amplamente disponível e de baixo custo, o que facilita sua utilização seriada e regular em programas de monitoramento de cardiotoxicidade. A acessibilidade deste método permite a sua utilização frequente para o acompanhamento cardiovascular, possibilitando o ajuste

Tabela 2 – Dados dos estudos experimentais abordando a cardiotoxicidade permissiva

Autor e ano	Desenho	População	Amostra	Resultados
Newsheen <i>et al.</i> , 2018 ¹³	Caso-controle retrospectivo	CA mama HER+ expostas a trastuzumab	- 20 casos com FEVE basal < 53% - 408 controles com FEVE ≥ 53%	Grupo com FEVE < 53% basal não apresentou maior risco de queda da FEVE
Lynce <i>et al.</i> , 2019 ¹⁴ (SAFE-HEaRt Trial)	Prospectivo de braço único	CA mama HER+ candidatas a T-DM1 ou trastuzumab associado ou não a pertuzumab	- 31 pacientes com FEVE basal entre 40% e 49% - Todas tratadas com BB e IECA	90% das pacientes completaram o tratamento anti-HER planejado
Leong <i>et al.</i> , 2019 ¹⁵ (SCHOLAR Trial)	Prospectivo de braço único	CA mama HER+ candidatas a trastuzumab	- 20 pacientes com FEVE basal entre 40% e o limite inferior ou queda FEVE ≥ 15%	90% das pacientes receberam todos os ciclos previstos sem interrupções
Khoury <i>et al.</i> , 2021 ¹⁶ (SAFE-HEaRt Trial extended)	Prospectivo de braço único	CA mama HER+ candidatas a T-DM1 ou trastuzumab associado ou não a pertuzumab	- 23 casos da coorte original (8 destes ainda em terapia anti-HER contínua por doença metastática) - Seguimento de 42 meses	- Melhora da FEVE média de 44,9% (início do estudo) para 52,1% (ao final) - 1 caso de insuficiência cardíaca sintomática
Zhou <i>et al.</i> , 2023 ¹⁷	Coorte retrospectiva	CA mama HER+ expostas a trastuzumab	- 51 pacientes manejados com a CP - Seguimento de 3 anos	- 92% completaram o tratamento - 6% suspenderam trastuzumab por disfunção ventricular grave/sintomática

BB: betabloqueador; CA: câncer; FEVE: fração ejeção do ventrículo esquerdo; HER: fator de crescimento epidermal humano; IECA: inibidor enzima conversora de angiotensina; T-DM1: ado-trastuzumab emtansina; CP: cardiotoxicidade permissiva.

da estratégia terapêutica em tempo real – o que maximiza a eficácia do tratamento oncológico sem comprometer a segurança paciente. Dessa forma, o ecocardiograma demonstra ser um recurso valioso para o manejo dinâmico do risco cardiovascular em pacientes que serão expostos a regimes terapêuticos potencialmente cardiotoxícos.²³

O strain miocárdico é uma medida quantitativa de deformação durante o ciclo cardíaco, sendo uma ferramenta sensível para detecção de disfunção cardíaca subclínica (antes que a FEVE seja afetada).²⁴ A capacidade de detectar essas mudanças iniciais é crucial para a abordagem da CP, pois possibilita a intervenção precoce (como ajuste de doses ou inclusão de medicamentos cardioprotetores) enquanto o paciente permanece em tratamento oncológico. Na prática clínica, uma redução de 15% no strain longitudinal global em relação ao valor basal é considerada indicativa de possível cardiotoxicidade subclínica, mesmo na ausência de queda na FEVE.²⁴

Cardiotoxicidade permissiva na prática: pré-requisitos e estratégias de condução

A estratégia da CP não é uma conduta estudada com rigor metodológico suficiente para que sejam desenhados protocolos e guias baseados em dados científicos. No entanto, os relatos de experiências de sucesso e estudos conduzidos na área¹³⁻¹⁷ sugerem que algumas condições precisam ser atendidas para que a estratégia seja conduzida com precaução e segurança:

1. O conceito da CP é aplicável em casos de DCRQT leve a moderada (FEVE > 40%), desde que não haja sintomas graves (congestão pulmonar significativa com piora do padrão respiratório; instabilidade clínica, elétrica ou hemodinâmica; má perfusão e/ou sinais de baixo débito).
2. A estratégia da CP se aplica a casos de DCRQT manejáveis (pacientes que apresentam janela para introdução de medicações cardiovasculares), focando sempre na segurança cardiológica a longo prazo.

3. É mandatório que seja realizado o monitoramento rigoroso e regular da função cardíaca durante a condução da estratégia de CP, preferencialmente com o mesmo profissional e no mesmo aparelho.

4. É necessário que sejam pré-definidos níveis de disfunção cardíaca dentro dos quais a continuação da terapia não é mais segura. Habitualmente, tolera-se continuar a conduta da CP enquanto a FEVE for > 40% (este valor varia conforme a FEVE ao início da conduta da CP, a magnitude de queda de FEVE em relação ao basal e as repercussões clínicas associadas).

O manejo medicamentoso destes casos deve seguir as recomendações das diretrizes vigentes para o tratamento da insuficiência cardíaca, respeitando-se as limitações individuais relacionadas ao contexto clínico/laboratorial de cada caso. A seguir, discutiremos brevemente o manejo medicamentoso da DCRQT conforme as recomendações mais recentes.^{4,8}

Sugere-se que num primeiro momento seja priorizada a introdução das drogas estudadas para insuficiência cardíaca e que também possuam evidências específicas de cardioproteção em pacientes oncológicos, como é o caso dos betabloqueadores (BB) e dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA). Dentre estas, o carvedilol e o enalapril são as medicações com maior número de estudos favoráveis na CO, e na prática são as medicações mais utilizadas (embora outros BB e IECA/BRA indicados para insuficiência cardíaca também possuam efeitos semelhantes). A associação BB e IECA/BRA deve ser iniciada em baixas doses, com escalonamento progressivo até as doses máximas toleradas. No caso de hipotensão limitante para o início concomitante, deve ser feita a introdução individualizada de cada medicação (não há uma ordem definida embasada por evidências, e a escolha deve se basear em características e restrições de cada caso). A depender da presença e grau de congestão pulmonar associada, a prescrição de diuréticos e/ou antagonistas mineralocorticoides pode ser indicada já nesta

primeira etapa do manejo medicamentoso. Numa segunda etapa, a depender da resposta clínica, classe funcional, presença (ou não) de sintomas residuais, tolerância (inclusive relacionada a alterações laboratoriais), é avaliada a necessidade de acréscimo das demais medicações de primeira linha para tratamento da insuficiência cardíaca: inibidores do SGLT2 e sacubitril/valsartana em substituição ao IECA ou BRA.

Os pontos fundamentais para a implementação da estratégia da CP são resumidos na Ilustração Central.

Limitações e lacunas de literatura

A estratégia da CP possui inúmeras limitações, sendo a principal delas a ausência de evidências científicas robustas que embasem o seu emprego. Um contexto limítrofe para a sua implementação é a presença de disfunção ventricular pré-tratamento, pois a piora adicional da FEVE pode resultar em prejuízos significativos. Nestes casos, a otimização medicamentosa deve ser ainda mais imediata e agressiva, e a busca do melhor desfecho oncológico deve respeitar as premissas de segurança cardiovascular. Finalmente, é importante reforçar que a instituição da CP em casos que possuam alternativas terapêuticas de eficácia semelhante, ou naqueles onde o tratamento é prescindível (decisão que deve ser delegada exclusivamente ao oncologista), não é considerada adequada.

As lacunas na literatura acerca da CP ainda são abundantes. Dentre elas, podemos citar: a carência de estudos que explorem os desfechos cardiovasculares de longo prazo; a falta de diretrizes e protocolos padronizados para identificação dos níveis de disfunção ventricular seguros a serem tolerados; a identificação de preditores de risco específicos que poderiam auxiliar a individualizar a conduta da CP.

Conclusões

A implementação correta da estratégia da CP depende da união de sólida expertise técnica em CO, postura proativa para intervenções precoces e comunicação clara e eficaz (envolvendo equipe médica e multiprofissional, pacientes e familiares). O objetivo maior desta estratégia é oferecer ao

paciente oncológico o tratamento de maior eficácia disponível, evitando interrupções ou suspensão de medicações que podem salvar vidas. A CP busca mudar a mentalidade frente a um evento cardiotoxico, instigando profissionais a buscarem formas de manter o tratamento do câncer com a maior segurança cardiovascular possível.

Ao se deparar com o diagnóstico de DCRQT, cabe ao cardiologista ponderar, equacionar e manejar os vários fatores envolvidos para que a opção pela conduta da CP seja adequada e traga benefícios, e não riscos ao paciente. Para isto, é fundamental que este tema seja divulgado, discutido e estudado pelos diversos profissionais envolvidos no cuidado do paciente com câncer.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva CMPDC; obtenção de dados: Silva CMPDC, Seabra-Garcez JD, Neves APL; redação do manuscrito: Silva CMPDC, Seabra-Garcez JD, Macedo AVS; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva CMPDC, Macedo AVS.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Rache B, Rocha R, Medeiros LA, Okada LM, Ferrari G, Zeng H, et al. Transition Towards Cancer Mortality Predominance Over Cardiovascular Disease Mortality in Brazil, 2000-2019: A Population-Based Study. *Lancet Reg Health Am*. 2024;39:100904. doi: 10.1016/j.lana.2024.100904.
2. Masoudkabar F, Mohammadifard N, Mani A, Ignaszewski A, Davis MK, Vaseghi G, et al. Shared Lifestyle-Related Risk Factors of Cardiovascular Disease and Cancer: Evidence for Joint Prevention. *ScientificWorldJournal*. 2023;2023:2404806. doi: 10.1155/2023/2404806.
3. Karlstaedt A, Moslehi J, de Boer RA. Cardio-Onco-Metabolism: Metabolic Remodelling in Cardiovascular Disease and Cancer. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(6):414-25. doi: 10.1038/s41569-022-00698-6.
4. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
5. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339(13):900-5. doi: 10.1056/NEJM199809243391307.
6. Chung R, Ghosh AK, Banerjee A. Cardiotoxicity: Precision Medicine with Imprecise Definitions. *Open Heart*. 2018;5(2):e000774. doi: 10.1136/openhrt-2018-000774.
7. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
9. Sardesai S, Sukumar J, Kassem M, Palettas M, Stephens J, Morgan E, et al. Clinical Impact of Interruption in Adjuvant Trastuzumab Therapy in Patients with Operable HER-2 Positive Breast Cancer. *Cardiooncology*. 2020;6(1):26. doi: 10.1186/s40959-020-00081-9.

10. Yu AF, Yadav NU, Eaton AA, Lung BY, Thaler HT, Liu JE, et al. Continuous Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients with Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction. *Oncologist*. 2015;20(10):1105-10. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0125.
11. Solomon SB, Bellavia L, Sweeney D, Piknova B, Perlegas A, Helms CC, et al. Angeli's Salt Counteracts the Vasoactive Effects of Elevated Plasma Hemoglobin. *Free Radic Biol Med*. 2012;53(12):2229-39. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.548.
12. Porter C, Azam TU, Mohananey D, Kumar R, Chu J, Lenihan D, et al. Permissive Cardiotoxicity: The Clinical Crucible of Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol*. 2022;4(3):302-12. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.005.
13. Nowsheen S, Aziz K, Park JY, Lerman A, Villarraga HR, Ruddy KJ, et al. Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e008637. doi: 10.1161/JAHA.118.008637.
14. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, et al. Prospective Evaluation of the Cardiac Safety of HER2-Targeted Therapies in Patients with HER2-Positive Breast Cancer and Compromised Heart Function: The SAFE-HEaRt Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):595-603. doi: 10.1007/s10549-019-05191-2.
15. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Kumar Tyagi N, Karampatos S, Barron CC, et al. Safety of Continuing Trastuzumab Despite Mild Cardiotoxicity: A Phase I Trial. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):1-10. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.004.
16. Khoury K, Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, et al. Long-Term Follow-Up Assessment of Cardiac Safety in SAFE-HEaRt, a Clinical Trial Evaluating the Use of HER2-Targeted Therapies in Patients with Breast Cancer and Compromised Heart Function. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185(3):863-8. doi: 10.1007/s10549-020-06053-y.
17. Zhou S, Cirne F, Chow J, Zereshkian A, Bordeleau L, Dhesy-Thind S, et al. Three-Year Outcomes Following Permissive Cardiotoxicity in Patients on Trastuzumab. *Oncologist*. 2023;28(9):712-22. doi: 10.1093/oncolo/oyad086.
18. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody Against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101.P
19. Desai A, Mohammed T, Patel KN, Almnajam M, Kim AS. 5-Fluorouracil Rechallenge after Cardiotoxicity. *Am J Case Rep*. 2020;21:e924446. doi: 10.12659/AJCR.924446.
20. Inno A, Roviello G, Ghidini A, Luciani A, Catalano M, Gori S, et al. Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;165:103434. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103434.
21. Bishnoi R, Xie Z, Shah C, Bian J, Murthy HS, Wingard JR, et al. Real-World Experience of Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: SEER-Medicare Data Set Analysis. *Cancer Med*. 2021;10(1):70-8. doi: 10.1002/cam4.3568.
22. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert Consensus for Multi-Modality Imaging Evaluation of Cardiovascular Complications of Radiotherapy in Adults: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):721-40. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
23. Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):845-909. doi: 10.36660/abc.20200266.
24. Almeida ALC, Melo MDT, Bihan DCSL, Vieira MLC, Pena JLB, Del Castillo JM, et al. Position Statement on the Use of Myocardial Strain in Cardiology Routines by the Brazilian Society of Cardiology's Department Of Cardiovascular Imaging - 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(12):e20230646. doi: 10.36660/abc.20230646.

