

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Thaís Rossato Arrais

**AVALIAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR AGENTES
QUIMIOTERÁPICOS ATRAVÉS DE CINTILOGRAFIA COM ¹²³I-
METAIODOBENZILGUANIDINA (¹²³I-MIBG) EM COMPARAÇÃO À
MEDIDA DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Porto Alegre

2020

Thaís Rossato Arrais

**AVALIAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR AGENTES
QUIMIOTERÁPICOS ATRAVÉS DE CINTILOGRAFIA COM ¹²³I-
METAIODOBENZILGUANIDINA (¹²³I-MIBG) EM COMPARAÇÃO À
MEDIDA DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

*Dissertação submetida como requisito para
obtenção do grau de Mestre do Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área
de Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul.*

Orientador(a): Dra. Andréia Biolo

Coorientador: Dr. Gabriel Blacher Grossman

Porto Alegre

2020

Arrais, Thais Rossato
AVALIAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR AGENTES
QUIMIOTERÁPICOS ATRAVÉS DE CINTILOGRAFIA COM 123I-
METAIODOBENZILGUANIDINA (123I-MIBG) EM COMPARAÇÃO À
MEDIDA DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA /
Thais Rossato Arrais. -- 2020.

110 f.

Orientadora: Andréia Biolo.

Coorientador: Gabriel Blacher Grossman.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Cardiotoxicidade. 2. Cintilografia com
123I-MIBG. 3. Cardiologia Nuclear. I. Biolo, Andréia,
orient. II. Grossman, Gabriel Blacher, coorient. III.
Título.

Thaís Rossato Arrais

**AVALIAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR AGENTES
QUIMIOTERÁPICOS ATRAVÉS DE CINTILOGRAFIA COM ¹²³I-
METAIODOBENZILGUANIDINA (¹²³I-MIBG) EM COMPARAÇÃO À
MEDIDA DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

*Dissertação submetida como requisito para
obtenção do grau de Mestre do Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área
de Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul.*

Orientador(a): Dra. Andréia Biolo

Coorientador: Dr. Gabriel Blacher Grossman

Aprovado em: Porto Alegre, 15 de Abril de 2020

BANCA EXAMINADORA:

	Conceito
Dra. Ângela Barreto Santiago Santos	A
PPG Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul	
Dr. Daniel Umpierre de Moraes	A
PPG Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul	
Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima	A
Universidade Federal do Rio de Janeiro	

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, *Manuel Isaac e Irene*, por todo o amor que a mim dedicaram e dedicam dia após dia, pelo exemplo de retidão e caráter que sempre me orgulharam, pela confiança, apoio, ensinamentos e incentivo incansável pelos estudos ao longo da vida. Mais uma conquista que tenho a honra de vos dedicar.

À minha irmã *Fabiola*, minha maior apoiadora em âmbito qualquer desta vida, pela amizade, dedicação, paciência e principalmente, por todo o amor que nos une. A ti agradeço também pelo maior presente que poderia ter ganho na condução deste mestrado, minha amada afilhada *Joana*.

Ao meu namorado *Tiago*, por ser meu parceiro na jornada da vida e ter aceitado seguir esta etapa ao meu lado. Concretizarmos juntos este sonho foi um marco muito importante para nós. Obrigada por seres meu porto seguro, meu equilíbrio e minha eterna fonte de amor e felicidade.

Ao meu co-orientador *Dr. Gabriel Blacher Grossman* pela confiança, ensinamentos e, sobretudo, pela amizade de sempre, incentivando-me e fazendo-me descobrir o mundo da cardiologia nuclear, minha grande paixão profissional.

À minha orientadora *Dra Andréia Biolo*, pela disponibilidade e auxílio, contribuindo para meu enriquecimento pessoal e acadêmico.

Aos colegas e amigos *Germano Dellagrave e Bárbara Santos*, pela amizade, disponibilidade, colaboração e ajuda na coleta dos dados e elaboração do trabalho.

A *Celina Borges* pelo auxílio na compreensão do mundo das revisões sistemáticas e metanálises, tornando todo o processo mais fácil e prazeroso.

À minha grande amiga *Luciane Durigon Cocco* pelas noites de estudos, planos e projetos compartilhados enquanto elaborávamos nossas respectivas revisões sistemáticas e à minha amiga de infância, *Joana Lourenço*, que apesar da distância, esteve presente em grande parte deste trabalho como grande motivadora para sua conclusão.

A toda a equipe de professores e funcionários *do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul* e a todos que de alguma forma contribuíram para a concretização desse trabalho.

"Nenhum outro corretivo é mais eficaz para os homens que o conhecimento do passado"

Políbios, 140 a.C

RESUMO

A cardiotoxicidade é uma importante complicação relacionada à terapia oncológica nos pacientes portadores de câncer. Seu diagnóstico baseia-se na avaliação seriada da fração de ejeção (FEVE), entretanto, muitas vezes sua queda ocorre tardiamente durante a evolução desta condição. Realizamos uma busca sistemática em 5 bancos de dados, analisando parâmetros da cintilografia com ^{123}I -MIBG em relação à FEVE para avaliação de toxicidade cardíaca. Doze estudos foram incluídos, sendo separados em três grupos: estudos com cardiotoxicidade estabelecida, estudos avaliando pacientes durante ou após tratamento quimioterápico comparados a controles e estudos com alterações dos parâmetros de ^{123}I -MIBG dose-dependentes. Observou-se que as alterações do ^{123}I -MIBG parecem ocorrer paralelamente à deterioração da FEVE, com a queda da relação coração/mediastino (RCM) ocorrendo precocemente em alguns estudos, quando a FEVE ainda está preservada. Desta forma, a imagem da inervação simpática cardíaca pode ser considerada uma ferramenta promissora na predição e avaliação precoce de cardiotoxicidade.

Palavras-chave. Cardiotoxicidade. Agentes antineoplásicos. Cintilografia com ^{123}I -MIBG.

ABSTRACT

Cardiotoxicity is an important complication associated with chemotherapy in cancer patients. Its diagnosis is based on the serial assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF), however, the decrease in LVEF occurs lately during the evolution of this condition. We performed a systematic review in 5 databases, analyzing cardiac imaging with ^{123}I -MIBG in relation to LVEF for evaluation of cardiac toxicity. Twelve studies were included, being separated into three groups: cardiotoxicity studies, studies evaluating patients during or after chemotherapy compared to controls and studies with dose-dependent changes in ^{123}I -MIBG parameters. We observed that changes in ^{123}I -MIBG parameters seem to occur in parallel with the deterioration of LVEF, with a decrease in heart/mediastinum rate (HMR) occurring earlier in some studies, when LVEF is still preserved. Thus, cardiac sympathetic innervation imaging could be considered a promising tool in the prediction and early assessment of cardiotoxicity.

Key words. Cardiotoxicity. Antineoplastic agents. Scintigraphy with ^{123}I -MIBG.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	American Heart Association
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AVE	Acidente vascular encefálico
BNP	Peptídeo natriurético cerebral do tipo B
DAC	Doença arterial coronariana
EUA	Estados Unidos da América
FEVE	Fração de ejeção
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HER2	Receptor do Fator de Crescimento Epidermal Humano 2
IC	Insuficiência cardíaca
iECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
¹²³I-MIBG	¹²³ Iodo metaiodobenzilguanidina
MPO	Mieloperoxidase
NE	Norepinefrina
NET	Transportador da norepinefrina
NT-proBNP	N-terminal pro-BNP

NYHA	New York Heart Association
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RCM	Relação de captação coração/mediastino
RMC	Ressonância magnética cardíaca
ROI	Região de interesse
RT	Radioterapia
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SLG	Strain longitudinal global
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
TC	Taxa de clareamento
TnI	Troponina I
TnT	Troponina T

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
REVISÃO DA LITERATURA	16
1. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER	16
2. CARDIO-ONCOLOGIA	17
3. CARDIOTOXICIDADE	18
3.1. Definição	19
3.2. Evolução clínica, principais fatores de risco e incidência	20
3.2.1. <i>Antraciclínas</i>	20
3.2.2. <i>Trastuzumabe</i>	23
3.3. Manifestações clínicas	25
3.3.1. <i>Antraciclínas</i>	25
3.3.2. <i>Trastuzumabe</i>	27
3.4. Mecanismo de ação	27
3.4.1. <i>Antraciclínas</i>	28
3.4.2. <i>Trastuzumabe</i>	28
3.5. Diagnóstico e monitoramento da cardiotoxicidade	29
4. SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	33
5. ¹²³ I-MIBG E A CINTILOGRAFIA COM ¹²³ I-MIBG.....	36
JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	40
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	41
ARTIGO EM INGLÊS	53
ANEXOS	85
CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
APÊNDICES	99

INTRODUÇÃO

O progresso científico das últimas décadas quanto ao diagnóstico e manejo dos diversos tipos de neoplasias tem levado não só a aumento da sobrevida livre da doença quanto a aumento da sobrevida em pacientes portadores de neoplasias consideradas incuráveis (1). A partir da década de 90, a preocupação pela toxicidade de muitos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos começou a surgir, ao verificar-se que, apesar da melhora da sobrevida global, muitos pacientes o faziam às custas de deterioração neurológica, malignidades secundárias e, principalmente, morbidade cardiovascular (2). A cardiotoxicidade relacionada ao tratamento quimioterápico inclui desde disfunção cardíaca assintomática até insuficiência cardíaca (IC) irreversível, de acordo com diferentes classes de medicamentos oncológicos e fatores de risco dos pacientes (3,4). As antraciclinas são as drogas mais amplamente utilizadas, porém as de maior potencial cardiotóxico. As manifestações de cardiotoxicidade podem surgir algumas horas após a administração da mesma ou desenvolver-se tardiamente, até mesmo vários anos após o tratamento. A cardiotoxicidade aguda é rara e frequentemente reversível, enquanto a cardiomiopatia tardia é mais frequente, geralmente relacionada à dose cumulativa e de prognóstico desfavorável (5,6). Outros agentes apresentam diferentes mecanismos de ação no dano estrutural cardíaco, sendo o trastuzumabe a segunda droga com maior impacto cardiovascular em termos de frequência de disfunção cardíaca, geralmente levando a cardiotoxicidade reversível e sem associação com doses cumulativas do medicamento (7-10).

Atualmente, o diagnóstico de cardiotoxicidade baseia-se na avaliação seriada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), através de

ecocardiograma, ventriculografia radioisotópica ou por ressonância magnética cardíaca (RMC), associada ou não ao uso de biomarcadores cardíacos, capazes de avaliar injúria miocárdica (11-13). No entanto, esses métodos apresentam algumas limitações. A baixa sensibilidade, a elevada variabilidade inter e intraoperador e a detecção muitas vezes tardia do dano miocárdico de alguns métodos, tornam necessário modalidades alternativas de imagem para detecção precoce da toxicidade cardíaca, criando oportunidade para minimizar o grau de dano irreversível ao miocárdio, sem comprometer o tratamento oncológico (4,14).

Técnicas capazes de avaliar o processo fisiopatológico a nível tissular, teriam, teoricamente, maior capacidade de detecção precoce de alterações relacionadas a toxicidade cardíaca, aumentando assim a capacidade de predição de declínio funcional e prevenção de miocardiopatia (15).

A hiperativação do sistema nervoso simpático cardíaco é um mecanismo compensatório potente em pacientes com IC, sendo capaz de manter o débito cardíaco nas fases iniciais da doença. Entretanto, com a progressão da mesma, a função hiperadrenérgica está associada a aumento do estresse miocárdico, fibrose e progressão de doença, resultando em pior prognóstico neste grupo de pacientes (15,16).

Estudos experimentais e observacionais prévios tem sugerido que o dano adrenérgico ocorre antes da disfunção contrátil (17-19) de modo que a avaliação do sistema adrenérgico tem sido utilizada em alguns centros na tentativa de detecção precoce de complicações cardíacas em pacientes em tratamento oncológico (20). O principal método para avaliação do sistema nervoso simpático é através da imagem cardíaca usando metaiodobenzilguanidina marcada com iodo radioativo (^{123}I -MIBG),

um análogo da norepinefrina (NE), que não apresenta metabolização na fenda sináptica.

Nesse cenário, o presente trabalho tem como objetivo a reunião e análise de dados de estudos que avaliem a inervação adrenérgica através da cintilografia com ¹²³I-MIBG em relação à FEVE, no cenário de cardiotoxicidade, através de revisão sistemática.

REVISÃO DA LITERATURA

1. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

Doenças crônicas não transmissíveis são a principal causa de morte no mundo e estima-se que o câncer venha a ser a principal causa de morte no século 21. Conforme os dados da GLOBOCAN 2018, produzidos pela *International Agency for Research on Cancer*, calcula-se que 18,1 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de mortes por câncer ocorreram em 2018. Apesar de estratégias de prevenção demonstrarem redução nas taxas de incidência de alguns tipos de câncer, de forma global, houve um aumento no número absoluto de pacientes portadores da doença. Este fato deve-se ao aumento populacional, seu envelhecimento, bem como a uma elevação na exposição a fatores de risco para câncer, ligados ao desenvolvimento social e econômico. Estima-se que um a cada cinco homens e uma a cada seis mulheres irão desenvolver câncer ao longo da vida, enquanto um a cada oito homens e uma a cada onze mulheres irão morrer em decorrência da doença (21).

O progresso científico das últimas décadas quanto ao diagnóstico e manejo dos diversos tipos de neoplasias tem levado não só a aumento da sobrevida livre da doença quanto a aumento da sobrevida em pacientes portadores de neoplasias consideradas incuráveis (1). Em 2018, *The Cancer Atlas* reportou a existência de aproximadamente 43,8 milhões de sobreviventes de câncer no mundo e conforme dados do *National Cancer Institute*, estima-se a existência de 16,9 milhões de sobreviventes de câncer nos Estados Unidos da América (EUA) em 2019. Nos EUA e Europa a sobrevida em 5 anos para todos os tipos de câncer vem aumentando, atingindo mais de 66% em pacientes diagnosticados entre 1999 e 2006. Para a maioria

das neoplasias de mama, testicular, colorretal, doença de Hodgkin e leucemias em crianças, as taxas de sobrevida em 5 anos tem atingido cerca de 90% (3,22).

2. CARDIO-ONCOLOGIA

A partir da década de 90, surgiu a preocupação pela toxicidade de muitos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos, ao verificar-se que, apesar da melhora da sobrevida global, muitos pacientes o faziam às custas de deterioração neurológica, malignidades secundárias e, principalmente, morbidade cardiovascular (2). Esta preocupação é especialmente importante na população pediátrica, levando a morbimortalidade precoce. Um estudo com sobreviventes de câncer na infância tratados com antraciclinas e/ou radioterapia (RT) mediastinal demonstrou um aumento de 15 vezes no risco de desenvolvimento de IC durante a vida, em relação a controles pareados (23).

Além disso, muitos fatores de risco ligados ao desenvolvimento de câncer, como a idade avançada, o tabagismo e a obesidade, estão também associados ao surgimento de doenças cardíacas, aumentando por si só o risco cardiovascular da população oncológica. Um estudo publicado no *Breast Cancer Research* em 2011, avaliando mais de 63 mil mulheres portadoras de câncer de mama por uma mediana de seguimento de 9 anos, demonstrou que a morte cardiovascular foi a principal causa de morte em 15,9% da população estudada, seguida de morte secundária ao câncer em 15,1%. Com isto, estima-se que a morte cardiovascular venha a ser a principal causa de morte após 10 anos do diagnóstico de câncer de mama (24).

Neste contexto e diante de uma proporção significativa de pacientes oncológicos convivendo com doenças cardiovasculares crônicas, decorrentes tanto de fatores de risco pessoais quanto secundárias ao tratamento oncológico, uma nova

subespecialidade vem ganhando destaque na comunidade médica, a cardio-oncologia. Seu objetivo principal é a avaliação clínica detalhada, com enfoque na detecção dos principais fatores de risco tanto do paciente quanto relacionados à terapia proposta, com medidas que previnam a ocorrência de cardiotoxicidade, bem como o acompanhamento seriado destes pacientes permitindo o diagnóstico precoce das principais complicações cardiovasculares decorrentes do tratamento. Estas medidas, através de equipe multidisciplinar composta por cardiologistas e oncologistas, visam a viabilização do tratamento quimioterápico efetivo, minimizando ao máximo os efeitos adversos cardiovasculares (1,3).

3. CARDIOTOXICIDADE

O comprometimento cardiovascular é uma das complicações mais temidas da terapia oncológica, com as primeiras evidências de cardiotoxicidade datando da década de 1970, poucos anos após o advento das antraciclínas. Em 1973, observou-se que administrações repetidas de antraciclínas resultavam em lesões permanentes a nível celular e intersticial, com risco aumentado de desenvolvimento de IC (25). Mais recentemente, o anticorpo monoclonal trastuzumabe foi associado a aumento de risco de cardiomiopatia. Este agente induz disfunção transitória reversível dos miócitos, apresentando melhor prognóstico clínico em comparação às antraciclínas (7,10). Antraciclínas e trastuzumabe são as principais drogas estudadas no cenário de disfunção miocárdica secundária ao tratamento quimioterápico, sendo o foco deste trabalho. Devido aos seus diferentes mecanismos de ação, manifestações clínicas e evolução da doença, abordaremos os aspectos pertinentes a cada uma delas separadamente.

3.1. Definição

Apesar da cardiotoxicidade ser reconhecida há mais de 35 anos, existem algumas lacunas no reconhecimento dos seus mecanismos, definições, fatores de risco individuais e prevenção (4).

A definição de cardiotoxicidade é variável entre os centros, não existindo até o momento um conceito padronizado, o que impacta na frequência e tempo do diagnóstico. Na prática clínica, esta condição é identificada no cenário de IC de início recente ou de disfunção ventricular esquerda em indivíduos expostos a tratamento quimioterápico. A FEVE é a medida mais comumente empregada para detecção de cardiotoxicidade, embora seus limites variem amplamente. Um dos primeiros trabalhos definindo a cardiotoxicidade data da década de 1970 e fazia uso da ventriculografia radioisotópica para classificar esta condição em leve (declínio > 10% da FEVE), moderada (declínio > 15% para uma FEVE < 45%) e severa (IC congestiva) (26). A *Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)*, com o objetivo de padronizar esta condição para fins assistenciais e de pesquisa, publicou uma diretriz em 2011, classificando a cardiotoxicidade de acordo com a queda da FEVE em: Grau I (redução assintomática da FEVE entre 10-20%), Grau II (redução da FEVE acima de 20% ou abaixo do valor normal) e Grau III (IC sintomática) (12). Entretanto, esta análise baseada apenas na avaliação de um declínio da FEVE ou em sintomas e sinais de IC apresenta limitações. Mais recentemente a *Sociedade Européia de Cardiologia* propôs ferramentas diagnósticas para detecção de cardiotoxicidade, sugerindo este diagnóstico em casos de queda da FEVE maior de 10% para valores abaixo do limite normal aferida por ecocardiograma, redução maior de 15% do strain longitudinal global (SLG) ou queda da FEVE maior de 10% para valores abaixo de 50%, através de ventriculografia radioisotópica (11). Já a *Sociedade Americana de Ecocardiografia*

e a Associação Européia de Imagem Cardiovascular definiram como cardiotoxicidade um declínio > 10% na FEVE com níveis abaixo de 53%, aferidos por ecocardiografia, devendo ser repetido em 2-3 semanas (27). A importância do reconhecimento e prevenção desta condição reside na prerrogativa de que a disfunção ventricular sintomática é usualmente o estágio final de um processo crônico, conforme pode ser evidenciado na classificação de IC empregada pela *American Heart Association* (AHA), a qual subdivide-a em quatro estágios progressivos da doença, sendo eles A, B, C e D. O estágio A compreende os pacientes com alto risco para desenvolvimento de IC, porém com coração estruturalmente normal, o estágio B inclui os pacientes ainda assintomáticos, porém com alterações estruturais cardíacas, o C, os pacientes com IC clinicamente manifesta e redução da FEVE e por último, o estágio D que envolve os pacientes com IC refratária ao tratamento padrão (1, 28, 29).

Esta característica evolutiva da doença ressalta ainda mais a importância do reconhecimento precoce desta condição, minimizando o dano cardíaco irreversível.

3.2. Evolução clínica, principais fatores de risco e incidência

A incidência de cardiotoxicidade, principais fatores de risco bem como evolução clínica e prognóstico da doença são diferentes entre as diversas classes de drogas, motivo pelo qual estes aspectos serão aqui reportados de forma separada.

3.2.1. Antraciclinas

Antraciclinas são potentes agentes antineoplásicos comumente usados para tratamento de uma variedade de tumores sólidos e hematológicos. Esta classe de drogas inclui diversos quimioterápicos, incluindo a doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarubicina, entre outros, apresentando elevada eficácia, especialmente no tratamento de pacientes portadores de câncer de mama, sarcomas, linfomas e

leucemias pediátricas (6). Entretanto, estão associadas a elevado potencial cardiotoxíco, especialmente no que diz respeito a incidência de disfunção ventricular esquerda, muitas vezes irreversível, afetando de forma dramática o prognóstico dos pacientes.

O efeito cardiotoxíco desse grupo de drogas foi reportado poucos anos após a introdução da daunorrubicina. Em 1979, foi observado um aumento na incidência de IC clinicamente manifesta, proporcional ao aumento de dose, com incidências de 3%, 7% e 18% em doses cumulativas de 400, 550 e 700 mg/m² de doxorubicina, respectivamente (30). Nesta época, sugeria-se limitar a dose cumulativa máxima em 550 mg/m². Com o advento de métodos de imagem para avaliação da função ventricular esquerda, notou-se que a incidência desta condição poderia ser muito maior que a estimativa prévia. Em 2003, demonstrou-se que a incidência de IC seria de 5%, 16% e 26% para as doses cumulativas de 400, 500 e 550 mg/m², respectivamente, propondo-se uma redução da dose cumulativa máxima para 450 mg/m² (5,31). Entretanto, um estudo com 2.625 pacientes recebendo antraciclina, demonstrou que regimes quimioterápicos rotineiros, com doses cumulativas de doxorubicina menores de 360 mg/m², foram associadas a cardiotoxicidade (definida como queda da FEVE abaixo de 50% ou queda maior de 10% da FEVE em relação ao baseline) em cerca de 9% dos pacientes. A média de tempo entre o fim do tratamento e o desenvolvimento de cardiotoxicidade foi de cerca de 3,5 meses (intervalo interquartil 3-6 meses), sendo que 98% dos pacientes o fizeram dentro do primeiro ano de tratamento (32). Esta taxa elevada em relação a estudos anteriores é, provavelmente, reflexo do uso rotineiro de métodos de imagem. Um outro estudo que avaliou 1.853 adultos sobreviventes de câncer na infância demonstrou a prevalência de aproximadamente 7% de cardiomiopatia avaliada por ecocardiograma (sendo que 4,7% detectados na ocasião da avaliação), com praticamente todos (99,7% dos

pacientes) assintomáticos (33). Sendo assim, a real incidência de cardiomiopatia e IC secundária a agentes quimioterápicos é difícil de prever, sendo variável entre os estudos conforme características pessoais do paciente, regime quimioterápico utilizado e metodologia utilizada para realização do diagnóstico. Entretanto, estima-se que IC clinicamente manifesta e morte cardíaca ocorra em menos de 2,5 % dos pacientes tratados (34) enquanto uma proporção maior de pacientes (cerca de 5,1 – 18,6%) apresenta declínio assintomático da FEVE (31), o que, no contexto de cardiotoxicidade, está associado a maior taxa de eventos a longo prazo (32,35).

A ocorrência de toxicidade cardíaca pode ocorrer após a primeira dose administrada em alguns pacientes, enquanto outros toleram tratamento completo sem intercorrências clínicas significativas. A progressão e o grau de toxicidade cardíaca relacionada aos quimioterápicos variam entre os indivíduos, em decorrência da própria predisposição genética e de alguns fatores de risco conhecidos. Os principais fatores de risco conhecidos são: extremos de idade (<18 anos ou > 65 anos), sexo feminino, doses cumulativas elevadas (Daunorubicina > 550-800 mg/m², Doxorubicina > 400-550 mg/m², Epirubicina >900-1000 mg/m², Idarubicina >150-225 mg/m², Amsacrina >580 mg/m², Mitoxantrona >100-400 mg/m²), maior duração do tratamento, administração das doses com injeção intravenosa rápida, uso concomitante de outros agentes quimioterápicos (trastuzumabe, ciclofosfamida, paclitaxel, entre outros), irradiação mediastínica associada e doenças cardiovasculares prévias ao início do tratamento (IC com FE reduzida (FEVE < 50%), diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, dislipidemia, obesidade, doença arterial coronariana (DAC)). Cabe lembrar que estes fatores de risco estão relacionados com a cardiotoxicidade precoce e tardia e não com a forma aguda da mesma (5,6). O principal fator de risco para desenvolvimento de miocardiopatia é a dose cumulativa. Sendo assim, sabendo-se que doses superiores a 450-550 mg/m²

estão relacionadas a aumento significativo do risco de cardiomiopatia e IC, uma das medidas mais efetivas para redução da cardiotoxicidade por antraciclina é a redução da sua dose total cumulativa de modo a não ultrapassar estes níveis. Ressalta-se que a epirubicina e a idarubicina estão associadas a menores incidência de IC. Todavia, não existe dose completamente segura para prevenção de cardiotoxicidade, devendo a mesma ser equilibrada com seu grau de eficácia antineoplásica (5).

3.2.2. *Trastuzumabe*

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal com alta afinidade de ligação ao Receptor do Fator de Crescimento Epidermal Humano 2 (HER2). A hiperexpressão do HER 2 está presente em cerca de 20-25% das neoplasias de mama e está associada a crescimento agressivo e pior prognóstico (36). O uso de trastuzumabe em pacientes portadoras de câncer de mama com hiperexpressão do HER2 é de fundamental importância, tanto na fase precoce quanto avançada da doença. Alguns estudos demonstraram que a associação desta droga aos esquemas quimioterápicos usuais correlacionaram-se a melhora da sobrevida em mulheres portadoras de câncer de mama HER2 positivo em cerca de 33%, além de reduzir o risco de recorrência da doença em torno de 50% (37-39). Entretanto, sua utilização está associada a aumento do risco de cardiotoxicidade, manifestando-se usualmente com declínio assintomático da FEVE e menos comumente, com IC clinicamente manifesta (7,8).

A incidência de cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe varia de acordo com alguns fatores de risco, sendo os principais: idade maior de 50 anos, doença cardíaca subjacente, HAS, diabetes, uso prévio de antraciclina ou uso concomitante com outros agentes quimioterápicos, especialmente entre pacientes com sobrepeso ou obesos. Por outro lado, terapia radioterápica adjuvante associada ao trastuzumabe não parece aumentar o risco de toxicidade cardíaca (10).

Um estudo clínico avaliando terapias combinadas de trastuzumabe e antraciclina para tratamento de pacientes com câncer de mama demonstrou um aumento da toxicidade cardíaca de cerca de 8% com o uso de antraciclina e ciclofosfamida para aproximadamente 27% quando o trastuzumabe era adicionado ao esquema quimioterápico. Da mesma forma, a incidência de IC classe funcional *New York Heart Association* (NYHA) III/IV eleva-se de 3% para 16% quando há associação destas drogas (7).

Com base nestes dados, um estudo clínico subsequente em mulheres com câncer de mama não metastático utilizaram esses agentes de forma sequencial, com intervalo entre a administração de antraciclina e trastuzumabe, acessando a FEVE entre as doses, demonstrando menores índices de disfunção cardíaca (39).

Em 2012, uma metanálise envolvendo quase 12 mil pacientes com câncer de mama HER2 positivo, demonstrou que os pacientes tratados com trastuzumabe apresentavam um risco maior para desenvolvimento de IC severa em relação aos que não utilizavam a droga (2,5% versus 0,4%, RR 5,11; IC 90% 3,00-8,72; $p < 0,00001$), bem como uma redução da FEVE (RR 1,83; IC 90% 1,36-2,47; $p = 0,0008$) (40).

Apesar dos esforços para minimizar o risco de cardiotoxicidade secundária ao trastuzumabe, como a redução de doses de antraciclina, o sequenciamento de drogas e a monitorização rigorosa da função ventricular esquerda, terem reduzido sua incidência nos estudos atuais, esta condição ainda é considerada preocupante.

Após a introdução do trastuzumabe, outros agentes com ligação ao HER2 foram desenvolvidos, como o lapatiib, o ado-trastuzumabe emtansine (T-DM1) e o pertuzumab, porém, devido à limitação dos dados disponíveis, não serão foco deste trabalho.

3.3. Manifestações clínicas

Os efeitos adversos cardíacos relacionados aos quimioterápicos variam desde alterações leves e transitórias nos parâmetros fisiológicos ou eletrocardiográficos durante ou imediatamente após o tratamento, até efeitos mais graves, resultando em disfunção cardíaca irreversível e/ou IC (6). Apesar da IC ser a manifestação mais frequente e temida de toxicidade cardíaca secundária a agentes anti-neoplásicos, esta pode manifestar-se através de diversas síndromes clínicas, sendo as principais: DAC, doenças valvares, arritmias, especialmente as induzidas por drogas com efeito sobre o intervalo QT, HAS, doença tromboembólica, doença vascular periférica, acidente vascular encefálico (AVE), hipertensão pulmonar, complicações pericárdicas, entre outras (3,11). Essas diferentes manifestações de cardiotoxicidade variam conforme as classes de drogas, podendo ocorrer de forma precoce no decorrer do tratamento oncológico ou de forma tardia, surgindo anos após o término do tratamento (3).

A disfunção miocárdica e a IC são as complicações cardiovasculares com maior potencial de aumento de morbimortalidade, sendo o foco deste trabalho. Embora muitos quimioterápicos possam cursar com cardiotoxicidade, as antraciclinas e os agentes com ligação com alta afinidade ao HER2, como o trastuzumabe, são as drogas mais frequentemente associadas a disfunção miocárdica, sendo responsáveis por até 48% de incidência para as antraciclinas com doses cumulativas $> 700 \text{ mg/m}^2$ e de mais de 20% para o trastuzumabe. (8,11,20).

3.3.1. Antraciclinas

A cardiomiopatia por antraciclinas foi classificada em aguda, progressiva crônica de início precoce e progressiva crônica de início tardio.

Toxicidade aguda é rara, porém grave, afetando predominantemente crianças. Ocorre em menos de 1% dos pacientes, durante ou imediatamente após a infusão de antraciclina, sem relação com a dose, manifestando-se como alterações eletrocardiográficas, arritmias ventriculares e supraventriculares, bloqueios atrioventriculares, síndrome coronariana aguda, síndrome pericardite-miocardite e disfunção ventricular com IC, geralmente reversíveis com a descontinuação da terapia. Apesar da forma aguda ser potencialmente reversível, sugere-se que o tratamento com antraciclina inicia um processo de injúria progressiva que vai desde a exposição até meses ou anos após o tratamento. Foi demonstrado aumento precoce nos níveis de troponina em cerca de 30% dos pacientes tratados com antraciclina, relacionando-se com a subsequente redução da FEVE (35).

As formas crônicas manifestam-se tipicamente com cardiomiopatia dilatada, podendo ser sintomática (com sintomas de dispnéia, ortopnéia, fadiga e edema) ou não (redução assintomática da FEVE), sendo geralmente progressiva e dose dependente. A forma de início precoce ocorre em cerca de 1,6-2,1% dos casos durante a terapia ou dentro do primeiro ano de tratamento; enquanto a de início tardio ocorre após um ano de tratamento, manifestando-se em cerca de 1,6-5% dos pacientes (5,6). A cardiotoxicidade de início tardio pode manifestar-se muitos anos após o término da quimioterapia, sendo geralmente a manifestação mais frequente em crianças (6). Dados do *Childhood Cancer Survivor Study* demonstraram que cerca de 73% dos pacientes sobreviventes de câncer na infância irá desenvolver ao menos uma condição clínica crônica. Destes, 42% apresentarão alguma manifestação severa, disfuncionante, ameaçadora à vida ou morrerão em decorrência de alguma condição crônica (23).

3.3.2. Trastuzumabe

A cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe usualmente manifesta-se como declínio assintomático da FEVE e menos frequentemente com IC clinicamente manifesta.

Ao contrário da cardiotoxicidade relacionada às antraciclinas, geralmente manifesta-se durante o tratamento, não parece ter relação com dose cumulativa, é usualmente reversível com a descontinuação deste e seu uso pode ser reconsiderado após recuperação da função cardíaca. Além disso exemplares de biópsia cardíaca pós-exposição ao trastuzumabe não demonstram tanta destruição miocitária, característica da exposição às antraciclinas (9,10).

3.4. Mecanismo de ação

Estas drogas apresentam diversos mecanismos de ação, sendo responsáveis por diferentes tipos de comprometimento cardíaco secundário, assim classificados: *cardiotoxicidade tipo I*, característica das antraciclinas e resultante da destruição de cardiomiócitos, sendo, portanto, potencialmente irreversível e manifestando-se classicamente como IC sintomática e *cardiotoxicidade tipo II*, padrão característico da cardiotoxicidade secundária ao trastuzumabe, estando mais associada à perda da contratilidade (presumivelmente alguma forma de atordoamento ou hibernação miocárdica), com elevado potencial de recuperação da função ventricular (4,8). Entretanto, apesar da caracterização clássica destes dois mecanismos distintos, esta classificação apresenta controvérsias. Demonstrou-se que o uso de medicações cardioprotetoras após o diagnóstico de cardiotoxicidade tipo I secundária às antraciclinas foi associada a recuperação ao menos parcial da função cardíaca em 82%

dos pacientes avaliados prospectivamente (32), enquanto uma proporção de pacientes tratados com trastuzumabe mantem FEVE reduzida após anos de seguimento (41-43).

3.4.1. Antraciclinas

O mecanismo de toxicidade decorrente da administração de antraciclinas não é totalmente conhecido, sendo provavelmente de etiologia multifatorial. Postula-se que injúria miocárdica mediada por radicais livres, morte celular por sobrecarga de cálcio, alteração na função adrenérgica e inibição da síntese protéica são alguns dos mecanismos envolvidos. Destes, acredita-se que o principal seja o aumento do estresse oxidativo pela produção de radicais livres pela doxorubicina, levando a peroxidação lipídica das membranas com consequente vacuolização e dano irreversível com substituição miocitária por tecido fibrótico. Além disso, a síntese de DNA, RNA e de proteínas encontra-se comprometida, levando a um balanço negativo das proteínas sarcoméricas. Outro fator associado ao risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade é o desequilíbrio na regulação dinâmica da função cardíaca com alterações na atividade adrenérgica, na adenilato ciclase e na homeostasia do cálcio. Adicionalmente, alguns dados clínicos e experimentais sugerem que cada exposição às antraciclinas, induz morte celular cardíaca, demonstrado através da elevação de troponinas, provavelmente por apoptose e necrose, levando a remodelamento cardíaco (6,44,45)

3.4.2. Trastuzumabe

A fisiopatologia da disfunção cardíaca secundária aos agentes com alta afinidade de ligação ao HER2 não é totalmente conhecida mas acredita-se que a cardiotoxicidade seja decorrente do bloqueio desses receptores. Em modelos animais, o HER2 é importante para o desenvolvimento cardíaco embrionário e sobrevida

miocitária, bem como proteção contra potenciais toxinas cardíacas. Além disso, a supressão do gene HER2 em camundongos resulta em cardiomiopatia dilatada, além de aumento de susceptibilidade ao dano relacionado às antraciclina. Sugere-se haver mudanças estruturais e funcionais nas proteínas contráteis e na mitocôndria, porém raramente levando a morte celular, o que justifica o potencial para reversibilidade desta condição (12).

3.5. Diagnóstico de Cardiotoxicidade

O diagnóstico de cardiotoxicidade ainda é um desafio, pois não existem até o momento, métodos capazes de demonstrar dano miocárdico precoce, além do fato de a disfunção cardíaca poder ocorrer após muitos anos do tratamento quimioterápico.

De acordo com recente diretriz da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) sobre prevenção e monitoramento de disfunção cardíaca em pacientes oncológicos, os pacientes com maior risco de desenvolvimento de disfunção cardíaca são os que fazem uso de elevadas doses de antraciclina, elevadas doses de radioterapia mediastinal, baixas doses de antraciclina em combinação com baixas doses de radioterapia mediastinal, baixas doses de antraciclina seguidos por tratamento com trastuzumabe e baixas doses de antraciclina ou trastuzumabe em pacientes com idade maior de 60 anos, comprometimento da função cardíaca ou dois ou mais fatores de risco cardiovascular (HAS, diabetes, dislipidemia, tabagismo ou obesidade) (13).

A maioria das diretrizes atuais para avaliação do seguimento cardio-oncológico destes pacientes com vistas a detecção precoce de cardiotoxicidade, recomendam acompanhamento clínico seriado em associação a avaliação da FEVE através de exames de imagem cardíaca (11-13). História clínica e exame físico,

embora apresentem elevado grau de recomendação em pacientes sob tratamento com drogas cardiotoxícas, não são capazes de detectar lesões cardíacas iniciais (12).

O ecocardiograma com avaliação da função ventricular, através da medida da FEVE, é o método de imagem mais utilizado para avaliação de cardiotoxicidade, devido à sua ampla disponibilidade e segurança. Entretanto, apesar deste método ter a vantagem de dispor de outros parâmetros ecocardiográficos além da FEVE, como a função diastólica e medidas do doppler tissular, além da capacidade de avaliar válvulas cardíacas e pericárdio, este método apresenta algumas limitações na avaliação precoce de cardiotoxicidade. Além do declínio da FEVE ser uma manifestação relativamente tardia do dano miocárdico (15,20,46), este método é dependente da janela acústica do paciente e da experiência do operador, apresentando grande variabilidade inter e intraexaminador. Em alguns centros, aceita-se níveis de variabilidade superiores a 10% da FEVE, valor este utilizado como limite para estabelecer o diagnóstico de cardiotoxicidade (14,20). Recomenda-se que aferições seriadas da FEVE sejam realizadas pelo mesmo operador no mesmo equipamento para redução desta variabilidade (11). Idealmente deve ser preferido o ecocardiograma 3D em detrimento do 2D, complementado com SLG, em centros com disponibilidade do método (4,14). O SLG, um método ecocardiográfico relativamente novo, tem demonstrado ser capaz de prever com maior precisão em relação à medida da FEVE, o desenvolvimento de cardiotoxicidade (47-49). Uma metanálise publicada em 2014 demonstrou que alterações nos índices de deformação miocárdica ocorreram antes das alterações da FEVE e em doses de antraciclínas menores do que as que se sugeriam ser cardiotoxícas (14). A evidência de uma redução percentual relativa de 15% em relação à linha de base do SLG, mostrou ser um marcador de disfunção subclínica precoce do VE (11). Um estudo brasileiro publicado em 2018, com 49 mulheres portadoras de câncer de mama demonstrou que uma redução de 14% do

strain (valor absoluto de -16,6) conseguiu identificar precocemente pacientes com risco de cardiotoxicidade associada a antraciclina e/ou trastuzumab (50). No entanto, embora estes métodos sejam preferíveis, sua disponibilidade não é universal e seu uso ainda não é padronizado.

Em caso de ecocardiograma inconclusivo ou inconsistente, pode-se optar pela avaliação da função ventricular por ressonância magnética, padrão-ouro para avaliação de volumes ventriculares, FEVE e avaliação de outras condições cardíacas. A ressonância magnética cardíaca também pode detectar fibrose intersticial difusa e alterações na função regional miocárdica, apesar do seu alto custo e baixa disponibilidade em alguns centros (4,11).

A ventriculografia radioisotópica, historicamente, foi o pilar para avaliação de cardiotoxicidade, sendo conhecida desde a década de 1970. Já foi considerada o melhor método não invasivo para identificação de disfunção ventricular subclínica em pacientes adultos, com maior sensibilidade e especificidade e menor variabilidade intra e interobservador em relação ao ecocardiograma 2D (51). Entretanto, devido à sua menor disponibilidade e ao fato de envolver radiação, sua realização de forma rotineira e seriada apresenta limitações, sendo atualmente método alternativo para avaliação da função ventricular esquerda em casos de dados inconclusivos do ecocardiograma e ressonância indisponível.

Avaliações seriadas da FEVE por ecocardiograma, ressonância cardíaca ou por ventriculografia radioisotópica permanecem o padrão-ouro para diagnóstico não invasivo de lesão estrutural cardíaca secundária ao tratamento oncológico (12-14). Entretanto, a queda da FEVE é muitas vezes uma manifestação tardia de dano miocárdico, sendo difícil a detecção precoce de injúria miocárdica subclínica através destes métodos (4). Com isto, nas últimas décadas, métodos não invasivos para

detecção precoce de cardiotoxicidade vem sendo estudados, com alguns resultados promissores.

A avaliação com biomarcadores cardíacos vem sendo um desafio devido ao seu mecanismo desconhecido de liberação após a quimioterapia, bem como à falta de dados a longo prazo confirmando o seu valor preditivo. Troponinas cardíacas (TnI ou TnT), peptídeo natriurético tipo B (BNP), N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) e mieloperoxidasas (MPO) são alguns dos biomarcadores cardíacos usados para detecção de toxicidade cardíaca. Troponinas são biomarcadores sensíveis e específicos para detecção de injúria miocárdica. Embora seu uso mais documentado seja para avaliação de mionecrose no contexto de isquemia miocárdica, as troponinas cardíacas também podem encontrar-se elevadas em algumas condições agudas e crônicas, incluindo na IC. Um aumento dos níveis de troponina I em pacientes em uso de quimioterapia provou ser uma medida útil para detecção de cardiotoxicidade, correlacionando-se positivamente com a taxa de eventos cardíacos. Sua elevação geralmente ocorre antes da redução da FEVE, sendo capaz de selecionar os pacientes de alto risco que poderiam beneficiar-se de tratamento preventivo com inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e betabloqueadores (4). Em pacientes tratados com trastuzumabe, um aumento de troponinas I ajuda a identificar os pacientes de risco para desenvolvimento de cardiotoxicidade e menor chance de recuperação da FEVE (43). Entretanto, não existe até o momento um valor de referência seguro para definir cardiotoxicidade (35). Outros biomarcadores séricos, como o BNP e o NT-proBNP podem ser úteis no diagnóstico de IC ou disfunção ventricular esquerda assintomática, porém são inespecíficos, podendo encontrar-se alterados em outras condições clínicas. Um estudo utilizando 8 diferentes biomarcadores antes e durante o tratamento com doxorubicina e trastuzumabe em 78 pacientes com câncer de mama, demonstrou que o risco de cardiotoxicidade

relacionou-se melhor com a elevação de troponina I e MPO. A combinação dos dois marcadores demonstrou informações adicionais sobre o risco de cardiotoxicidade porém antes da aplicação prática destes métodos, é necessária sua validação independente (52). Até o momento, não existe um biomarcador específico para predição de risco cardiovascular durante ou após tratamento para câncer, tampouco foram estabelecidos valores de referência ou definição de tempo ideal de aferição e monitoramento destes marcadores no cenário da cardio-oncologia (4,53).

Biópsia endomiocárdica é um método altamente sensível e específico para detecção de miocardiopatia induzida por antraciclinas, através da gradação das alterações morfológicas pelo sistema Billingham (54). Apesar deste método ser capaz de detectar alterações com doses cumulativas de 200 mg/m², por ser um método invasivo, caro e pouco disponível, não é realizado de forma rotineira.

Cabe ressaltar que, até o momento, não existem exames laboratoriais ou de imagem específicos capazes de identificar os pacientes que irão desenvolver cardiotoxicidade, bem como exames que identifiquem esta condição precocemente. Selecionar os pacientes de maior risco e detecção precoce da cardiotoxicidade gera a possibilidade de rápida intervenção com redução da progressão da IC e subsequente melhora na qualidade de vida e desfechos clínicos. Em teoria, técnicas capazes de avaliar o processo fisiopatológico a nível tissular apresentariam maior capacidade para detecção precoce de algumas alterações, aumentando assim a capacidade de predição do declínio funcional cardíaco e prevenção de miocardiopatia (15).

4. SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O sistema nervoso simpático é de fundamental importância na fisiopatologia cardíaca, sendo responsável pela adaptação da performance cardíaca a condições

externas de necessidade de aumento da demanda metabólica, com aumento da frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica, através da melhora da contratilidade e relaxamento ventriculares (55). Este mecanismo de compensação neuro-humoral é importante na patogênese da IC, subestimando o dano miocárdico inicial, ao mesmo tempo que leva a aumento do estresse miocárdico, fibrose e progressão da doença, resultando em pior prognóstico nas formas avançadas da IC (15, 16).

O sistema nervoso central avalia a pressão arterial e fluxo sanguíneo por meio de receptores localizados no ventrículo esquerdo, seio carotídeo, arco aórtico e tronco cerebral, que são conectados por neurônios aferentes. Através desses dados, o sistema nervoso autônomo controla a frequência cardíaca, a velocidade e o padrão de contração ventricular por meio de neurônios eferentes. A regulação nervosa autonômica também é determinada por fatores hormonais circulantes, como catecolamina, angiotensina II, vasopressina, peptídeo natriurético arterial, BNP e endotelina-1. Nos estágios iniciais da IC, estas ativações neuronais agem compensando a disfunção miocárdica e mantendo o débito cardíaco, entretanto, a longo prazo, estão associadas a aumento da demanda energética pelo miocárdio, aumento da pós-carga e a arritmias, perpetuando-se o ciclo vicioso da IC. As fibras nervosas simpáticas estão distribuídas por todo o miocárdio. O neurotransmissor simpático, a norepinefrina (NE), é armazenado nas vesículas terminais, sendo liberado para a fenda sináptica através de exocitose, pelos canais de cálcio, na presença de um estímulo. Apenas uma pequena parte da NE na fenda se liga aos adrenorreceptores, incluindo os adrenorreceptores α e β . Os receptores β_1 são predominantes nos miócitos cardíacos. A maior parte da NE é reabsorvida por meio do transportador pré-sináptico de captação-1. A captação-1 desempenha um papel importante na regulação da concentração de catecolamina, protegendo o coração das mudanças rápidas dos seus níveis plasmáticos. Além deste mecanismo, existe um outro, não específico, a

captação-2, não dependente de energia. Uma pequena fração da NE liberada na fenda extravasa para o espaço vascular, podendo ser mensurada no plasma do seio coronário (56).

A IC crônica tem como característica a hiperatividade simpática, com aumento da liberação NE das vesículas pré-sinápticas, resultando em níveis elevados desta na fenda sináptica. Inicialmente esta elevação de NE leva a estimulação dos adrenorreceptores β , compensando a função miocárdica comprometida, porém, a longo prazo este excesso de NE circulante leva a um *downregulation* dos receptores β e a um declínio da sensibilidade destes receptores, comprometendo a recaptação de NE pelo transportador de norepinefrina (NET) nos terminais axonais simpáticos, levando a um aumento de NE na fenda sináptica e conseqüentemente no plasma (57,58).

Os radiofármacos análogos das catecolaminas compartilham o mesmo mecanismo de captação 1 e características de armazenamento endógeno similares aos verdadeiros neurotransmissores, fornecendo informações sobre a integridade funcional do sistema nervoso autônomo (56).

Nas últimas décadas, a cardiologia nuclear tem utilizado métodos de imagem para correlacionar a alteração da função ventricular esquerda com a desregulação simpática, comprovando a associação de IC com hiperatividade adrenérgica. Entre os métodos disponíveis, as imagens de PET-CT com ^{11}C -hidroxi-efedrina, com sua elevada resolução e natureza quantitativa é considerada padrão-ouro para avaliação da atividade simpática cardíaca, enquanto os métodos de imagem nuclear convencional, com sua disponibilidade, robustez e custos relativamente limitados ainda são os métodos mais frequentemente utilizados (55,59). Apesar das vantagens teóricas de

métodos mais refinados, a cintilografia planar com ^{123}I -MIBG permanece o método mais validado para este fim (55).

5. ^{123}I -MIBG E A CINTILOGRAFIA COM ^{123}I -MIBG

O ^{123}I -MIBG é um análogo da NE e foi originalmente desenvolvido na década de 1970 na Universidade de Michigan para avaliação de tumores adrenais. É o radiofármaco mais frequentemente utilizado para avaliação da função adrenérgica cardíaca, compartilhando dos sistemas de recaptção da NE. Diferentemente da NE, o ^{123}I -MIBG não é metabolizado na fenda sináptica, tampouco apresenta ligação aos receptores pós-sinápticos, não tendo, portanto, efeito simpatomimético (60). Assim, na vigência de um impulso, este ^{123}I -MIBG é liberado na fenda sináptica e recaptado através do mecanismo de captação-1. Um aumento crônico da atividade simpática comum em pacientes portadores de IC, leva a um *downregulation* dos receptores adrenérgicos, com subsequente redução da captação do ^{123}I -MIBG. A alteração do sistema adrenérgico usualmente precede as alterações de contratilidade miocárdica além de refletir severidade da doença (20).

Os protocolos de realização das imagens cardíacas são variáveis entre os diferentes centros. Na maioria dos serviços, inclui a realização de imagens planares na projeção anterior do tórax após a administração endovenosa do radiofármaco em repouso, após 15-30 minutos (imagens precoces) e após 4 horas (imagens tardias). Imagens com SPECT podem ser utilizadas para avaliação do padrão de captação miocárdica regional. Usualmente é realizado bloqueio da tireoide através da administração de iodeto de potássio para minimizar a radiação para o órgão. Os principais parâmetros utilizados são a relação de captação coração/ mediastino (RCM) das imagens precoces e RCM das imagens tardias, bem como a taxa de clareamento (TC). Os dois primeiros parâmetros são adquiridos através da relação de contagens

afetadas em uma região de interesse (ROI) desenhada na área cardíaca em comparação com outra no mediastino. A RCM precoce representa a distribuição anatômica das terminações nervosas adrenérgicas no miocárdio enquanto a RCM tardia age como uma medida composta que avalia o funcionamento neuronal, captação, armazenamento e liberação do ^{123}I -MIBG. A TC reflete a retenção neuronal do ^{123}I -MIBG e é calculado pela diferença entre a atividade precoce e tardia do ^{123}I -MIBG ($\text{TC} = (\text{RCM precoce} - \text{RCM tardia} / \text{RCM precoce}) \times 100\%$). O principal parâmetro utilizado é a RCM das imagens tardias, com alguns estudos demonstrando pior prognóstico em pacientes portadores de IC quando RCM abaixo de 1,6 (16).

Diversos estudos com pacientes portadores de IC demonstraram que a avaliação da função simpática cardíaca utilizando a cintilografia com ^{123}I -MIBG é capaz de diferenciar os pacientes de maior risco, independente da FEVE, níveis de BNP e classe funcional pela NYHA. Em 1992, foi reportado pela primeira vez o valor prognóstico da cintilografia com ^{123}I -MIBG. Uma menor RCM identificou os pacientes de maior risco, numa população de 90 portadores de miocardiopatia isquêmica ou idiopática, sendo o melhor preditor de sobrevida quando comparado a outros métodos, como a FEVE (61). Um dos maiores estudos utilizando este método é o *AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure (ADMIRE-HF)*, publicado em 2010. Neste estudo, um total de 961 pacientes com IC CF NYHA II/III e FEVE $\leq 35\%$, em uso de terapêutica clínica otimizada, foram avaliados com cintilografia com ^{123}I -MIBG. Foi demonstrado que durante o seguimento de 2 anos, 237 pacientes (25%) apresentaram eventos (progressão da classe funcional da IC, eventos arrítmicos graves e morte cardíaca). A taxa de eventos nos pacientes com $\text{RCM} \geq 1,6$ foi de 15% em comparação com 37% nos com $\text{RCM} < 1,6$, demonstrando-se que uma RCM deprimida está associada a pior prognóstico, independente da FEVE (16).

A maioria dos dados presentes na literatura com uso da cintilografia com ^{123}I -MIBG é no contexto de IC, com alguns resultados promissores. Entretanto, no cenário de cardiotoxicidade, o número de estudos é pequeno, com limitações de metodologia que dificultam a extrapolação dos achados (57,62). Um estudo experimental de 1992, utilizando ratos tratados com doxorubicina, demonstrou que a captação miocárdica de ^{123}I -MIBG encontrava-se reduzida, num grau inversamente proporcional ao aumento da dose da droga administrada. Essas alterações adrenérgicas ocorreram não só nos ratos com dano cardíaco estrutural, avaliado através do grau de degeneração vacuolar das células miocárdicas, quanto nos sem ou com pequena lesão associada, sugerindo que a cintilografia com ^{123}I -MIBG poderia ser um método útil na detecção precoce de cardiomiopatia induzida por antraciclina (17). Num seguimento desse estudo utilizando-se o mesmo modelo, notou-se um declínio mais pronunciado e dose-dependente da RCM em relação à FEVE avaliada por ventriculografia radioisotópica durante 9 semanas de tratamento com doxorubicina (18).

Estudos iniciais em humanos parecem demonstrar redução da captação do ^{123}I -MIBG antes e após o declínio da função ventricular esquerda após tratamento com antraciclina, porém os dados não são uniformes. Da mesma forma, em pacientes com doses cumulativas elevadas de doxorubicina, foi observado uma redução significativa da captação de ^{123}I -MIBG no miocárdio em quase todos os pacientes com queda da FEVE maior de 10%. Estes estudos sugerem que o monitoramento do dano adrenérgico miocárdico poderia auxiliar no reconhecimento dos pacientes com maior risco de cardiotoxicidade, os quais beneficiar-se-iam do tratamento. Esses estudos serão foco da presente revisão sistemática e serão melhor detalhados no seguimento deste trabalho (19, 60, 63-72).

Apesar dos resultados promissores de alguns estudos pequenos, os métodos de imagem para avaliação da função simpática cardíaca são pouco utilizados nos países ocidentais, não apresentando até o momento indicações clínicas nos guidelines. Em alguns países asiáticos, como o Japão, os dados são um pouco mais robustos devido à maior disponibilidade do método. No guideline da sociedade japonesa para uso clínico da cardiologia nuclear, publicado em 2012, o ^{123}I -MIBG apresenta classe I de recomendação com nível de evidência B para avaliação de severidade e prognóstico de IC (55,73).

O objetivo deste trabalho é avaliar o potencial benefício da cintilografia com ^{123}I -MIBG, um método que avalia o sistema nervoso simpático e não a função ventricular esquerda, na avaliação preditiva de cardiotoxicidade por quimioterápicos, através de revisão sistemática de estudos clínicos disponíveis na literatura até o presente momento.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Diante do significativo aumento da população oncológica convivendo com patologias cardiovasculares secundárias ao tratamento quimioterápico, associado à limitação dos métodos não invasivos disponíveis para avaliação de cardiotoxicidade precoce, faz-se necessário o advento de métodos não invasivos alternativos com capacidade de prever precocemente risco de cardiotoxicidade, evitando a progressão da disfunção cardíaca ao mesmo tempo que não comprometa o tratamento do câncer.

A cintilografia com ^{123}I -MIBG avalia a hiperativação do sistema adrenérgico, um mecanismo compensatório sabidamente associado a pior prognóstico em portadores de IC. Alguns estudos pequenos tem demonstrado potencial benefício deste método na avaliação precoce de cardiotoxicidade secundária a agentes antineoplásicos, postulando-se que o dano adrenérgico ocorra antes da queda da FEVE.

O presente estudo tem como objetivo reunir e analisar os dados disponíveis na literatura até o momento, avaliando-se o potencial benefício da cintilografia com ^{123}I -MIBG como método auxiliar e/ou alternativo na avaliação da cardiotoxicidade em pacientes oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico, bem como avaliar a relação dos parâmetros da cintilografia com ^{123}I -MIBG com os métodos de avaliação da FEVE, através de revisão sistemática.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Cubbon RM, Lyon AR. Cardio-oncology: concepts and practice. *Indian Heart Journal*. 2016 Apr 1;68:S77-85.
2. Moser EC, Meunier F. Cancer survivorship: a positive side-effect of more successful cancer treatment. *European Journal of Cancer Supplements*. 2014 Jun 1;12(1):1-4.
3. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2011 Jan;13(1):1-10.
4. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *European Journal of Cancer Supplements*. 2014 Jun 1;12(1):18-28.
5. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jun 16;53(24):2231-47.
6. Panjra GS, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006 Jun 1;13(3):415-26.
7. 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. *New England Journal of Medicine*. 2001 Mar 15;344(11):783-92

8. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *The Breast*. 2004 Jun 1;13(3):173-83.

9. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Nov 1;23(31):7820-6.

10. Perik PJ, Alexander de Korte M, Van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Sleijfer DT, De Vries EG. Cardiotoxicity associated with the use of trastuzumab in breast cancer patients. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2007 Dec 1;7(12):1763-71.

11. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz 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). *European Heart Journal*. 2016 Sep 21;37(36):2768-801.

12. Filho RK, Hajjar LA, Bacal F, Hoff MGP, Diz MDPE, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia [I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011;96(2 Suppl 1):1–52.

13. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;35(8):893–911.
14. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jul 1;63(25 Part A):2751-68.
15. Schwartz RG, Jain D, Strozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2013 Jun 1;20(3):443-64.
16. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 May 18;55(20):2212-21.
17. Wakasugi S, Wada A, Hasegawa Y, Nakano S, Shibata N. Detection of abnormal cardiac adrenergic neuron activity in adriamycin-induced cardiomyopathy with iodine-125-metaiodobenzylguanidine. *Journal of Nuclear Medicine*. 1992 Feb 1;33(2):208-14.
18. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, Aretz HT, Callahan RJ, Nakaki M, et al. Metaiodobenzylguanidine: Evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 1993;34(8):1283–1286.

19. Olmos RV, ten Bokkel Huinink WW, Ten Hoeve RF, Van Tinteren H, Bruning PF, Van Vlies B, et al. Assessment of anthracycline-related myocardial adrenergic derangement by [¹²³I] metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *European Journal of Cancer*. 1995 Jan 1;31(1):26-31.
20. Simoni LJ, Brandão SC. New imaging methods for detection of drug-induced cardiotoxicity in cancer patients. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2017 Jun 1;10(6):18.
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018 Nov;68(6):394-424.
22. Moser EC, Meunier F. Cancer survivorship: a positive side-effect of more successful cancer treatment. *European Journal of Cancer Supplements*. 2014 Jun 1;12(1):1-4.
23. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006 Oct 12;355(15):1572-82.
24. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Research*. 2011 Jun;13(3):R64.
25. Lefrak EA, Piřha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973 Aug;32(2):302-14.

26. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *New England Journal of Medicine*. 1979 Feb 8;300(6):278-83.

27. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2014 Oct 1;15(10):1063-93.

28. 2005 WRITING COMMITTEE MEMBERS, Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391-479.

29. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Sep 27;68(13):1476-88.

30. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 1979 Nov 1;91(5):710-7.
31. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003 Jun 1;97(11):2869-79.
32. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015 Jun 2;131(22):1981-8.
33. Mulrooney DA, Armstrong GT, Huang S, Ness KK, Ehrhardt MJ, Joshi VM, et al. Cardiac outcomes in adult survivors of childhood cancer exposed to cardiotoxic therapy: a cross-sectional study. *Annals of Internal Medicine*. 2016 Jan 19;164(2):93-101.
34. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH, et al. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *The American Journal of Cardiology*. 2015 Aug 1;116(3):442-6.
35. 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 Jun 8;109(22):2749-54.
36. Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, Wu WJ. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antibody Therapeutics*. 2018 Jun;1(1):13-7.

37. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al.. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
38. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007 Jan 6;369(9555):29-36.
39. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
40. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;18(4):CD006243.
41. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Aug 10;25(23):3525-33.
42. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D, Krahn M, Fang T, Ahmadie R, et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009 Sep 1;117(2):357-64.
43. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Sep 1;28(25):3910-6.

44. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Jul;17(7):2237–2243.
45. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010 Sep 1;53(2):105-13.
46. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *Journal of Clinical Oncology*. 1984 Feb;2(2):112-7.
47. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012 Sep;5(5):596-603.
48. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013 May 1;26(5):493-8.
49. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA cardiology*. 2019 Oct 1;4(10):1007-18.
50. Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of

Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018 Feb; 110(2): 140-150.

51. de Geus-Oei LF, Mavinkurve-Groothuis AM, Bellersen L, Gotthardt M, Oyen WJ, Kapusta L, et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment–induced cardiotoxicity. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011 Apr 1;52(4):560-71.

52. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Mar 4;63(8):809-16.

53. Anthony FY, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*. 2016 Mar 1;102(6):425-30.

54. Billingham ME, Bristow MR. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: Predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treatment Symposia*. 1984; 3: 71–6

55. Liga R, Scholte AJ. Neuro-cardiac imaging has a proven value in patient management: Con. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017 Oct 1;24(5):1583-7.

56. Higuchi T, Schwaiger M. Imaging cardiac neuronal function and dysfunction. *Current Cardiology Reports*. 2006 Mar 1;8(2):131-8.

57. Verschure DO, van Eck-Smit BL, Somsen GA, Knol RJ, Verberne HJ. Cardiac sympathetic activity in chronic heart failure: cardiac 123 I-mIBG scintigraphy to improve patient selection for ICD implantation. *Netherlands Heart Journal*. 2016 Dec;24(12):701-8.

58. Wolinsky D, Hendel R, Cerqueira M, Gold M, Narula J, Singh J, et al. The role of i-123 metaiodobenzylguanidine imaging in management of patients with heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2015 Oct 15;116:S1-9.
59. Popescu CE, Cuzzocrea M, Monaco L, Caobelli F. Assessment of myocardial sympathetic innervation by PET in patients with heart failure: a review of the most recent advances and future perspectives. *Clinical and Translational Imaging*. 2018 Dec 1;6(6):459-70.
60. Laursen AH, Ripa RS, Hasbak P, Kjær A, Elming MB, Køber L, et al. 123 I-MIBG for detection of subacute doxorubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018 Dec 1:1-9.
61. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, Moyse D, Duboc D, Dove P, et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *Journal of Nuclear Medicine*. 1992 Apr 1;33(4):471-7.
62. Verberne HJ, Verschure DO. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Is there a role for myocardial 123I-mIBG scintigraphy? *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019 Jan 2.
63. Stokkel MP, Boekhout A. I-123-MIBG myocardial imaging in trastuzumab-based cardiotoxicity: the first experience. *Nuclear Medicine Communications*. 2013 Jan 1;34(1):19-24.
64. Takeishi Y, Sukekawa H, Sakurai T, Saito H, Nishimura S, Shibu T, et al. Noninvasive identification of anthracycline cardiotoxicity: Comparison of 123 I-MIBG and 123 I-BMIPP imaging. *Annals of Nuclear Medicine*. 1994 Sep 1;8(3):177-82.

65. Valdés RO, Greve JC, Hoefnagel CA. I-123 MIBG and serial radionuclide angiocardiology in doxorubicin-related cardiotoxicity. *Clinical Nuclear Medicine*. 1992 Mar;17(3):163-7.
66. Olmos RA, Willem W, Dewit LG, Hoefnagel CA, Liem H, van Tinteren H. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine in the assessment of late cardiac effects from cancer therapy. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1996 Apr 1;23(4):453-8.
67. Carrió I, Estorch M, Berná L, Lopez-Pousa J, Tabernero J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *Journal of Nuclear Medicine*. 1995 Nov;36(11):2044-9.
68. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Remes J, Kuikka J, Hartikainen J. Anthracycline-induced cardiomyopathy: long-term effects on myocardial cell integrity, cardiac adrenergic innervation and fatty acid uptake. *Clinical Physiology*. 2001 Jan;21(1):123-8.
69. Lekakis J, Prassopoulos V, Athanassiadis P, Kostamis P, Mouloupoulos S. Doxorubicin-induced cardiac neurotoxicity: study with iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1996 Jan 1;3(1):37-41.
70. Bulten BF, Verberne HJ, Bellersen L, Oyen WJ, Sabaté-Llobera A, Mavinkurve-Groothuis AM, et al. Relationship of promising methods in the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015 Nov 1;76(5):957-67.
71. dos Santos MJ, da Rocha ET, Verberne HJ, da Silva ET, Aragon DC, Junior JS. Assessment of late anthracycline-induced cardiotoxicity by 123 I-mIBG

cardiac scintigraphy in patients treated during childhood and adolescence. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017 Feb 1;24(1):256-64.

72. Guimarães SL, Brandão SC, Andrade LR, Maia RJ, Markman Filho B. Hiperatividade Simpática Cardíaca Após Quimioterapia: Sinal Precoce de Cardiotoxicidade? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015 Sep;105(3):228-34.

73. JCS Joint Working Group. Guidelines for clinical use of cardiac nuclear medicine (JCS 2010). *Circulation Journal*. 2012;76(3):761-7.

ARTIGO EM INGLÊS

Cardiac imaging with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) in comparison to left ventricular ejection fraction in evaluation of cardiotoxicity secondary to chemotherapeutic agents: A systematic review

Cardiac imaging with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) in comparison to left ventricular ejection fraction in evaluation of cardiotoxicity secondary to chemotherapeutic agents: A systematic review

Thaís Rossato Arrais, MD ^{a, b}, Germano Dallegrave Cavalli, MD ^c, Bárbara Tietbohl dos Santos, MD ^d, Gabriela Bartzen Pereira, MD ^e, Celina Borges Migliavacca, MD^f, Gabriel Blacher Grossman, MD, PhD^a, Andréia Biolo, MD, PhD.^{b, c}

^a Nuclear Medicine Department, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil

^b Post-graduate Program in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^c Cardiology Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^d Psychiatry Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^e Internal Medicine Department, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^f Post-graduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Correspondence:

Thaís Rossato Arrais, MD

Department of Nuclear Medicine, Hospital Moinhos de Vento

Ramiro Barcelos, 910- 201

Porto Alegre- RS- Brazil

+55 (51) 999027207

thaisarrais@hotmail.com

ABSTRACT

Background. Advances in diagnosis and treatment of cancer has improved survival, however, at expense of increased cardiotoxic effects of therapy. Diagnosis of cardiotoxicity is based on left ventricular ejection fraction (LVEF) serial evaluation, however its decrease seem to occur late in the evolution of cardiotoxicity. ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) cardiac imaging, a method that assesses cardiac sympathetic innervation, has been proposed to detect early cardiac impairment secondary to chemotherapy. We conducted a systematic review to evaluate the performance of ^{123}I -MIBG in this scenario.

Methods. A systematic search was performed in 5 international databases using a predefined search strategy comparing ^{123}I -MIBG parameters with LVEF for evaluation of cardiotoxicity in cancer patients undergoing or treated with chemotherapeutic agents.

Results. Twelve studies met inclusion criteria. Due to several designs, studies were separated in three groups. First, studies evaluating patients with established cardiotoxicity, in which LVEF was reduced and ^{123}I -MIBG parameters were abnormal. Second, studies during or after treatment compared to controls, in which ^{123}I -MIBG parameters seem to be significantly different in most studies, even when LVEF was still normal. Finally, studies analyzing dose-related changes, in which ^{123}I -MIBG parameters seem to be more sensitive to dose increment, as decrease in HMRd occurring even with values of LVEF in the normal range.

Conclusion. Cardiac sympathetic innervation imaging seems to be a promising tool for evaluating early cardiotoxicity, as ^{123}I -MIBG changes occur earlier and more

consistently than LVEF reduction, being more significant with moderate and high doses. Further studies are needed to evaluate its prognostic value and clinical role.

Key Words: Cardiotoxicity. Heart Failure. Cardiac MIBG imaging. Chemotherapeutic agents. Antineoplastic agents. Anthracyclines. Trastuzumab.

Abbreviations

ACR	Aclarubicin
AML	Acute myelocytic leukemia
ALL	Acute lymphocytic leukemia
ATC	Anthracyclines
CHT	Chemotherapy
CMR	Cardiac Magnetic Resonance
DNR	Daunorubicin
DXR	Doxorubicin
EPI	Epirubicin,
HD	Hodgkin disease
HF	Heart failure
HMR	Heart/mediastinum ratio
HMR_e	Early heart/mediastinum ratio (15 minutes)

HMRd	Delayed heart/mediastinum ratio (4 hours)
IDA	Idarubicin
123I-MIBG	Iodine-123-metaiodobenzylguanidine
LVEF	Left ventricular ejection fraction
NE	Norepinephrine
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma
NIH	National Heart, Lung and Blood Institute
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RNCA	Radionuclide angiography
RT	Radiotherapy
USA	United States of America
WR	Washout ratio

INTRODUCTION

Over the last few decades, early diagnosis and treatment have significantly improved survival in oncologic patients. However, conventional and new oncologic drugs frequently have a wide range of cardiac adverse effects, including myocardial toxicity (1). Heart failure (HF) is the most common manifestation of cardiotoxicity secondary to chemotherapeutic agents, with an incidence ranging from 0.5 to 28% depending on the selected agent, dose, combined therapies and several personal risk factors, not completely elucidated (2-5). Anthracyclines (ATC) and trastuzumab are the main agents related to cardiac dysfunction and have different mechanisms of action.

Serial evaluation of left ventricular ejection fraction (LVEF) by echocardiography, radionuclide angiography (RNCA) or cardiac magnetic resonance (CMR) are widely used in monitoring cardiac function during chemotherapy (6-8). However, the sensitivity of these strategies in detecting subclinical myocardial dysfunction is limited, with decline in LVEF appearing to be a late sign of cardiac damage. A study published in 1984 comparing LVEF with endomyocardial biopsy demonstrated poor correlation between changes in biopsy grade and LVEF (9). Due to invasiveness and little feasibility of serial endomyocardial biopsy for routine screening of cardiotoxicity, alternative noninvasive techniques are needed to early detection and prevention of cardiotoxicity, minimizing the degree of irreversible myocardial damage while not compromising oncological treatment (10). Several methods have been studied for this purpose, with promising results. Cardiac biomarkers (11-14) and noninvasive imaging methods, including myocardial strain imaging by echocardiography (15,16) and nuclear medicine methods (17-21), were

the main techniques studied, however they are not yet validated for routine assessment (7).

Chemotherapy-induced cardiomyopathy activates a compensatory response that increases adrenergic sympathetic activity (22). Cardiac scintigraphy using radioactive iodine-labelled metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG), a norepinephrine (NE) analogue, assesses adrenergic function. After ^{123}I -MIBG administration, early (15 minutes) and delayed (4 hours) images are acquired to determine heart-to-mediastinal ratio (HMR) and washout ratio (WR). Chronic increase in NE levels in the synaptic cleft leads to a downregulation of pre-synaptic receptors reducing ^{123}I -MIBG cardiac uptake and accelerating WR. Experimental studies performed in rats revealed abnormal cardiac adrenergic activity after doxorubicin (DXR) administration, demonstrating that ^{123}I -MIBG accumulation in the heart showed greater and more linear dose-dependent decrease than LVEF (23,24). These changes seemed to be due to destruction of adrenergic neurons by DXR, as evidenced by pathological findings and seems to occur before reduction in LVEF. So, observational studies were also performed in this scenario, being the focus of this paper.

In this setting, we conducted a systematic review to study the performance of cardiac imaging using ^{123}I -MIBG for assessment of myocardial adrenergic innervation in early detection of chemotherapy induced cardiotoxicity.

METHODS

The protocol of the present study was registered in the PROSPERO database as CRD42020137060. This systematic review was performed according to the

“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) statement (25).

Search Strategy

A comprehensive literature search of MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL, Web of Science and Lilacs databases was conducted to find relevant retrospective or prospective published studies evaluating the use of ¹²³I-MIBG cardiac imaging in cancer patients receiving antineoplastic agents, to detect cardiotoxicity in comparison to LVEF. The search algorithm used was based on a combination of these terms: (a) Antineoplastic agents OR Anthracyclines OR Trastuzumab AND (b) ¹²³I-MIBG AND (c) Cardiotoxicity. The complete search data is available in appendix 1. No beginning date limit was used. The search was updated until 23 July 2019. To amplify our search, references of the retrieved articles were also screened for additional studies.

Study Selection

Two authors (T.R.A and G.D.C) independently assessed articles for possible inclusion in the study. In case of discordance between reviewers, a third reviewer (B.T.S) arbitrated.

The process of study selection was conducted in two phases. First, references retrieved from the literature search were assessed by title and abstract. Then, potentially relevant references were assessed in full text. We used EndNote (version 17.0.0.7072) to remove duplicates. Some duplicates that could not be found with EndNote, were excluded manually.

Elegibility criteria

Inclusion criteria were met if an article reported (1) oncological patients ongoing treatment or treated with chemotherapeutic agents; (2) who have undergone ^{123}I -MIBG cardiac imaging, assessing HMR and/or WR as parameters; (3) compared to LVEF measured by echocardiogram, RNCA or CMR. We included articles in English, Spanish and Portuguese.

Due to the sparse amount of literature on cardiac ^{123}I -MIBG imaging in chemotherapeutic-related cardiomyopathy, we included any type of observational studies and did not exclude studies with low patient number. Review articles and pre-clinical studies were excluded.

Data extraction and description of included studies

Data from each potential eligible study were collected by the first author and independently checked by the second author, concerning to the basic aspects of the study (first author, publication year, country of origin, study design), patient characteristics (number of patients evaluated, sex ratio, mean age, type of cancer, type and doses of chemotherapy, associated mediastinal radiotherapy), ^{123}I -MIBG aspects (parameters analyzed, time of ^{123}I -MIBG realization) and comparator method used to evaluate LVEF and its realization time. For each study we assessed the values of ^{123}I -MIBG parameters (according with chemotherapy doses or not) in comparison to LVEF.

Included studies are described narratively. The available data did not allow the conduction of meta-analysis.

Quality Assessment

As this systematic review included different study designs, we used distinctive quality assessment tools to appraise the included studies, all from the NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute): Quality Assessment Tool for case-series studies, Quality Assessment Tool for before-after (pre-post) studies and Quality Assessment Tool for observational cohort and cross-sectional studies. These checklists vary from each other, with several questions regarding the specific characteristics from each study design.

RESULTS

Literature Search

We identified 1599 articles for title and abstract analysis, based on a predefined search strategy conducted in the different databases (see search strategy, appendix 1). Were excluded 240 duplicated studies and 1333 studies that did not meet inclusion criteria. Of the 26 articles selected for complete analysis (appendix 2), 14 were excluded (eight for being in other language, three reviews, editorials or dissertations, one other population and two non ^{123}I -MIBG method) and 12 were included in the qualitative evaluation. Figure 1 shows the flowchart of study selection process.

Characteristics of included studies and population

The year of publication of included studies ranged from 1992 until 2018. They were performed in Europe (n=9), Brazil (n=2) and Japan (n=1). The selected articles included 400 patients, mostly women (n = 253; 63.3%). Some studies

evaluated age by mean and others by median. The average age was low in most studies, with few elderly patients. The highest median age reported was 62 years (26).

Studies included several types of malignancies, especially breast cancer (n = 131 / 37.4%), hematological neoplasms (n = 108 / 30.9%), bone tumors (n = 41 / 11.7%), soft tissue tumors (n = 29, 8.2%), solid tumors (n = 39, 11.1%) and multiple myeloma (n = 2; 0.6%). Among these patients, 20 did not received any antineoplastic treatment and were included as controls (27,28) and six have received RT alone (28). Also, two studies included 50 healthy subjects as controls (20,29). All studies analyzed ATC use and, in two studies in combination with trastuzumab (30,31). Four studies excluded patients who had used associated mediastinal radiotherapy (RT), and three did not inform this data. Among the other five studies, 48 patients received this treatment modality.

The main parameters of ^{123}I -MIBG evaluated were early HMR (HMRe), delayed HMR (HMRd) and WR, although not all studies evaluated these three measures. LVEF was assessed by nuclear methods (in eight studies), followed by echocardiography (in three studies) and CMR (in one study).

Baseline characteristics of the 12 eligible studies are summarized in Table 1.

Quality assessment of included studies

The complete quality assessment of included studies is presented in Appendix 3. The included case series clearly reported the study objectives, the population and the outcome measurements. They all also included comparable subjects and followed them for an adequate period. Only two (40%) studies included cases consecutively (30,31) and, among the two that conducted statistical analysis

(31,32), both presented an adequate description of the methods used. One study (20%) did not report results clearly (32).

Among the two before-after studies, both clearly reported the study objectives, the test and outcomes, included representative patients, had an appropriate sample size, consistently applied the test among study participants, with small loss of follow-up and used appropriate statistical methods. Only one study stated that the outcome assessors were blinded to the patient characteristics and clearly determined the eligibility criteria, even though not all eligible patients were included (26).

In cross-sectional studies, all of them described the research question, the study population and the outcomes clearly. Only one reported the inclusion rate of eligible patients, which was considered adequate (29). Two studies described clearly their eligibility criteria (29, 33). None of the included studies provided a sample size (or power) calculation or described if outcome assessors were blind to the patient characteristics. Only two studies assessed the possible effect of confounding variables in the results (28,29).

¹²³I-MIBG scintigraphy parameters according to study design and setting

The selected studies were different from each other, especially regarding to the study design and time of measuring ¹²³I-MIBG parameters and LVEF. So, studies were aggregated according to these similarities. Some studies were also included in more than one category.

All studies reporting data for patients with cardiotoxicity are grouped in the section “studies with established cardiotoxicity”. Cross-sectional studies and case series that evaluated ¹²³I-MIBG parameters and LVEF once during or after treatment,

are described in the second group. In this section, four studies compared those measures with normal controls or non treated patients and one study compared those parameters in patients treated with ATC alone in comparison to ATC plus trastuzumab. Finally, the last group of studies analyzed dose-dependent changes in ¹²³I-MIBG parameters.

Studies with established cardiotoxicity

Seven studies were included in this category (Table 2). Six studies involved patients with cardiotoxicity, either in the beginning of the analysis ((30,34,35) and Group B of (32)), or developing it during treatment (17,26). Another study analyzed patients who undergone RT (with or without chemotherapy) compared with non treated patients. Four from the five patients treated with ATC in this study presented with LVEF < 50% (28). Of these seven studies, six analyzed ATC use (38 patients) (17,26,28,32,34,35), most with high doses, and one evaluated trastuzumab administration (9 patients) (30). This trastuzumab study assessed recovery of ventricular function after chemotherapy interruption. Only three patients had HMRd < 1.6, which did not shown LVEF recovery, unlike the others, demonstrating a possible role of ¹²³I-MIBG scintigraphy, especially regarding HMR, in predicting whether LVEF recovery will occur (30).

The study from Nousiainen showed a decreased HMRd in all patients with cardiotoxicity, and this decrease was seen even in patients who recovered LVEF (34). The study from Olmos (1995), which compared groups with and without cardiotoxicity, demonstrated that the group with cardiotoxicity presented considerably reduced HMRd and LVEF in comparison to the other group (32). In the study from Carrio it was seen a drop in HMRd in all except one patient who developed decrease

in LVEF $\geq 10\%$. In this study, a clear relation between lower myocardial ^{123}I -MIBG uptake and more severe functional impairment could not be observed, but moderate to marked decrease in myocardial ^{123}I -MIBG uptake at high cumulative doses was detected in 8 of the 9 patients with decrease $\geq 10\%$ in LVEF (17). Also, in the study from Olmos (1996), the four patients with LVEF below 50% had lower HMRd in comparison to non treated patients (28).

Two studies from Olmos (1995 and 1992) showed an increased WR in all patients with LVEF < 50% (32,35). In his study conducted in 1996, the levels of WR were lower, but still slightly higher than in non treated patients (28). In the study from Laursen, 9 patients demonstrated a >10% increase in WR and 6 patients developed cardiotoxicity defined as either minor (LVEF decrease > 10%, \pm symptoms of HF) or major (LVEF decrease to below 50% or LVEF decrease > 10% if baseline LVEF was below 50%, \pm symptoms of HF). From the 9 patients who increased WR > 10%, 33.3% developed cardiotoxicity, whereas only 14.3% of the 21 patients who did not significantly increase WR, developed cardiotoxicity. Thus, the LVEF decrease appeared to be higher in individuals with >10% increase in WR, but with nonsignificant difference (-8 vs -3%, $p=0.3$). However, in contrast with the studies cited above in which LVEF and WR was measured at similar times, in this study, LVEF was measured in a median of 362 days after first DXR exposure, while WR with a median of 71 days. Patients with cardiotoxicity tended to have higher doxorubicin doses (271 vs 221 mg/m^2 , $p=0.09$) (26).

In the study from Olmos (1995), which compared patients without cardiotoxicity (Group A) with patients with established cardiotoxicity (group B), HMRd and LVEF were significantly reduced (1.78 ± 0.16 vs 1.38 ± 0.1 , $p<0.0001$

and $58.6 \pm 5.8\%$ vs $31.1 \pm 10.3\%$, $p < 0.0001$, respectively) and WR increased ($18.2 \pm 11.7\%$ vs $45.3 \pm 9.5\%$, $p < 0.0002$) in the cardiotoxicity group (32).

Although there is currently no reference value for ^{123}I -MIBG parameters for assessing cardiotoxicity, we can note that in patients with ATC-related cardiotoxicity, mean values of HMRd were below 1.7 and WR above 25% in all studies. In the study evaluating trastuzumab, lower values of HMRd were related to a lower chance of LVEF recovery.

Studies evaluating ^{123}I -MIBG parameters once during/after chemotherapy in different scenarios.

Six studies were included in this group (Table 3). Four cross-sectional studies analyzed ^{123}I -MIBG parameters and LVEF in patients previously treated or undergoing chemotherapy in comparison to normal controls or untreated patients (20, 27-29). One case series study compared breast cancer patients using ATC alone versus ATC associated with trastuzumab (31) and one cross-sectional study evaluated several echocardiographic variables, biomarkers and ^{123}I -MIBG parameters and their correlation in a population of breast cancer patients one year after completion therapy (33). The higher cumulative mean dose of ATC was $353 \pm 162 \text{ mg/m}^2$ (27) and the other studies used doses below 300 mg/m^2 . Only one study assessed trastuzumab use (31).

In four studies comparing patients treated/ongoing treatment with ATC and controls (patients not treated or normal subjects), LVEF was lower in the treated group in two (28,29) and similar in the others (20,27). Only one study (28) included patients with LVEF below 50%; this subgroup was described in the previous section

“studies with established cardiotoxicity”. Regarding to ^{123}I -MIBG parameters, all studies, except one (29), showed significant difference in HMRd and WR between the groups. In control groups, the HMR means varied from 1.91 to 2.26 while in treatment groups, this variation ranged from 1.54 to 2.24. As there is no reference value for WR and HMRd in this population context, each study adopted its own value for the purpose of establishing abnormal results. However, we can note that the proportion of patients with HMR below 1,7 varied from 36% (27) to 100% (28). In the only study including children, HMRd values were slightly higher, with 12 patients (13.5%) in treatment group with HMRd below 2 (29).

One study compared two groups of breast cancer patients, one treated with ATC and trastuzumab (Group 1) and the other treated with ATC alone (Group 2). WR seem to be higher in patients with combined therapy ($32.68 \pm 9.30\%$ vs $24.56 \pm 7.72\%$; $p = 0,06$) and HMRe lower (1.94 ± 0.28 vs 2.20 ± 0.23 ; $p = 0.03$). It was considered abnormal values of $\text{WR} > 19\%$ and $\text{HMRe} \leq 1.8$ according to authors. HMRe was normal in all patients in Group 2 and ≤ 1.8 in 50% in Group 1 ($p = 0.02$). HMRd was not reported. This study demonstrates a higher proportion of patients with abnormal results of HMRe and WR in the first group, proposing additional cardiotoxic effect of combined chemotherapy (31).

The last study in this category evaluated ^{123}I -MIBG parameters and its correlation with conventional and strain echocardiography and biomarkers in 59 breast cancer survivors 1 year after treatment. It was demonstrated that HMRd is the most robust ^{123}I -MIBG parameter and correlates with several conventional echocardiographic parameters, but only global radial strain (GRS) predicts HMRd. The correlation between LVEF and HMRd or WR was weak (0.034 and -0.28, respectively) (33).

Thus, in patients during or after ATC treatment in comparison to controls, it was observed that ^{123}I -MIBG parameters seem to be significantly different in majority of studies, even when LVEF is similar. Combined chemotherapy with ATC plus trastuzumab seems to lead to additional adrenergic damage.

Studies analyzing cumulative dose-related changes in ^{123}I -MIBG

Four studies evaluated changes in ^{123}I -MIBG parameters and LVEF before initiating chemotherapy (baseline) and after receiving increasing doses of ATC (17,26,27,32), as shown in Table 4. Two studies analyzed adrenergic function impairment during DXR administration (17,26), one evaluated ^{123}I -MIBG parameters in patients with and without cardiotoxicity, analyzing dose related changes in ^{123}I -MIBG in patients without cardiotoxicity (32) and in the last study reported in the previous section, a group of 10 cancer patients from the control group started DXR during the analysis (27). All studies used ATC, especially DXR. There is not a clear consensus regarding classification of ATC doses; therefore doses were classified by the authors according to values used by most studies, into low (<200 mg/m²), moderate (201-400 mg/m²) and high (>400 mg/m²). All studies used RNCA to assess LVEF, except one which used CMR (26).

Two studies (17,32) reported measures of LVEF and ^{123}I -MIBG parameters in three different times (baseline and in two different doses of DXR) and two studies (26,27) in two times (baseline and after initiating therapy). One study (26) assessed these parameters in different doses (^{123}I -MIBG performed after a median of 71 days and 195 mg/m² of cumulative DXR dose while LVEF assessed by CMR after a median of 362 days and 286 mg/m² of cumulative dose) while the others evaluated those measures in the same time. Three studies analyzed ^{123}I -MIBG parameters in

moderate doses (17,27,32), two in low doses (26,32) and just one at high doses (17). Regarding LVEF, all studies reported LVEF in moderate doses, one in low (32) and one in high doses (17).

The lowest baseline HMRd was 1.85 (17) and the highest WR median was 18.6% (26).

In studies reporting ¹²³I-MIBG parameters after administration of low DXR doses, it was observed a significant decrease in HMR in one study (32), with 28.6% of patients presenting a clearly reduction in HMRd, even with no significant LVEF reduction. The other study did not show this difference (26). Both studies did not show statistical significance in WR after low doses of DXR, however, 30% of patients in study from Laursen presented an increase in WR > 10% (26).

At moderate doses, the drop in HMRd was statistical significant in two studies (27,32) and nonsignificant in one (17). The only study which reported WR did not show statistical difference in moderate dose (32). LVEF assessed by RNCA showed no significant decrease in comparison to baseline in three studies (17,27,32). In one study, it was demonstrated a significant LVEF decrease from baseline to follow-up (median 64 vs 58%, p=0.03), measured by CMR, appearing to be higher in individuals with a > 10% increase in WR (26). At moderate doses, from 25% (17) to 37,5% (32) of patients had clearly reduced HMRd in comparison to baseline, without significant change in LVEF.

Only study from Carrio reported data about high doses. This study showed that both LVEF and HMRd were reduced at high doses. It was observed a decrease in

HMRd in 19/36 (52%) patients and 9 patients had a reduction in LVEF \geq 10%, four of which presented symptomatic HF.

These findings suggest that increasing doses of DXR are associated with increasing risk of adrenergic impairment especially with moderate and high doses of chemotherapy. Also, ^{123}I -MIBG parameters seems to be more sensitive to dose increment with decrease in HMRd occurring before significant LVEF drop.

Integrating all studies

In an attempt to gather the data from several scenarios, we grouped the available information from all studies in Figure 2, which shows that HMRd mean values seems to be are higher in non treated patients, with a progressive decrease with increasing ATC doses, achieving lower values in patients with cardiotoxicity. Some studies demonstrate that HMRd values start declining before changes in LVEF. As depicted in figure 3, it seems that HMRd values start declining before observed decrease in LVEF, when systolic function is still normal. After that, both HMRd and LVEF decline in parallel as toxicity goes on. It was observed that moderate and high ATC doses are more associated with adrenergic impairment. Thus, we postulate that the adrenergic damage may precede the fall in LVEF, so ^{123}I -MIBG scan seems to be a promising tool for early assessment of cardiotoxicity.

DISCUSSION

The present systematic review assessed the value of ^{123}I -MIBG scintigraphy in the context of cardiotoxicity or in predicting this risk. In comparison to controls, patients during or after ATC treatment seem to present lower HMRd, even when LVEF is unchanged. Also, HMRd, seem to decrease with increasing doses of ATC,

and this event seems to occur even when LVEF is still preserved. Likewise, in patients with established cardiotoxicity, HMRd seem to be lower and WR higher than in patients without cardiac dysfunction. Therefore, this method might be helpful in early detection of cardiotoxicity, especially when LVEF is still normal.

The risk of ATC-induced myocardial damage is already well established in a large number of trials, especially related to cumulative doses, associated radiotherapy to the thorax, combined chemotherapeutic agents and age at diagnosis (36). Pre-existing cardiovascular diseases are also an important factor that should be considered in the role of evaluating oncological treatment. However, there is a lack of diagnostic methods capable to detect early myocardial dysfunction. Endomyocardial biopsy is still the gold standard method to the diagnosis of cardiac cell damage, but its invasiveness and low availability limits its routine use (37). Serial ventricular function assessment by non invasive cardiac imaging, associated with evaluation of several biomarkers, are the preconized recommendation in most guidelines to monitor cardiotoxicity. Therefore, LVEF assessment may underestimate early myocardial damage. Structural damage to the myocardium seems to be a delayed process, usually occurring when reversibility is less probable, especially in regarding to ATC cardiotoxicity. Meanwhile, some new methods have emerged with better accuracy for this purpose. Global systolic longitudinal myocardial strain (GLS) has been reported to accurately predict subsequent development of cardiotoxicity (15,16,38,39) with a relative percentage reduction of GLS of 15% from baseline, according to most recommendations (7), being a marker of early LV subclinical dysfunction. However, although these methods are preferable when available, their use are not yet standardized. Another nuclear methods were proposed in small studies with some positive results, as indium-111-antimyosine monoclonal antibody, indium-111-trastuzumab SPECT, iodine-123 beta-methyl-iodophenyl-pentadecanoic acid (¹²³I-

BMIPP) and ^{11}C -hydroxy-ephedrine PET/CT but they will not be focus of this paper (17-21). Early diagnosis of this condition could minimize irreversible cardiac dysfunction while not compromising oncological treatment.

In contrast to ischemic and non ischemic cardiomyopathy population, in which ^{123}I -MIBG cardiac scintigraphy has been validated through largest studies, in cancer patients its use has not been well defined. The ADMIRE-HF study is a prospective and one of the largest using ^{123}I -MIBG, assessing the prognostic value of abnormal results of HMRd in 961 patients with LVEF $\leq 35\%$ and functional class II/III. This trial confirmed the prognostic value of ^{123}I -MIBG scintigraphy, independently of LVEF, with two-year event rate (NYHA functional class progression, potentially life-threatening arrhythmic event or cardiac death) of 15% for HMRd $\geq 1,6$ compared to 37% for HMRd $< 1,6$ (40). As there are no reference values for this method in cancer population, the abnormal ^{123}I -MIBG values were defined by each author. In patients with decrease in LVEF, all studies demonstrated cardiac adrenergic impairment with low HMRd values. In patients ongoing chemotherapy but without established cardiotoxicity, decrease in HMRd seemed to occur even when LVEF was still normal in some studies. Also, ^{123}I -MIBG parameters seem to be more sensitive to dose increment, with decrease in HMRd occurring before the decrease in LVEF. These findings are in line with previous experimental studies which showed that ^{125}I -MIBG myocardium accumulation decrease in a dose-dependent manner, even in the presence of normal or slightly reduced LVEF, suggesting that adrenergic damage precedes LVEF decreases, reinforcing the potential role of ^{123}I -MIBG scintigraphy in the prediction of cardiotoxicity risk (23,24).

Although used for decades in Europe and Japan, ^{123}I -MIBG was approved in the United States of America (USA) only in 2013 and its use is still restricted in many

places, especially due to high cost and low availability (41). Cardiac sympathetic innervation imaging could be postulated as a useful tool in assessing risk of cardiotoxicity and its early diagnosis. Meanwhile, for more definitive conclusions, prospective cohort studies would be necessary, with a greater number of patients and evaluation of outcomes, thus, allowing the standardization of ^{123}I -MIBG reference values to define cardiotoxicity and prevent irreversible damage.

Study limitations

We conducted a systematic review with broad search strategy, structured process of study selection and quality assessment of included studies. However, there are some limitations, most related to the characteristics of included studies.

^{123}I -MIBG cardiac imaging use is restricted in some centers, especially due to high cost and low availability, so this systematic review included a few number of studies, with almost half of them ($n = 5$) carried out before the 2000s. All studies were observational, with the majority being cross-sectional studies and case series, with a great heterogeneity among them. Studies had different objectives, study population (distinct types of cancer, type of chemotherapeutic drug used, presence or absence of cardiotoxicity), methods used as reference for the evaluation of LVEF (such as echocardiography, RNCA and CMR) and different ^{123}I -MIBG parameters evaluated (HMRe, HMRd and/or WR), making it impossible to conduct a meta-analysis. Also, none of the included studies evaluated outcomes or defined ^{123}I -MIBG sensitivity, specificity or accuracy. Another limiting issue was the failure of many studies to address investigator blinding (inspection bias).

As limitations to this systematic review, we can cite the language restriction, excluding studies in Japanese, a country with several trials evaluating ^{123}I -MIBG scintigraphy in the setting of HF, being the only country recommending this method in HF guidelines (42).

CONCLUSION

In chemotherapy-related cardiotoxicity all studies demonstrated low HMRd values, suggesting that cardiac adrenergic impairment seem to play a role in oncologic population, while in patients ongoing chemotherapy but without established cardiotoxicity, decrease in HMRd seemed to occur with increasing ATC doses, achieving lower values with moderate to high doses. This decrease appeared to occur even when LVEF was still normal in some studies. Unfortunately, the studies analyzed did not informed data about mortality or cardiac events.

Cardiac sympathetic innervation imaging, through ^{123}I -MIBG administration, could be considered as a useful tool in assessing risk of cardiotoxicity and its early diagnosis. Meanwhile, for more definitive conclusions, prospective cohort studies would be necessary, with larger number of patients and outcomes evaluation, analyzing prognostic value of this method and establishing standardized reference limits of ^{123}I -MIBG parameters to early assessment of cardiotoxicity in oncological population.

Disclosures

The study authors have no conflicts of interest.

References

1. Moser EC, Meunier F. Cancer survivorship: a positive side-effect of more successful cancer treatment. *European Journal of Cancer Supplements*. 2014 Jun 1;12(1):1-4.
2. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jun 16;53(24):2231-47.
3. Jiji RS, Kramer CM, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012 Apr 1;19(2):377-88.
4. Panjra GS, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006 Jun 1;13(3):415-26.
5. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003 Jun 1;97(11):2869-79.
6. Filho RK, Hajjar LA, Bacal F, Hoff MGP, Diz MDPE, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia [I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade

Brasileira de Cardiologia]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2011;96(2 Suppl 1):1–52.

7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz 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). *European Heart Journal*. 2016 Sep 21;37(36):2768-801.

8. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;35(8):893–911.

9. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *Journal of Clinical Oncology*. 1984 Feb;2(2):112-7.

10. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *European Journal of Cancer Supplements*. 2014 Jun 1;12(1):18-28.

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 Jun 8;109(22):2749-54.

12. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Sep 1;28(25):3910-6.

13. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Mar 4;63(8):809-16.

14. Anthony FY, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*. 2016 Mar 1;102(6):425-30.

15. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: A systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jul 1;63(25 Part A):2751-68.

16. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA cardiology*. 2019 Oct 1;4(10):1007-18.

17. Carrió I, Estorch M, Berná L, López-Pousa J, Tabernero J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *Journal of Nuclear Medicine*. 1995 Nov;36(11):2044-9.
18. Carrió I, Lopez-Pousa A, Estorch M, Duncker D, Berná L, Torres G. Detection of doxorubicin cardiotoxicity in patients with sarcomas by indium-111-antimyosin monoclonal antibody studies. *Journal of Nuclear Medicine*. 1993 Sep;34(9):1503-7.
19. Estorch M, Carrió I, Berná L, Martínez-Duncker C, Alonso C, Germá JR, et al. Indium-111-antimyosin scintigraphy after doxorubicin therapy in patients with advanced breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 1990 Dec;31(12):1965-9.
20. Takeishi Y, Sukekawa H, Sakurai T, Saito H, Nishimura S, Shibu T, et al. Noninvasive identification of anthracycline cardiotoxicity: Comparison of 123 I-MIBG and 123 I-BMIPP imaging. *Annals of Nuclear Medicine*. 1994 Sep 1;8(3):177-82.
21. D'Amore C, Gargiulo P, Paolillo S, Pellegrino AM, Formisano T, Mariniello A, et al. Nuclear imaging in detection and monitoring of cardiotoxicity. *World Journal of Radiology*. 2014 Jul 28;6(7):486.
22. de Geus-Oei LF, Mavinkurve-Groothuis AM, Bellersen L, Gotthardt M, Oyen WJ, Kapusta L, et al. Scintigraphic techniques for early

detection of cancer treatment–induced cardiotoxicity. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011 Apr 1;52(4):560-71.

23. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, Aretz HT, Callahan RJ, Nakaki M, et al. Metaiodobenzylguanidine: Evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Medicine*. 1993; 34(8):1283–6.

24. Wakasugi S, Wada A, Hasegawa Y, Nakano S, Shibata N. Detection of abnormal cardiac adrenergic neuron activity in adriamycin-induced cardiomyopathy with iodine-125-metaiodobenzylguanidine. *Journal of Nuclear Medicine*. 1992 Feb 1;33(2):208-14

25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.

26. Laursen AH, Ripa RS, Hasbak P, Kjær A, Elming MB, Køber L, et al. 123 I-MIBG for detection of subacute doxorubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018 Dec 1:1-9

27. Lekakis J, Prassopoulos V, Athanassiadis P, Kostamis P, Mouloupoulos S. Doxorubicin-induced cardiac neurotoxicity: study with iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1996 Jan 1;3(1):37-41.

28. Olmos RA, Willem W, Dewit LG, Hoefnagel CA, Liem H, van Tinteren H. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine in the assessment of late cardiac effects from cancer therapy. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1996 Apr 1;23(4):453-8.
29. dos Santos MJ, da Rocha ET, Verberne HJ, da Silva ET, Aragon DC, Junior JS. Assessment of late anthracycline-induced cardiotoxicity by 123 I-MIBG cardiac scintigraphy in patients treated during childhood and adolescence. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017 Feb 1;24(1):256-64.
30. Stokkel MP, Boekhout A. I-123-MIBG myocardial imaging in trastuzumab-based cardiotoxicity: the first experience. *Nuclear Medicine Communications*. 2013 Jan 1;34(1):19-24.
31. Guimarães SL, Brandão SC, Andrade LR, Maia RJ, Markman Filho B. Hiperatividade Simpática Cardíaca Após Quimioterapia: Sinal Precoce de Cardiotoxicidade? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015 Sep;105(3):228-34.
32. Olmos RV, ten Bokkel Huinink WW, Ten Hoeve RF, Van Tinteren H, Bruning PF, Van Vlies B, et al. Assessment of anthracycline-related myocardial adrenergic derangement by [123I] metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *European Journal of Cancer*. 1995 Jan 1;31(1):26-31.
33. Bulten BF, Verberne HJ, Bellersen L, Oyen WJ, Sabaté-Llobera A, Mavinkurve-Groothuis AM, et al. Relationship of promising methods in the

detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015 Nov 1;76(5):957-67.

34. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Remes J, Kuikka J, Hartikainen J. Anthracycline-induced cardiomyopathy: long-term effects on myocardial cell integrity, cardiac adrenergic innervation and fatty acid uptake. *Clinical Physiology*. 2001 Jan;21(1):123-8.

35. Valdés RO, Greve JC, Hoefnagel CA. I-123 MIBG and serial radionuclide angiocardiology in doxorubicin-related cardiotoxicity. *Clinical Nuclear Medicine*. 1992 Mar;17(3):163-7.

36. van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, van den Bos C, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Archives of Internal Medicine*. 2010 Jul 26;170(14):1247-55.

37. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treatment Reports*. 1978 Jun;62(6):857-64.

38. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012 Sep;5(5):596-603.

39. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013 May 1;26(5):493-8.
40. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 May 18;55(20):2212-21.
41. Gupta S, Amanullah A. Radionuclide imaging of cardiac sympathetic innervation in heart failure: unlocking untapped potential. *Heart Failure Reviews*. 2015 Mar 1;20(2):215-26.
42. JCS Joint Working Group. Guidelines for clinical use of cardiac nuclear medicine (JCS 2010). *Circulation Journal*. 2012;76(3):761-7.

ANNEXES

Table 1: Characteristics of included studies

Study		Population					Methods				
Author, Year of publication, Country	Study Design	N	Male (%)	Age (years)	Type of cancer	Type of CHT	Doses of CHT (mg/m ²)	Associated mediastinal RT	¹²³ I- MIBG parameters	LVEF method	Time of evaluation: ¹²³ I- MIBG and LVEF
Nousiainen, 2001, Finland	Case series	4 patients with cardiotoxicity	1 (25%)	Mean 44±20 (range 17-65)	Lymphoma: 3 (75%) Leukaemia: 1 (25%)	ATC: DXR or IDA	Cumulative doses to cardiotoxicity: n=1: DXR 500 n=1: DXR 480 n=1: DXR 460 n=1: IDA 66	None	HMRd Visual assessment	Gated blood pool scan after red blood cell labelling with Tc 99m	¹²³ I-MIBG and RNCA performed once in the study Interval between diagnosis of cardiotoxicity and studies: 2-116 months
Valdes Olmos, 1992, The Netherlands	Case series	7 patients with cardiotoxicity	1 (14.3%)	Mean 44±8 (range 36-57)	Breast: 3 (42.8%) HD: 1 (14.3%) NHL: 1 (14.3%) Leiomyosarcoma: 1 (14.3%) Liposarcoma: 1(14.3%)	ATC: DXR	Cumulative doses to cardiotoxicity: n=4: 600 n=1: 400 n=2: 300	5 patients	WR Initial ¹²³ I-MIBG heart uptake	RNCA with Tc 99m labelled human serum albumin	¹²³ I-MIBG and RNCA performed once (both in the same week) Interval between diagnosis of cardiotoxicity and studies: 3 weeks to 3 years
Stokkel, 2013, The Netherlands	Case series	9 patients with cardiotoxicity	0	Mean 52±11 (range 36-69)	Breast: 9 (100%)	Trastuzumab 8 patients used ATC before trastuzumab	Not reported	5 patients	HMRd WR	RNCA with Tc 99m labelled human serum albumin	¹²³ I-MIBG performed 4 weeks after a decrease in LVEF (RNCA). LVEF was repeated >1 month later to assess LVEF recovery

Olmos, 1995, The Netherlands	Case series	21 patients, divided in: - Group A (n=13), no cardiotoxicity - Group B (n = 8), cardiotoxicity	2 (9.5%)	Median 42 (range 31-56)	Breast: 16 (76.2%) Lymphoma: 2 (9.5%) Soft tissue tumours: 3 (14.3%)	ATC: DXR or EPI		Not informed	HMRd WR	RNCA with Tc 99m labelled human serum albumin	¹²³ I-MIBG and RNCA in the same week, ≥ 3 weeks after last CHT. Group A: pre-CHT, low and moderate doses. Group B: after CHT discontinuation (n = 5, 4-12 weeks, n = 3, 1-3 years)
Carrió 1995, Spain	Before-after study	36 patients, no cardiotoxicity	21 (58.3%)	Mean 38 (range 16-75)	Soft-tissue sarcoma: 24 (66.7%) Osteosarcoma: 12 (33.3%)	ATC: DXR	Moderate dose: (240-300mg/m ²); High dose (420-600mg/m ²)	None	HMR e HMR d	Gated blood pool scan after red blood cell labelling with Tc 99m	¹²³ I-MIBG and RNCA in the same week in 3 times: - Pre-CHT - Moderate dose - High dose
Laursen, 2018, Denmark	Before-after study	37 patients, no cardiotoxicity, (30 completed protocol)	22 (59%)	Median 62 (range 19-86)	Lymphoma: 37 (100%)	ATC: DXR	Low dose: (195mg/m ² (IQT 147-204 mg/m ²)) Moderate dose: (286 mg/m ² (IQR 154-300 mg/m ²))	5 patients	HMR e HMRd WOR	CMR	¹²³ I-MIBG: Baseline and after low DXR dose (median 71 days) CMR: Baseline and after 1 year (median 362 days) and moderate dose
Lekakis, 1995, Greece	Cross seccional study	37 patients, no cardiotoxicity, divided: - Group A (n=14) in treatment - Group B (n=23) no treatment	10 (27%)	Mean 53±14 (range 20-78)	Breast: 10 (27%) LNH: 2 (5.4%) Sarcoma: 3 (8.1%) MM: 1 (2.7%) Solid tumours: 21 (56.8%)	ATC: DXR	Group A: Cumulative mean dose 353 ± 162 mg/m ² Group B: 10 patients started treatment with DXR (mean dose 236 ± 47 mg/m ²).	None	HMRd	Gated blood pool scan after red blood cell labelling with Tc 99m	¹²³ I-MIBG and RNCA in the same week Group A: 1 measure, according to cumulative dose Group B: 1 measure (10 patients started DXR - ¹²³ I-MIBG and LVEF before and after CHT

Bulten, 2015, The Netherlands	Cross-sectional	59 patients, no cardiotoxicity, 1 year after treatment	0	Median 52 (range 36-69)	Breast 59 (100%)	ATC	Mean cumulative dose 300mg/m ² , (except one, 250 mg/m ²)	22 (37%)	HMRe HMRd WR	Echocardiogram	¹²³ I-MIBG and Echocardiogram performed once after 1 year of treatment.
Dos Santos, 2015, Brazil	Cross-sectional	Group 1: (n=89) survivors from childhood cancer, ≥2 years from ATC, no cardiotoxicity Group 2: (n=40), normal controls	Group 1: 49 (55.1%) Group 2: 26 (65%)	Group 1: Mean 16±7 (range 5-39) Group 2: Mean 23±7 (range 3-36)	Bone 26 (29.2%) Solid tumours 18 (20.2%) Hematologic 45 (50.6%)	ATC: DXR or DNR	Group 1: Mean cumulative dose 257.6 ±117.1 g/m ² (60-630g/m ²)	None	HMRe HMRd WR	Gated blood pool scan after red blood cell labelling with Tc 99m	¹²³ I-MIBG and RNCA performed once, within 1 week of interval Median follow up 4,3 years (2-21.3 years)
Takeishi, 1994, Japan	Cross-sectional	Group 1: (n=13) patients treated with ATC Group 2: (n=10), normal controls	Group 1: 8 (61.5%) Group 2: 6 (60%)	Group 1: Mean 53 (range 23-71) Group 2: Mean 45 (range 28-66)	AML: 5 (38,4%) ALL: 1 (7,7%) Malignant Lymphoma: 6 (46.2%) Multiple myeloma: 1 (7.7%)	ATC: DXR (n=8), DNR (n=2), ACR (n=1), DNR + ACR (n=2)	Group 1: Mean cumulative dose DXR 261 (96-500mg/m ²) DNR 430 (360-500 mg/m ²) ACR 1260 mg/m ² DNR+ACR 430+380 mg/m ²	Not informed	HMRe HMRd WR	Echocardiogram	¹²³ I-MIBG and Echocardiogram in the same day and 4-12 weeks after CHT (mean 5.6 weeks)

Olmos, 1996, The Netherlands	Cross sectional	18 patients - Group 1: (n=11) 5 RT + CHT 6 RT alone - Group 2: (n=7), non treated	1 (5.5%)	Median 47 (range 30-74)	HD: 4 (22%) Breast: 14 (78%)	ATC: DXR or EPI	Group 1: Mean cumulative dose DXR 300mg/m ² And EPI 420mg/m ²	Group 1: 11 (61%)	HMRd WR	RNCA with Tc 99m labelled human serum albumin	¹²³ I-MIBG and RNCA in the same week, once for both groups. For group 1 , 11- 228 months after RT or RT+CHT (median 60 months)
Guimaraes, 2014, Brazil	Case series	20 patients Group 1 (n=10): after ATC, during trastuzumab (>2 cycles) Group 2 (n=10): after ATC	0	Mean 57±14 (range 32-80)	Breast 20 (100%)	Group 1: ATC + Trastuzumab Group 2: ATC only	Doses of ATC not informed In group 1, trastuzumab use ranged from 2-17 cycles	Not informed	HMRe HMRd WR	Echocardiogram	Group 1: ¹²³ I- MIBG and echocardiogram after treatment with ATC and during trastuzumab Group 2: ¹²³ I- MIBG and Echocardiogram after ATC

* HD: Hodgkin Disease; NHL: Non-Hodgkin Lymphoma; AML: acute myelocytic leukemia; ALL: acute lymphocytic leukemia; CHT: chemotherapy; RT: radiotherapy; ATC: anthracyclines; DXR: doxorubicin; DNR: daunorubicin, ACR: aclarubicin; EPI: epirubicin, IDA: Idarubicin; LVEF: left ventricular ejection fraction; HMRe: early heart/mediastinum ratio (15 min); HMRd: delayed heart/mediastinum ratio (4 h); WR: washout ratio; CMR: cardiac magnetic resonance; RNCA: radionuclide angiography, which include gated blood pool scan after red blood cell labelling with Tc 99m and RNCA with Tc 99m labelled human serum albumin; NA: non applicable.

Table 2. Studies with established cardiotoxicity

Study, year	n	Drug	Dose (mg/m ²)	LVEF (%)	HMRd	WR(%)
Nousiainen, 2001	4	ATC (DXR or IDA)	DXR: 480 ± 20 (Range: 460-500) IDA: 66	37.8 ± 14.3	1.28 ± 0.1	NA
Olmos, 1992	7	ATC (DXR)	485.7 ± 146.4 (Range: 300-600)	34.1 ± 12.8	NA	39.1 ± 16.3
Olmos, 1995	8 (Group B)	ATC (DXR or EPI)	DXR (Range: 400-600)	31.1 ± 10.3	1.38 ± 0.1	45.3 ± 9.5
Carrió, 1995	9 (patients who developed cardiotoxicity)	ATC (DXR)	(Range: 420-600)	49 ± 8	1.67 ± 0.14	NA
Laursen, 2018	6 (patients who developed cardiotoxicity)	ATC (DXR)	271	Median: 50	Not specified	Not specified
Olmos, 1996	4 (patients with CHT plus RT presenting with LVEF <50%)	ATC (DXR or EPI)	DXR 255 ± 63.6 EPI 380 ± 34.6	45.5 ± 1	1.60 ± 0.1	25 ± 7.3
Stokkel, 2013	9	Trastuzumab	NA	44.7 ± 4.9	1.86 ± 0.6	38.8 ± 22.0

Data are expressed as mean ± standard deviation, unless otherwise stated

HMR: heart mediastinum ratio; WR: washout ratio; LVEF: left ventricular ejection fraction; ATC: anthracyclines, DXR: doxorubicin, IDA: Idarubicin; EPI: Epirubicin; CHT: chemotherapy; RT: radiotherapy.

Table 3. Studies evaluating ^{123}I -MIBG parameters once during/after chemotherapy in different scenarios.

Study, Year	Comparison groups, n	Drug	Mean dose (mg/m ²)	LVEF (%)	HMRd	WR(%)
Lekakis, 1995	Group A: n=14 Patients receiving treatment	ATC (DXR)	353 ± 162	56 ± 11	1.73 ± 0.25	NA
	Group B: n=23 Cancer patients not treated	-	-	60 ± 6	2.13 ± 0.2	NA
				NS	P < 0.001	-
Dos Santos, 2015	Group 1: n=89 Childhood cancer survivors ≥ 2 years after treatment	ATC (DXR/DNR)	257.6 ± 117.1	60.4 ± 6.5	2.24 ± 0.3	1032 ± 13.05
	Group 2: n=40 Normal controls	-	-	64.1 ± 6	2.26 ± 2.34	9.64 ± 11.97
				P=0.03	P=0.5	P=0.78
Takeishi, 1994	Group 1: n=13 Patients previously treated	ATC (DXR/DNR/ACR)	DXR 261 DNR 430 ACR 1260 DNR+ACR 430+380	67 ¹	1.6 ± 0.3	27 ± 10
	Group 2: n=10 Normal controls	-	-	67 ¹	2.0 ± 0.3	22 ± 4
				NS	P<0.01	P<0.05
Olmos, 1996	Group 1: n=11 Patients previously treated					
	A: RT + CHT (n=5) B: RT only (n=6)	ATC (DXR/ EPI)	DXR<300 EPI <420	47.2 ± 3.9	1.54 ± 0.2	28.4 ± 9.9
	Group 2: n=7 Cancer patients not treated	-	-	60.1 ± 6.3	1.91 ± 0.1	14.57 ± 6.2
				P=0.0012	P=0.0001	P=0.0067
Bulten, 2015	n=59 patients ≥ 1 year after completion treatment	ATC (DXR) + Docetaxel + Cyclophosphamide	Median: 300	62.6 ± 7	2.72 ± 0.51	21.9 ± 13.1
Guimarães, 2014	Group 1: n=10 Patients treated with ATC and trastuzumab	ATC + TZB	ATC: NR Mean 9.7 cycles of trastuzumab	67.8 ± 4 ²	1.94 ± 0.28 ³	32.68 ± 9.3
	Group 2: n=10 Patients treated with ATC only	ATC	NR		2.20 ± 0.23 ³	24.56 ± 7.72
					P=0.03	P=0.06

Data expressed as mean ± standard deviation, unless otherwise stated

CHT: Chemotherapy, RT: radiotherapy; ATC: anthracycline, DXR: doxorubicin, DNR: daunorubicin; ACR: aclarubicin; LVEF: left ventricular ejection fraction; HMR: early heart mediastinum ratio; HMRd: delayed heart mediastinum ratio; WR: washout ratio; NR: Not reported

¹ The study from Takeishi did not report LVEF values, which were calculated using systolic and diastolic diameters described, by Teichholz method using *Calculate by QxMD app*

² LVEF was not reported separately in groups 1 and 2.

³ It was used HMR in early images rather than HMR in delayed images

Table 4: Studies analyzing cumulative dose-related changes in ¹²³I-MIBG

Study, Year	n	Drug	Doses	Doses (mg/m ²)	LVEF (%)	HMRd	WR (%)
Olmos, 1995	13	ATC (DXR/ EPI)	No dose	-	60.1 ± 6.3	1.91 ± 0.08	14.8 ± 6.5
			Low dose	150-200 ¹	57.4 ± 4.9	1.77 ± 0.11	16.5 ± 10.9
			Moderate dose	300-350 ¹	58.1 ± 6.7	1.72 ± 0.18	22.5 ± 15.5
			High dose	-	-	-	-
					NS	P=0.0056	NS
Carrió, 1995	36	ATC (DXR)	No dose	-	61 ± 8	1.85 ± 0.29	-
			Low dose	-	-	-	-
			Moderate dose	240-300	59 ± 5	1.80 ± 0.20	-
			High dose	420-600	52 ± 8	1.76 ± 0.20	-
					P<0.05 ²	P<0.05 ²	-
Laursen, 2018*	37 (30 completed)	ATC (DXR)	No dose	-	64	2.9 (2.5-3.2)	18.6 (8.9-24.4)
			Low dose	195	-	3.0 (2.5-3.3)	23.4 (13.4-31.7)
			Moderate dose	286 (154-300)	58	-	-
			High dose	-	-	-	-
					P=0.03	P=0.68	P=0.09
Lekakis, 1995	10 (patients from control group receive DXR)	ATC (DXR)	No dose	-	60 ± 7	2.24 ± 0.2	-
			Low dose	-	-	-	-
			Moderate dose	236 ± 47	55 ± 8	1.97 ± 0.3	-
			High dose	-	-	-	-
					NS	P<0.05	-

Data expressed as mean ± standard deviation

ATC: anthracyclines; DXR: doxorubicin; EPI: epirubicin; NS: non significant

*Data are expressed as median (interquartile range)

¹ The values expressed are for doxorubicin. For epirubicin, the doses considered was: 240-300mg/m² for low doses and 450-500 mg/m² for moderate doses.

² p value presented statistical difference for high doses in relation to no dose levels.

Figure legends

Figure 1. Flowchart of study inclusion.

Figure 2. Forest plot for mean HMRd values according to different study groups: non treated, low dose, moderate doses, high ATC doses and established cardiotoxicity.

Figure 3. Mean HMRd and LVEF values according to different settings and chemotherapy doses. Blue line represents HMR and red line represents LVEF. HMRd ranged from 2.39 (low dose treatment) to 1.48 (cardiotoxicity patients) and LVEF from 62.2% (no treatment) to 39.5% (cardiotoxicity patients).

Figure 1

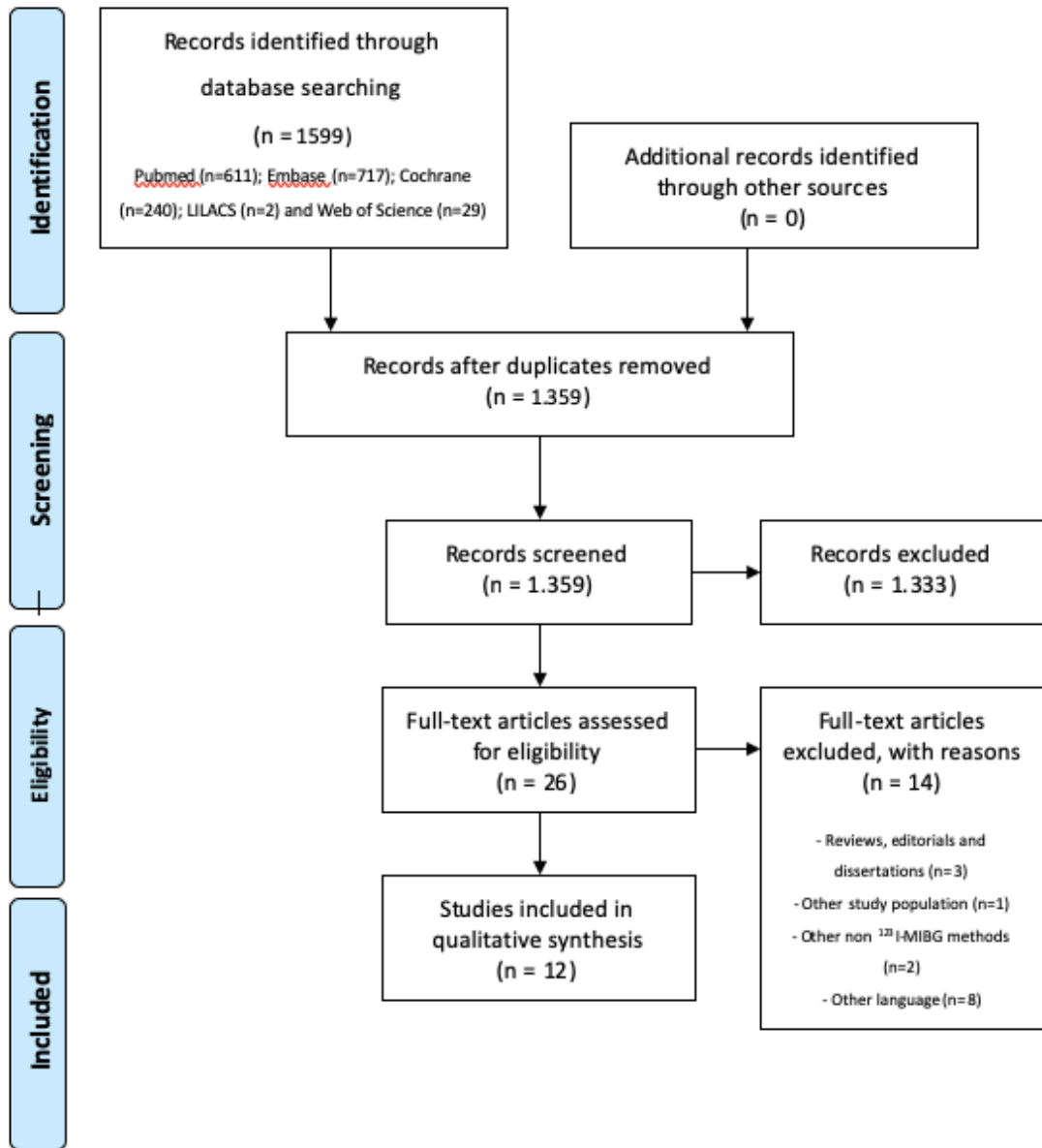


Figure 2

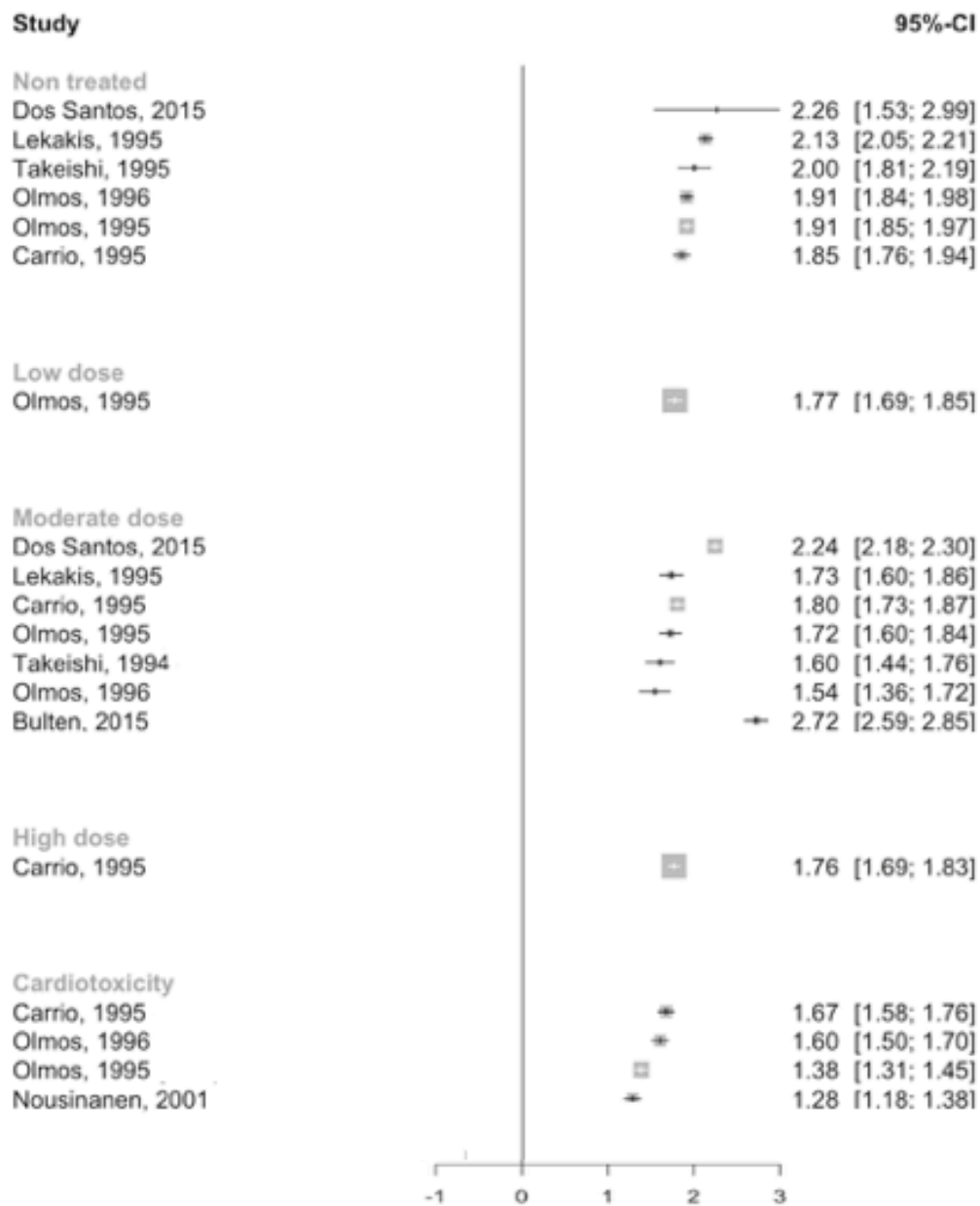
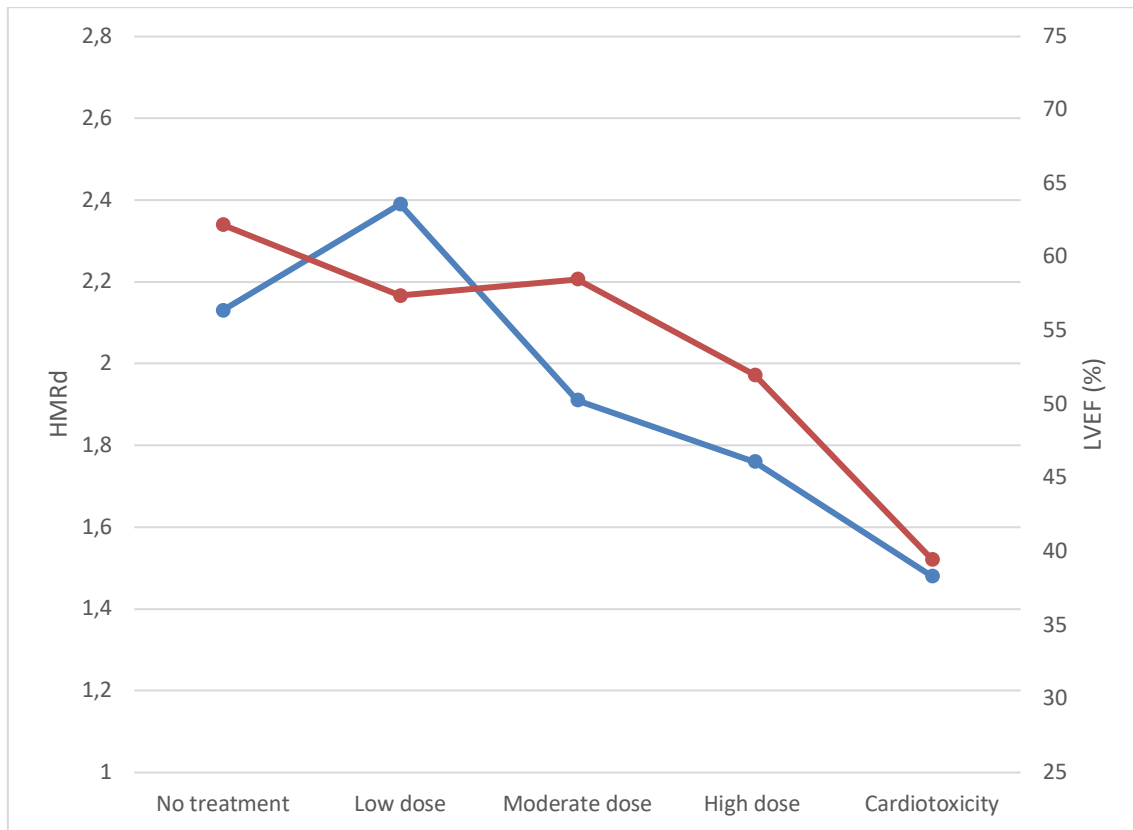


Figure 3



CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática avaliou o potencial benefício da cintilografia com ^{123}I -MIBG na detecção precoce de cardiotoxicidade. Observou-se que em pacientes com cardiotoxicidade estabelecida, os parâmetros de ^{123}I -MIBG encontraram-se alterados, com RCM $< 1,7$ na maioria dos estudos com antraciclina, apesar de não ter sido estabelecido até o momento valores de referência deste parâmetro na população oncológica. Nos estudos que analisaram pacientes sem cardiotoxicidade, tratados ou em tratamento com quimioterápicos, em comparação com indivíduos não tratados, observou-se que os parâmetros ^{123}I -MIBG parecem ser significativamente diferentes nos dois grupos, mesmo quando a FEVE é semelhante. Por fim, demonstrou-se que o aumento progressivo das doses de antraciclina, especialmente com doses moderadas a elevadas, parece estar associado a alteração da função adrenérgica, com queda da RCM, mesmo quando a fração de ejeção permanece inalterada. Sendo assim, as alterações dos parâmetros de ^{123}I -MIBG, especialmente a queda da RCM, parecem ocorrer paralelamente à deterioração da FEVE, porém mais precocemente. Esses resultados são consistentes com alguns estudos experimentais que mostraram relação dose-dependente da queda de captação do ^{123}I -MIBG, mesmo na presença de FEVE normal ou ligeiramente reduzida, sugerindo que o dano adrenérgico ocorra antes do dano funcional.

Desta forma, o presente estudo hipotetiza que a avaliação da inervação simpática cardíaca através de cintilografia com ^{123}I -MIBG pode ser considerada uma ferramenta útil na predição e detecção precoce de cardiotoxicidade. Entretanto, devido à impossibilidade de condução de metanálise pela heterogeneidade dos estudos, não foi possível avaliar a capacidade de predição de cardiotoxicidade. Sendo assim, são

necessários estudos prospectivos, com maior número de participantes, com avaliação de desfechos e acurácia do método, para validação deste no cenário da cardio-oncologia.

APPENDICES

Appendix 1. Search strategy (articles included until 23/July/2019)

1. PubMed: 611

#1: "Antineoplastic Agents"[mesh] OR "Antineoplastic Agents" OR "Agents, Antineoplastic" OR "Antineoplastic Drugs" OR "Drugs, Antineoplastic" OR "Antineoplastics" OR "Chemotherapeutic Anticancer Drug" OR "Drug, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Antitumor Drugs" OR "Drugs, Antitumor" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Agents, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapy Agents, Cancer" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapy Drugs, Cancer" OR "Drugs, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR "Agents, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Anticancer Agents" OR "Agents, Anticancer" OR "Antitumor Agents" OR "Agents, Antitumor" OR "Anthracyclines"[Mesh] OR "Anthracyclines" OR "Doxorubicin"[Mesh] OR "Doxorubicin" OR "Farmiblastina" OR "Ribodoxo" OR "Rubex" OR "Adriamycin" OR "Adriblastin" OR "Adriblastine" OR "Adriblastina" OR "Adriablastine" OR "Adriablastin" OR "Adrimedac" OR "DOXO-cell" OR "DOXO cell" OR "Urokit Doxo-cell" OR "Urokit Doxo cell" OR "Doxolem" OR "Doxorubicin Hexal" OR "Doxorubicin Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Doxorubicin" OR "Doxorubicin NC" OR "Doxorubicina Ferrer Farm" OR "Doxorubicina Funk" OR "Doxorubicina Tedec" OR "Doxorubicine Baxter" OR "Doxotec" OR "Myocet" OR "Onkodox" OR "Trastuzumab"[Mesh] OR "Trastuzumab" OR "Herceptin"

#2: "3-Iodobenzylguanidine"[Mesh] OR "3-Iodobenzylguanidine" OR "3 Iodobenzylguanidine" OR "MIBG" OR "meta-Iodobenzylguanidine" OR "meta Iodobenzylguanidine" OR "Iobenguane" OR "m-Iodobenzylguanidine" OR "m Iodobenzylguanidine" OR "Iobenguane (131I)" OR "3-Iodobenzylguanidine, 125I Labeled" OR "125I Labeled 3-Iodobenzylguanidine" OR "3 Iodobenzylguanidine, 125I Labeled" OR "(3-Iodo-(131I)benzyl)guanidine" OR "3-Iodobenzylguanidine, 123I Labeled" OR "123I Labeled 3-Iodobenzylguanidine" OR "3 Iodobenzylguanidine, 123I Labeled"

#3: "Cardiotoxicity"[mesh] OR "Cardiotoxicity" OR "Cardiotoxicities" OR "Cardiac Toxicity" OR "Cardiac Toxicities" OR "Toxicities, Cardiac" OR "Toxicity, Cardiac" OR "Heart Failure"[mesh] OR "Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure"

OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR "Cardiomyopathies"[mesh] OR "Cardiomyopathies" OR "Cardiomyopathy" OR "Myocardial Diseases" OR "Disease, Myocardial" OR "Diseases, Myocardial" OR "Myocardial Disease" OR "Myocardopathies" OR "Myocardopathy" OR "Cardiomyopathies, Secondary" OR "Cardiomyopathy, Secondary" OR "Secondary Cardiomyopathies" OR "Secondary Cardiomyopathy" OR "Secondary Myocardial Diseases" OR "Disease, Secondary Myocardial" OR "Diseases, Secondary Myocardial" OR "Myocardial Disease, Secondary" OR "Secondary Myocardial Disease" OR "Myocardial Diseases, Secondary" OR "Cardiomyopathies, Primary" OR "Cardiomyopathy, Primary" OR "Primary Cardiomyopathies" OR "Primary Cardiomyopathy" OR "Primary Myocardial Diseases" OR "Myocardial Diseases, Primary" OR "Disease, Primary Myocardial" OR "Diseases, Primary Myocardial" OR "Myocardial Disease, Primary" OR "Primary Myocardial Disease" OR "Cardio-oncology"

#4: #1 AND #2 AND #3

2. Embase: 717

#1: 'antineoplastic agent'/exp OR 'anti cancer drug' OR 'anti neoplastic agent' OR 'anticancer agent' OR 'anticancer drug' OR 'anticancerogen' OR 'anticarcinogen' OR 'anticarcinogenic agents' OR 'antineoplastic agent' OR 'antineoplastic agents' OR 'antineoplastic agents, combined' OR 'antineoplastic agents, phytogetic' OR 'antineoplastic combined chemotherapy protocols' OR 'antineoplastic drug' OR 'antineoplastic peptide' OR 'antineoplastics' OR 'antineoplastics, enzymes' OR 'antineoplastics, miscellaneous' OR 'antineoplastics, radiopharmaceuticals' OR 'antineoplastics, signal transduction inhibitors' OR 'antitumor agent' OR 'antitumor drug' OR 'antitumour agent' OR 'antitumour drug' OR 'cancer chemotherapeutic agent' OR 'cancer inhibitor' OR 'carcinostatic drug' OR 'drug, antineoplastic' OR 'tumor inhibitor' OR 'tumour inhibitor' OR 'cancer chemotherapy'/exp OR 'anticancer chemotherapy' OR 'antineoplastic chemotherapy' OR 'cancer chemotherapy' OR 'carcinochemotherapy' OR 'chemotherapy, cancer' OR 'tumor chemotherapy' OR 'tumour chemotherapy' OR 'anthracycline'/exp OR 'anthracyclin' OR 'anthracycline' OR 'anthracyclines' OR 'doxorubicin'/exp OR '14 hydroxydaunomycin' OR '14 hydroxydaunorubicin' OR 'a.d.mycin' OR 'adriablastin' OR 'adriablastina' OR 'adriablastina r.d.' OR 'adriablastine'

OR 'adriacin' OR 'adriamicina' OR 'adriamicine' OR 'adriamycin' OR 'adriamycin hydrochloride' OR 'adriamycin p.f.s.' OR 'adriamycin pfs' OR 'adriamycin r.d.f.' OR 'adriamycin rd' OR 'adriamycin rdf' OR 'adriamicina' OR 'adriblastin' OR 'adriblastina' OR 'adriblastina cs' OR 'adriblastina pfs' OR 'adriblastine' OR 'adrim' OR 'adrimedac' OR 'adrubicin' OR 'amminac' OR 'caelix' OR 'caelyx' OR 'caelyx/doxil' OR 'carcinocin' OR 'dexorubicin' OR 'dox sl' OR 'doxil' OR 'doxil (liposomal)' OR 'doxolem' OR 'doxor lyo' OR 'doxorubicin' OR 'doxorubicin hydrochloride' OR 'doxorubicin meiji' OR 'doxorubicin, liposomal' OR 'doxorubicine' OR 'doxorubin' OR 'evacet' OR 'farmiblastina' OR 'fi 106' OR 'fi106' OR 'ifadox' OR 'lipodox' OR 'liposomal doxorubicin' OR 'mcc 465' OR 'mcc465' OR 'myocet' OR 'nsc 123127' OR 'nsc123127' OR 'pegylated liposomal doxorubicin' OR 'polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin' OR 'rastocin' OR 'resmycin' OR 'rp 25253' OR 'rp25253' OR 'rubex' OR 'rubidox' OR 'sarcodoxome' OR 'tlc d 99' OR 'trastuzumab/exp' OR 'abp 980' OR 'abp980' OR 'aryotrust' OR 'bcd 022' OR 'bcd022' OR 'bx 2318' OR 'bx2318' OR 'ct p06' OR 'ct p6' OR 'ctp06' OR 'ctp6' OR 'da 3111' OR 'da3111' OR 'dmb 3111' OR 'dmb3111' OR 'eg 12014' OR 'eg12014' OR 'gb 221' OR 'gb221' OR 'hd 201' OR 'hd201' OR 'herceptin' OR 'hermyl 1401o' OR 'hermyl1401o' OR 'herticad' OR 'hertraz' OR 'hervelous' OR 'herzuma' OR 'hlx 02' OR 'hlx02' OR 'kanjinti' OR 'myl 1401o' OR 'myl1401o' OR 'ogivri' OR 'ons 1050' OR 'ons1050' OR 'ontruzant' OR 'pf 05280014' OR 'pf 5280014' OR 'pf05280014' OR 'pf5280014' OR 'r 597' OR 'r597' OR 'rg 597' OR 'rg597' OR 'sb 3' OR 'sb3' OR 'trasturel' OR 'trastuzumab' OR 'trastuzumab beta' OR 'trastuzumab dkst' OR 'trastuzumab dttb' OR 'trastuzumab pkrb' OR 'trastuzumab-dkst' OR 'trastuzumab-dttb' OR 'trastuzumab-pkrb' OR 'trazimera' OR 'tx 05' OR 'tx05' OR 'ub 921' OR 'ub921' OR 'vivitra' OR 'zedora' OR 'zrc 3256' OR 'zrc3256'

#2: '(3 iodobenzyl)guanidine i 131'/exp OR '(3 iodobenzyl)guanidine i 131' OR '131i mibg' OR '3 iodobenzylguanidine i 131' OR 'mibg i 131' OR '[131i] iobenguane' OR 'azedra' OR 'iobenguane i 131' OR 'iobenguane sulfate i 131' OR 'meta iodobenzylguanidine i 131' OR 'metaiodobenzylguanidine i 131' OR 'iodine 123'/exp OR '123 i' OR '123 iodine' OR '123i' OR 'i 123' OR 'i123' OR 'iodine 123' OR 'iodine i 123' OR 'radioiodine 123'

#3: 'cardiotoxicity'/exp OR 'cardiac toxicity' OR 'cardio toxicity' OR 'cardiotoxic effect' OR 'cardiotoxicity' OR 'cardiotoxicology' OR 'heart toxicity' OR 'toxicity, heart' OR 'heart failure'/exp OR 'backward failure, heart' OR 'cardiac backward failure' OR 'cardiac decompensation' OR 'cardiac failure' OR 'cardiac incompetence' OR 'cardiac insufficiency' OR 'cardiac stand still' OR 'cardial decompensation' OR 'cardial

insufficiency' OR 'chronic heart failure' OR 'chronic heart insufficiency' OR 'decompensatio cordis' OR 'decompensation, heart' OR 'heart backward failure' OR 'heart decompensation' OR 'heart failure' OR 'heart incompetence' OR 'heart insufficiency' OR 'insufficiencia cordis' OR 'myocardial failure' OR 'myocardial insufficiency' OR 'myocardial disease'/exp OR 'heart muscle disease' OR 'myocardial disease' OR 'myocardial diseases'

#4: #1 AND #2 AND #3

3. Cochrane CENTRAL: 240 articles

#1: MeSH descriptor: [3-Iodobenzylguanidine] explode all trees OR

#2: 123 Iodobenzylguanidine OR

#3: MIBG,

#4: #1 OR #2 OR #3, automatic filter for Trials

4. LILACS: 2 articles

#1: quimioterapia OR antraciclina OR doxorubicina OR trastuzumab

#2: MIBG

#3: CARDIOTOXICIDADE

#4: #1 AND #2 AND #3

5. Web of Science: 29

#1: "Antineoplastic Agents" OR "Agents, Antineoplastic" OR "Antineoplastic Drugs" OR "Drugs, Antineoplastic" OR "Antineoplastics" OR "Chemotherapeutic Anticancer Drug" OR "Drug, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Antitumor Drugs" OR "Drugs, Antitumor" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Agents, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapy Agents, Cancer" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapy Drugs, Cancer" OR "Drugs, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR "Agents, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Anticancer Agents" OR "Agents, Anticancer" OR "Antitumor Agents" OR "Agents, Antitumor" OR "Anthracyclines" OR "Doxorubicin" OR "Farmiblastina" OR "Ribodoxo" OR "Rubex" OR "Adriamycin" OR "Adriblastin" OR "Adriblastine" OR "Adriblastina" OR "Adriablastine" OR "Adriablastin" OR "Adrimedac" OR "DOXO-cell" OR "DOXO cell" OR "Urokit Doxo-cell" OR "Urokit Doxo cell" OR "Doxolem" OR "Doxorubicin Hexal" OR "Doxorubicin Hydrochloride" OR "Hydrochloride,

Doxorubicin” OR “Doxorubicin NC” OR “Doxorubicina Ferrer Farm” OR “Doxorubicina Funk” OR “Doxorubicina Tedec” OR “Doxorubicine Baxter” OR “Doxotec” OR “Myocet” OR “Onkodox” OR "Trastuzumab" OR “Herceptin”

#2: "3-Iodobenzylguanidine" OR “3 Iodobenzylguanidine” OR “MIBG” OR “meta-Iodobenzylguanidine” OR “meta Iodobenzylguanidine” OR “Iobenguane” OR “m-Iodobenzylguanidine” OR “m Iodobenzylguanidine” OR “Iobenguane (131I)” OR “3-Iodobenzylguanidine, 125I Labeled” OR “125I Labeled 3-Iodobenzylguanidine” OR “3 Iodobenzylguanidine, 125I Labeled” OR “(3-Iodo-(131I)benzyl)guanidine” OR “3-Iodobenzylguanidine, 123I Labeled” OR “123I Labeled 3-Iodobenzylguanidine” OR “3 Iodobenzylguanidine, 123I Labeled”

#3: "Cardiotoxicity" OR “Cardiotoxicities” OR “Cardiac Toxicity” OR “Cardiac Toxicities” OR “Toxicities, Cardiac” OR “Toxicity, Cardiac” OR "Heart Failure" OR “Cardiac Failure” OR “Heart Decompensation” OR “Decompensation, Heart” OR “Heart Failure, Right-Sided” OR “Heart Failure, Right Sided” OR “Right-Sided Heart Failure” OR “Right Sided Heart Failure” OR “Myocardial Failure” OR “Congestive Heart Failure” OR “Heart Failure, Congestive” OR “Heart Failure, Left-Sided” OR “Heart Failure, Left Sided” OR “Left-Sided Heart Failure” OR “Left Sided Heart Failure” OR "Cardiomyopathies" OR “Cardiomyopathy” OR “Myocardial Diseases” OR “Disease, Myocardial” OR “Diseases, Myocardial” OR “Myocardial Disease” OR “Myocardopathies” OR “Myocardopathy” OR “Cardiomyopathies, Secondary” OR “Cardiomyopathy, Secondary” OR “Secondary Cardiomyopathies” OR “Secondary Cardiomyopathy” OR “Secondary Myocardial Diseases” OR “Disease, Secondary Myocardial” OR “Diseases, Secondary Myocardial” OR “Myocardial Disease, Secondary” OR “Secondary Myocardial Disease” OR “Myocardial Diseases, Secondary” OR “Cardiomyopathies, Primary” OR “Cardiomyopathy, Primary” OR “Primary Cardiomyopathies” OR “Primary Cardiomyopathy” OR “Primary Myocardial Diseases” OR “Myocardial Diseases, Primary” OR “Disease, Primary Myocardial” OR “Diseases, Primary Myocardial” OR “Myocardial Disease, Primary” OR “Primary Myocardial Disease” OR “Cardio-oncology”

#4: #1 AND #2 AND #3

Appendix 2: Full-text articles assessed for eligibility

	Studies	Author, year	Inclus ion	Reason for exclusion
1	Relationship of Promising Methods in the Detection of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer	Bulten, 2015	Yes	-
2	Indium-111-Antimyosin and Iodine-123-Mibg Studies in Early Assessment of Doxorubicin Cardiotoxicity	Carrio, 1995	Yes	-
3	Assessment of Late Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by 123i-Mibg Cardiac Scintigraphy in Patients Treated During Childhood and Adolescence	dos Santos, 2017	Yes	-
4	Cardiac Sympathetic Hyperactivity after Chemotherapy: Early Sign of Cardiotoxicity?	Guimaraes, 2015	Yes	-
5	Radiation Dose and Long Term Risk of Cardiac Pathology Following Radiotherapy and Anthracyclin for a Childhood Cancer	Guldner, 2006	No	Non- ¹²³ I-MIBG method
6	Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: The Search Continues	Kim, 2017	No	Editorial
7	123i-Mibg for Detection of Subacute Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Patients with Malignant Lymphoma	Laursen, 2018	Yes	-
8	Magnetic Resonance Imaging for Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity in Malignant Lymphoma	Laursen, 2017	No	Non- ¹²³ I-MIBG method
9	123i-Mibg Imaging for Detection of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy	Laursen, 2018	No	Review
10	Doxorubicin-Induced Cardiac Neurotoxicity: Study with Iodine 123-Labeled Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy	Lekakis, 1996	Yes	-
11	Doxorubicin-Induced Myocardial Damage in Elderly Patients with Hematologic Malignancies	Niitsu, 1997	No	Language
12	Assessment of Cardiac Toxicity by 123i-Mibg Myocardial Spect in Elderly Non-Hodgkin Lymphoma Patients Treated with Cop-Blam and G-Csf	Niitsu, 1995	No	Language
13	Clinical Usefulness of 123i-Mibg Myocardial Spect in Patients with Adriamycin-Induced Cardiomyopathy	Niitsu, 1994	No	Language
14	Usefulness of 123i Mibg Myocardial Spect in Patients with Hematologic Malignancies with Chemotherapeutic Agent-	Niitsu, 1995	No	Language

Induced Cardiomyopathy

15	Pirarubicin-Induced Myocardial Damage in Elderly Patients with Non- Hodgkin's Lymphoma	Niitsu, 1998	No	Language
16	Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Long-Term Effects on Myocardial Cell Integrity, Cardiac Adrenergic Innervation and Fatty Acid Uptake	Nousiainen, 2001	Yes	-
17	Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine in the Assessment of Late Cardiac Effects from Cancer Therapy	Olmos, 1996	Yes	-
18	I-123 Metaiodobenzylguanidine and Serial Radionuclide Angiocardigraphy in Doxorubicin-Related Cardiotoxicity	Olmos, 1992	Yes	-
19	Assessment of Anthracycline-Related Myocardial Adrenergic Derangement by I-123 Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy	Olmos, 1995	Yes	-
20	123i-Mibg Scintigraphy in Cardiotoxicity Related to Antineoplastic Agents	Ono, 1994	No	Language
21	Assessment of Late Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by 123i-Mibg Cardiac Scintigraphy in Patients Treated During Childhood and Adolescence (doctoral dissertation)	Santos, 2015	No	Doctoral Dissertation (related to the study 3)
22	Prediction of Mode of Death in Patients with Chronic Heart Failure by Cardiac Spect Imaging with I-123 Metaiodobenzylguanidine	Sato, 2015	No	Other population
23	Cardiac Sympathetic Nerve Activity of I-123 Mibg Imaging Is Unrelated to Left Ventricular Dysfunction During Trastuzumab Therapy	Shioyama, 2014	No	Language
24	I-123-Mibg Myocardial Imaging in Trastuzumab-Based Cardiotoxicity: The First Experience	Stokkel, 2013	Yes	-
25	Myocardial Sympathetic Dysinnervation in Doxorubicin Cardiomyopathy	Takano, 1996	No	Language
26	Noninvasive Identification of Anthracycline Cardiotoxicity: Comparison of 123i-Mibg and 123i-Bmipp Imaging	Y. Takeishi, 1994	Yes	-

Appendix 3: Quality assessment of case series:

Study, year	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Guimarães, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes
Nousiainen, 2001	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Not applicable	Yes
Olmos, 1992	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Not applicable	Yes
Stokkel, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Not applicable	Yes
Olmos, 1995	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	No

Questions:

1. Was the study question or objective clearly stated?
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?
3. Were the cases consecutive?
4. Were the subjects comparable?
5. Was the intervention clearly described?
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?
7. Was the length of follow-up adequate?
8. Were the statistical methods well-described?
9. Were the results well-described?

Quality assessment of before-after studies:

Study, year	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Carrió, 1995	Yes	No	Yes	Not reported	Yes	Yes	Yes	Not reported	Yes	Yes	No	Not applicable
Laursen, 2018	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not applicable

Questions:

1. Was the study question or objective clearly stated?
2. Were eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described?
3. Were the participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest?
4. Were all eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled?
5. Was the sample size sufficiently large to provide confidence in the findings?
6. Was the test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population?
7. Were the outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants?
8. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions?
9. Was the loss to follow-up after baseline 20% or less? Were those lost to follow-up accounted for in the analysis?
10. Did the statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention? Were statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes?
11. Were outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)?
12. If the intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level?

Quality assessment of cross-sectional studies:

Study, year	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Lekakis, 1996	Yes	Yes	Not reported	Not reported	No	Not applicable	Not applicable	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Not reported	Not applicable	No
Bulten, 2015	Yes	Yes	Not reported	Yes	No	Not applicable	Not applicable	No	Yes	Not applicable	Yes	Not reported	Not applicable	No
Dos Santos, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not applicable	Not applicable	No	Yes	Not applicable	Yes	Not reported	Not applicable	Yes
Takeishi, 1994	Yes	Yes	Not reported	Not reported	No	Not applicable	Not applicable	No	Yes	Not applicable	Yes	Not reported	Not applicable	No
Olmos, 1996	Yes	Yes	Not reported	Not reported	No	Not applicable	Not applicable	No	Yes	Not applicable	Yes	Not reported	Not applicable	Yes

1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?
2. Was the study population clearly specified and defined?
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?

