



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

WILLIAN ALVES DOS SANTOS

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E
ESTRATÉGIAS CARDIOPROTETORAS DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR
ANTRACICLINAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: revisão narrativa da literatura

Rio de Janeiro

2025

WILLIAN ALVES DOS SANTOS

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E
ESTRATÉGIAS CARDIOPROTETORAS DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR
ANTRACICLINAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: revisão narrativa da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso de especialização apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Fernando Sales Filho.

Rio de Janeiro

2025

WILLIAN ALVES DOS SANTOS

CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTRACICLINAS EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: revisão narrativa da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso de especialização apresentada ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Aprovada em:

30/11/2025.

Dr. Fernando Sales Filho (Orientador) Especialista em Clínica Médica -
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dra Laura H de Segadas Soares - Especialista em Clínica Médica -
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Rodrigo Bernardo Serafim. Doutorado -
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Dra. Andrea Luzia de Vasconcellos Borges. Especialista em Clínica
Médica
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho aos pacientes que, em seu maior momento de fragilidade, confiaram a mim o seu cuidado.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir realizar todos os dias o sonho de ser médico e pela oportunidade de poder me especializar em uma instituição de referência, fazendo do conhecimento e empatia fontes de cuidado às pessoas que necessitam.

À minha mãe Eunice pelo apoio incondicional e amor sublime, sendo minha referência de força, determinação e coragem para superar todos os desafios. Seus ensinamentos foram essenciais nos frutos que tenho colhido hoje. Tudo o que tenho e o que sou devo à senhora. Te amo!

Ao Lidger Vargas que esteve lado a lado comigo em todos os momentos, sempre fazendo olhar o lado positivo das situações, me colocando para cima sempre que eu pensava em desistir. Sua resiliência é inspiração para mim. Obrigado por compartilhar a vida comigo.

Aos meus amigos e familiares que me deram força em mais esta etapa, sempre torcendo e vibrando pelas minhas conquistas.

Aos staffs e mestres pelas experiências e ensinamentos compartilhados nos ambulatorios, enfermarias e plantões, gratidão por terem enriquecido a minha formação acadêmica.

Ao meu orientador Fernandão, por ser uma das minhas referências na medicina.

Aos meus amigos de residência, em especial Maria Alice, Diego, Antônio, Liliane e Dominique, que vivenciaram comigo altos e baixos nos plantões da residência (risos), compartilhando incertezas, inseguranças e, sobretudo, conhecimento do livro e da vida. Vocês contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional e a nossa amizade seguirá sempre. Obrigado por tudo!

“Se você não se desafia, vive pela metade, e viver pela metade não sustenta o propósito. A potência que mora em você não aparece no conforto, ela nasce no frio na barriga, na dúvida, no – será que vou dar conta?. É ali, quando você sente medo, mas vai mesmo assim, que algo muda, e muda para sempre”. (Gustavo Borges)

RESUMO

Santos, Willian Alves dos. **Mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos e estratégias cardioprotetoras da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas em pacientes oncológicos: revisão narrativa da literatura.** Trabalho de conclusão de curso (Programa de Residência Médica em Clínica Médica) – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2025.

A cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos constitui um efeito adverso de elevada relevância na oncologia clínica, manifestando-se por amplo espectro de comprometimento cardiovascular, com impacto direto na morbimortalidade e na qualidade de vida dos pacientes oncológicos. Entre os agentes antineoplásicos, destacam-se as antraciclinas, cuja toxicidade decorre de dose cumulativa e múltiplos mecanismos fisiopatológicos, resultando em disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. A identificação precoce por meio de métodos diagnósticos complementares, é fundamental para a instituição de estratégias terapêuticas eficazes e para a prevenção de desfechos clínicos desfavoráveis. Objetivou-se revisar, na literatura científica, as características da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, considerando os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os métodos diagnósticos empregados e as abordagens cardioprotetoras em pacientes oncológicos. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed e SCOPUS, guiada pela seguinte questão norteadora: “Quais são as evidências disponíveis na literatura sobre a cardiotoxicidade induzida por antraciclinas?”. Inicialmente, foram identificados 18.124 artigos; após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 29 estudos foram selecionados para análise. Os mecanismos associados à cardiotoxicidade por antraciclinas envolvem estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, geração de radicais livres, apoptose de cardiomiócitos e comprometimento da função miocárdica, culminando em insuficiência cardíaca e arritmias. O diagnóstico e monitoramento incluem dosagens séricas de troponina e pró-BNP, ecocardiograma com avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e strain, além da ressonância magnética cardíaca. As estratégias terapêuticas mais consolidadas são o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), betabloqueadores, dexrazoxano e intervenções relacionadas ao estilo de vida. A detecção precoce de sinais sugestivos de cardiotoxicidade e o conhecimento aprofundado do tema são essenciais para o manejo clínico e preservar a segurança e o bem-estar dos pacientes submetidos ao tratamento com antraciclinas.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Antraciclinas; Oncologia.

ABSTRACT

Santos, Willian Alves dos. **Mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos e estratégias cardioprotetoras da cardiotoxicidade induzida por antraciclina em pacientes oncológicos: revisão narrativa da literatura.** Trabalho de conclusão de curso (Programa de Residência Médica em Clínica Médica) – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2025.

Chemotherapy-induced cardiotoxicity constitutes a highly significant adverse effect in clinical oncology, presenting as a broad spectrum of cardiovascular impairment with direct impact on morbidity, mortality, and the quality of life of cancer patients. Among antineoplastic agents, anthracyclines stand out, as their toxicity results from cumulative dosing and multiple pathophysiological mechanisms, ultimately leading to ventricular dysfunction and heart failure. Early identification through complementary diagnostic methods is essential for the implementation of effective therapeutic strategies and for preventing unfavorable clinical outcomes. This study aimed to review, in the scientific literature, the characteristics of anthracycline-induced cardiotoxicity, considering the main pathophysiological mechanisms involved, the diagnostic methods employed, and the currently recommended cardioprotective in oncology patients. This is a narrative literature review conducted in the Virtual Health Library (VHL) databases Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), PubMed, and SCOPUS, guided by the following research question: “What evidence is available in the literature regarding anthracycline-induced cardiotoxicity?” Initially, 18,124 articles were identified; after applying eligibility criteria, 29 studies were selected for analysis. The mechanisms associated with anthracycline-induced cardiotoxicity include oxidative stress, mitochondrial dysfunction, free radical generation, cardiomyocyte apoptosis, and impairment of myocardial function, ultimately resulting in heart failure and arrhythmias. Diagnostic evaluation and monitoring include serum measurements of troponin and pro-BNP, echocardiography with assessment of left ventricular ejection fraction and strain, as well as cardiac magnetic resonance imaging. The most established therapeutic strategies comprise the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin receptor blockers (ARBs), beta-blockers, dexrazoxane, and lifestyle interventions. Early detection of signs suggestive of cardiotoxicity and comprehensive understanding of the topic are essential for clinical management and for preserving the safety and well-being of patients undergoing treatment with anthracyclines.

Keywords: Cardiotoxicity; Anthracyclines; Oncology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Pesquisa em base de dados e seleção de artigos científicos.....	16
Figura 2 -	Estratégias cardioprotetoras à cardiotoxicidade em pacientes em oncológicos submetidos à terapia com antraciclinas.....	23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Informações dos estudos selecionados.....	16
Quadro 2 -	Principais mecanismos fisiopatológicos e fatores de riscos para a cardiotoxicidade induzida por antraciclinas	19
Quadro 3 -	Métodos preditores/diagnósticos de cardiotoxicidade em pacientes que utilizaram antraciclinas como terapia antineoplásica	21
Quadro 4 -	Estratégias cardioprotetoras na cardiotoxicidade induzida por antraciclinas ...	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
ROS	Espécie reativa de oxigênio
Pró-BNP	Peptídeo natriurético tipo B
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Medline	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line</i>
anti-HER2	<i>Anti Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
IL-6	Interleucina 6
DNA	Ácido desoxirribonucléico
SLG	Strain longitudinal global
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
ATP	Adenosina trifosfato
HFA	Grupo de Estudos de Cardio-Oncologia da Associação de Insuficiência Cardíaca
ESC-CCO	Conselho de Cardio-Oncologia da ESC
ICOS	International Cardio-Oncology Society
TnI	Troponina I
CK-MB	Fração MB da creatina-fosfoquinase
ECO	Ecocardiograma
BRA	Bloqueador de receptor de angiotensina II
ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	JUSTIFICATIVA.....	14
1.2	OBJETIVO GERAL.....	14
1.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
2	METODOLOGIA.....	15
3	RESULTADOS.....	16
4	DISCUSSÃO.....	24
4.1	CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTRACICLINAS: DEFINIÇÃO, MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	24
4.2	MÉTODOS DE MONITORAMENTO E DIAGNÓSTICOS DA CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	26
4.3	ESTRATÉGIAS CARDIOPROTETORAS NA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTRACICLINAS.....	29
5	CONCLUSÃO.....	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

As antraciclinas, antibióticos citostáticos, são caracterizadas como uma das principais classes quimioterápicas na atualidade devido a comprovada eficácia no tratamento de diversos tipos de neoplasia maligna, como o câncer de mama, linfoma e leucemias, consolidando-se como um dos pilares no aumento de sobrevida do paciente oncológico (CAVALLI et al., 2025; LI et al., 2025; ZHANG et al., 2025). No entanto, apesar de sua notável ação antineoplásica, o uso pode ser limitado devido aos evidentes efeitos adversos, destacando-se a cardiotoxicidade, que pode comprometer significativamente a qualidade de vida se relacionando à morbimortalidade (CAVALLI et al., 2025; LI et al., 2025; VACHARANUKRAUH et al., 2025).

A cardiotoxicidade induzida por antraciclinas compreende um amplo espectro de lesões cardíacas e pode ser denominada como aguda, precoce ou tardia, reversível ou irreversível (HAJJAR, L. A. et al., 2020). A disfunção ventricular relacionada à toxicidade na terapia do câncer é proposta como uma redução $\geq 10\%$ na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para um valor abaixo do limite inferior da normalidade ($FEVE < 50\%$) (HAJJAR, L. A. et al., 2020). A fisiopatologia é multifatorial, envolvendo predominantemente o estresse oxidativo, formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), dano mitocondrial, inibição da topoisomerase II e morte apoptótica de cardiomiócitos, culminando em disfunção ventricular (LIU et al., 2025).

Estima-se que cerca de 28% dos pacientes tratados com antraciclinas desenvolvem toxicidade cardíaca, variando de acordo com os potenciais fatores de risco, como a idade avançada, sexo feminino, dose-dependência (doxorrubicina superiores a 400-550 mg/m²), hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade, uso concomitante com radioterapia e trastuzumabe, bem como o baixo índice socioeconômico (ZHANG et al., 2025; VACHARANUKRAUH et al., 2025; CAVALLI et al., 2025). O avanço tecnológico tem proporcionado o diagnóstico precoce e, consequentemente, o estabelecimento de medidas assertivas no manejo dessa condição, destacando-se o ecocardiograma com strain e a ressonância nuclear magnética cardíaca para avaliação de lesão estrutural, edema e fibrose, bem como a dosagem de biomarcadores cardíacos, como pró-BNP e troponina para detecção precoce e acompanhamento da lesão miocárdica subclínica (ZHAO et al., 2025; JU et al., 2025; LING et al., 2025; SILVA et al., 2024).

Devido ao aumento crescente da sobrevida dos pacientes com câncer, a cardiotoxicidade se tornou um evento adverso de grande relevância, estimulando estudos que avaliam medidas cardioprotetoras e de prevenção nesse cenário. Dentre as estratégias de prevenção e proteção, destacam-se o uso de formulações lipossomais da doxorrubicina, que reduzem a penetração do fármaco no miocárdio, de agentes cardioprotetores farmacológicos, como o dexrazoxano, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os antagonistas dos receptores mineralocorticoides, bem como medidas não farmacológicas, como o monitoramento

cardíaco, prática de exercício físico, participação em programas de reabilitação cardíaca e ação multidisciplinar na educação em saúde (BALBOA et al., 2024; LING et al., 2025; FRITIANI et al., 2025; CIAPPINA et al., 2025; LIU et al., 2025; VACHARANUKRAUH et al., 2025).

Nesse sentido, torna-se imprescindível o conhecimento dos mecanismos, fatores de risco e medidas de prevenção/proteção envolvidos na temática cardiotoxicidade induzida por antraciclina para a execução de uma boa prática médica oncológica.

1.1 JUSTIFICATIVA

A quimioterapia constitui uma das principais modalidades terapêuticas empregadas na oncologia e, ao longo dos últimos anos, tem sido progressivamente aprimorada, contribuindo para o aumento da sobrevida e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes oncológicos. No entanto, os eventos adversos ainda são observados, principalmente no que se refere o uso das antraciclina que, por diversos mecanismos, podem promover cardiotoxicidade inerente ao tratamento. Tal evento é extremamente danoso, dada a sua alta taxa de morbimortalidade causada pelo dano cardiovascular e pela possibilidade de interrupção do tratamento, interferindo diretamente na resposta terapêutica e na sobrevida do paciente.

Diante desse cenário, torna-se essencial o conhecimento dos mecanismos envolvidos na cardiotoxicidade e seus fatores de riscos, bem como os métodos diagnósticos e de cardioproteção, a fim de mitigar esse evento adverso e promover o bom manejo clínico a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com potencial evolução à cardiotoxicidade relacionado à quimioterapia.

1.2 OBJETIVO GERAL

Revisar, na literatura científica, as características da cardiotoxicidade induzida por antraciclina, considerando os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os métodos diagnósticos empregados e as abordagens cardioprotetoras em pacientes oncológicos.

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os mecanismos fisiopatológicos e fatores de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade induzida por antraciclina;
- Identificar os principais métodos diagnósticos para a identificação da cardiotoxicidade por antraciclina;
- Descrever as evidências sobre as estratégias cardioprotetoras na cardiotoxicidade induzida por antraciclina em pacientes oncológicos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada em novembro de 2025 por meio do levantamento bibliográfico eletrônico na seguinte base de dados via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e via PubMed: *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE) e SCOPUS, norteando-se pela seguinte questão: quais são as evidências na literatura sobre a cardiotoxicidade por antraciclinas em pacientes oncológicos? Para elaboração da questão norteadora foi utilizada a estratégia PICO que, neste estudo, foi considerado P = pacientes oncológicos, I = antraciclinas e O = cardiotoxicidade (PIO).

A busca nas bases de dados foi realizada por meio do cruzamento dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): Cardiotoxicidade; antraciclinas e por Medical Subject Headings Mesh Terms: *Cardiotoxicity; Anthracyclines*. O cruzamento entre os descritores foi executado pelo operador booleano AND.

A seleção dos artigos científicos ocorreu a partir da adoção dos critérios de inclusão: artigos científicos com textos completos disponíveis online, nos idiomas português, inglês e espanhol, com recorte temporal de 2024 à novembro de 2025, apresentando desenhos de cunho experimental, quase experimental, observacional e de revisão, com aderência ao eixo temático. Excluiu-se estudos que não atendiam ao objetivo da pesquisa e realizados com animais, crianças, adolescentes.

Após a seleção, os artigos foram analisados de forma qualitativa, bem como utilizado a IA Perplexity® versão Pro para mapeamento das informações nos artigos, que foram anexados em PDF na íntegra na plataforma, realizando-se buscas segundo os seguintes comandos: Principais mecanismos e fatores de risco da cardiotoxicidade por antraciclinas; principais métodos diagnósticos na cardiotoxicidade por antraciclinas; principais estratégias cardioprotetoras na cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, os quais foram tabulados. Ademais, realizou-se, posteriormente, leitura dinâmica dos estudos a fim de refinar as informações obtidas.

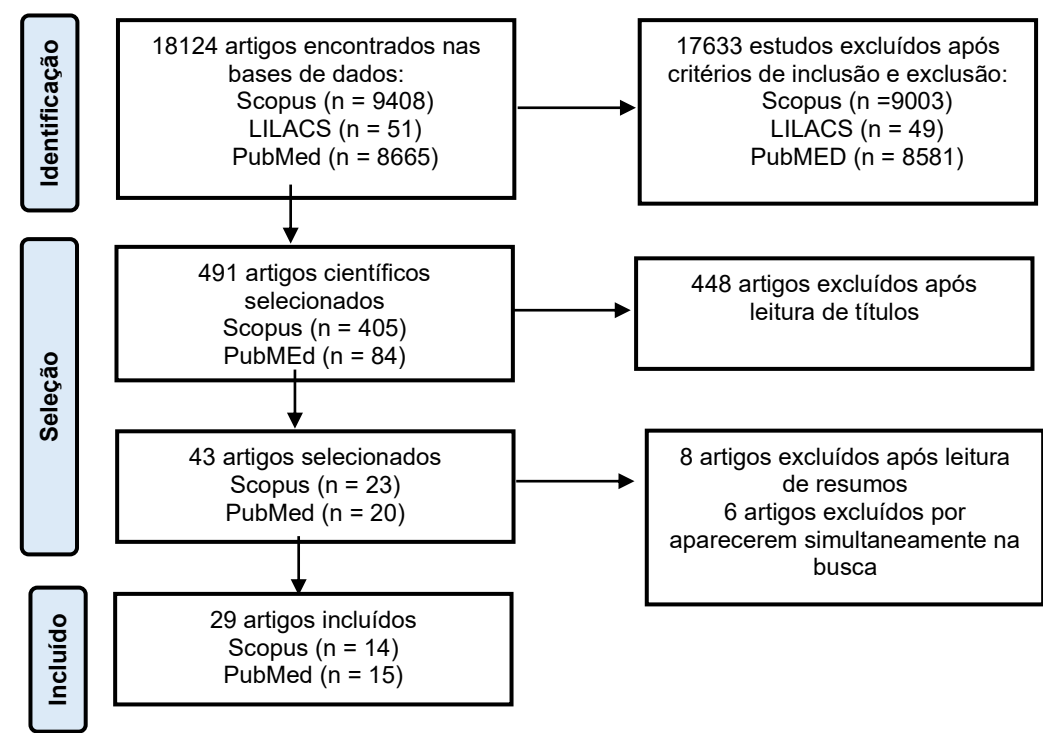
Os dados extraídos dos estudos selecionados foram organizados em categorias temáticas para discussão: (1) Cardiotoxicidade induzida por antraciclinas: definição, mecanismos fisiopatológicos e apresentação clínica; (2) Métodos de monitoramento e diagnósticos da cardiotoxicidade em pacientes oncológicos e (3) estratégias cardioprotetoras na cardiotoxicidade induzida por antraciclinas. A análise foi qualitativa e narrativa, buscando priorizar a qualidade das evidências e a sua aplicabilidade na prática clínica.

Salienta-se que, por não se tratar de estudos envolvendo seres humanos ou animais, este estudo é isento de avaliação pelo Comitê de ética em pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

3 RESULTADOS

Foram identificados 9516 artigos em sua totalidade. Após os critérios de exclusão, inclusão, leitura prévia de títulos e resumos foram incluídos 29 artigos, como pode ser observado na figura 1.

Figura 1 - Pesquisa em base de dados e seleção de artigos científicos.



Fonte: Elaboração própria (2025).

Os estudos científicos foram organizados em tabela, sendo caracterizados conforme título, periódico, ano de publicação e método utilizado demonstrado no quadro 1.

Quadro 1 - Informações dos estudos selecionados.

	Título	Periódico	Ano	Método
A1	Advancements in Managing Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Insights from Interventional Clinical Trials	Open Access Journal of Clinical Trials	2025	Revisão da literatura
A2	Analysis of Cardiotoxicity and Risk Factors of Breast Cancer Chemotherapy Drugs: A Five-Year Single-Centre Retrospective Study in Early Breast Cancer	Drug Design, Development and Therapy	2025	Estudo observacional
A3	Anthracycline-induced cardiotoxicity: emerging mechanisms and therapies	Medicine Plus	2025	Revisão da literatura

A4	Associations Between Social Determinants of Health, Allostatic Load, and Anthracycline Cardiotoxicity in a Diverse Patient Population.	J Am Heart Assoc	2025	
A5	Biomarkers and prediction of anthracyclie cardiotoxicity in breast cancer.	Rev Assoc Med Bras	2024	Observacional , prospectivo
A6	Cancer-Induced Cardiac Dysfunction: Mechanisms, Diagnostics, and Emerging Therapeutics in the Era of Onco-Cardiology	Cancers	2025	Revisão da literatura
A7	Cardiac MRI for differentiating chemotherapy-induced cardiotoxicity in sarcoma and breast cancer.	Radiol Oncol	2025	Estudo transversal
A8	Cardiomyopathies and a brief insight into DOX-induced cardiomyopathy	Egyptian Heart Journal	2025	Revisão da literatura
A9	Cardioprotection in patients with anthracycline-treated breast cancer: final analysis from the 2 2 randomized, placebo-controlled, double-blind SAFE trial.	ESMO Open	2025	Estudo randomizado placebo controlado
A10	Cardioprotection strategies for anthracycline cardiotoxicity	Cardio-Oncology	2024	Revisão da literatura
A11	Cardiotoxicity in Breast Cancer Therapy: Risks, Mechanisms, and Prevention Strategies	Medical sciences	2025	Revisão da literatura
A12	Cardiotoxicity Induced by Anticancer Therapies: A Call for Integrated Cardio-Oncology Practice	Pharmaceutica ls	2025	Revisão da literatura
A13	Chemotherapy cardiotoxicity research in cancer patients: a bibliometric and visual analysis (1994–2024)	Frontiers in Oncology	2025	Análise bibliométrica
A14	Chemotherapy-related cardiotoxicity and its symptoms in patients with breast cancer: a scoping review	Systematic Reviews	2024	Revisão de escopo
A15	Development of cancer therapy-related cardiac dysfunction in anthracycline-treated breast cancer patients: a retrospective study.	Support Care Cancer	2024	Estudo retrospectivo
A16	Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Comprehensive Update	Journal of Cardiovascula r Development and Disease	2025	Revisão sistemática
A17	Early Detection and Prediction of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity - A Prospective Cohort Study	Circulation Journal	2024	Coorte prospectiva
A18	Effects of carvedilol on the prevention of cardiotoxicity induced by anthracyclines: Design and rationale of the CARDIOTOX trial.	Am Heart J	2025	Randomizado, multicêntrico, duplo-cego

A19	Efficacy and cardiovascular safety of liposomal doxorubicin: a systematic review and meta-analysis of randomized trials	Cardio-Oncology	2025	Revisão sistemática
A20	Evaluating cardioprotective strategies for anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer: insights from a systematic review and network meta-analysis	Cardio-Oncology	2025	Revisão da literatura
A21	Exercise-based cardio-oncology rehabilitation for cardiotoxicity prevention during breast cancer chemotherapy: The ONCORE randomized controlled trial.	Progress in Cardiovascular Diseases	2024	Estudo controlado randomizado
A22	Pharmacological interventions for anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Breast cancer research and treatment	2025	Revisão sistemática
A23	Possible protective effect of rosuvastatin in chemotherapy-induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients: a randomized controlled trial.	Med Oncol	2024	Estudo randomizado controlado
A24	Prevention and treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials	Cardio-Oncology	2025	Revisão sistemática
A25	Racial and Ethnic Disparities in Cardiotoxicity in Patients with Cancer Treated With Anthracyclines	J Am Heart Assoc	2025	Coorte retrospectiva
A26	Randomized, Placebo-Controlled, Triple-Blind Clinical Trial of Ivabradine for the Prevention of Cardiac Dysfunction During Anthracycline-Based Cancer Therapy.	J Am Heart Assoc	2025	Estudo randomizado placebo controlado
A27	Risk-guided cardioprotection with carvedilol in patients with breast cancer (CCT guide): a phase 1 randomized clinical trial.	Breast Cancer Res Treat	2025	Estudo clínico randomizado
A28	Sacubitril/Valsartan and Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy: The PRADA II Randomized Clinical Trial.	Circulation	2025	Estudo clínico randomizado
A29	Sex Differences in the Development of Anthracycline-Associated Heart Failure.	J Card Fail	2024	Coorte retrospectiva

Fonte: Elaboração própria (2025).

Realizou-se, por meio da leitura dos estudos selecionados, o mapeamento dos principais mecanismos fisiopatológicos e fatores de riscos para o desenvolvimento de cardiotoxicidade induzida por antraciclina em pacientes oncológicos, conforme apontado no Quadro 2.

Quadro 2 - Principais mecanismos fisiopatológicos e fatores de riscos para a cardiotoxicidade induzida por antraciclina.

	Principais mecanismos e fatores de risco da cardiotoxicidade por antraciclina
A1	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, inibição da topoisomerase II, morte celular - Fatores de risco: dose cumulativa do fármaco, idade do paciente, comorbidades, predisposição genética.
A2	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose. - Fatores de risco: uso de antraciclina por ≥ 4 ciclos, terapia combinada com trastuzumabe e radioterapia, idade do paciente, comorbidades cardiovasculares, diabetes e hipertensão.
A3	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, ferroptose, aceleração da senescência celular, fatores genéticos, disbiose intestinal, biomarcadores inflamatórios - Fatores de risco: dose cumulativa da droga, idade elevada, fatores genéticos, doenças cardiovasculares pré-existentes, radioterapia torácica associada, alterações epigenéticas, alteração da microbiota intestinal.
A4	- Principais mecanismos: sobrecarga alostática e estresse crônico levando a disfunção fisiológica sistêmica mediada por marcadores inflamatórios, neuro-hormonais e metabólicos. - Fatores de risco: pacientes negros e hispânicos têm maior sobrecarga alostática e incidência de cardiotoxicidade, independentemente de dose e fatores sociais; comorbidades: hipertensão, diabetes, obesidade e baixos índices socioeconômicos.
A5	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, disfunção miocárdica. - Fatores de risco: dose cumulativa de doxorubicina, histórico cardiovascular, idade e IMC elevado, sedentarismo, diabetes, hipertensão.
A6	- Principais mecanismos multifatoriais: estresse oxidativo, inflamação sistêmica (IL-6, TNF-α), disfunção neuro-hormonal (angiotensina II), alteração metabólica, apoptose, atrofia miocárdica, lesão endotelial e fibrose. - Fatores de risco: idade, sexo feminino, comorbidades, dose acumulada, exposição a múltiplas terapias.
A7	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, apoptose miocárdica, edema e remodelamento cardíaco. - Fatores de risco: dose cumulativa de antraciclina, mais evidente em sarcoma; presença de comorbidades cardiovascular.
A8	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, lesão e apoptose mitocondrial, distúrbios do cálcio, inflamação (citocinas inflamatórias), estresse do retículo endoplasmático, disfunção endotelial, fibrose, atrofia e disfunção cardíaca por apoptose. - Fatores de risco: dose acumulada da droga, idade avançada, radioterapia concomitante, histórico familiar, disfunções metabólicas.
A9	- Principais mecanismos: estresse oxidativo e apoptose levando à lesão subclínica do ventrículo esquerdo. - Fatores de risco: dose cumulativa de antraciclina, uso concomitante com trastuzumabe e radioterapia, idade, fatores cardiovasculares e metabólicos.
A10	- Principais mecanismos: inibição da topoisomerase II, produção de radicais livres, dano mitocondrial, ferroptose, disfunção do aparato contrátil, modificações epigenéticas e inflamatórias. - Fatores de risco: dose cumulativa, idade avançada, radioterapia torácica, doenças

	cardiovasculares pré-existent.
A11	- Principais mecanismos: produção de radicais livres por ferro, inibição da topoisomerase II beta, apoptose, ferroptose, disfunção mitocondrial. - Fatores de risco: idade acima de 65 anos, hipertensão, obesidade, diabetes, dislipidemia, radioterapia torácica, dose elevada acumulativa, associação com trastuzumabe.
A12	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, dano no DNA, inibição da topoisomerase II, disfunção mitocondrial, sobrecarga de ferro e ferroptose, ativação inflamatória - Fatores de risco: hipertensão, diabetes, obesidade, dose cumulativa, radioterapia torácica concomitante, predisposição genética.
A13	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, dano mitocondrial, apoptose, ferroptose, inflamação, alterações epigenéticas, disfunção endotelial e vascular - Fatores de risco: idade avançada, tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade, radioterapia cardíaca, dose cumulativa, administração combinada de drogas, fatores genéticos.
A14	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, lesão mitocondrial, apoptose de cardiomiócitos, inflamação, comprometimento endotelial. - Fatores de risco: idade, dose cumulativa, doenças preexistentes, radioterapia, terapias combinadas, presença de fatores de risco cardiovascular.
A15	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, alterações estruturais miocárdicas, aumento de radicais livres, dano mitocondrial e apoptose. - Fatores de risco: estágio avançado do câncer, tipo de antraciclina (maior risco com doxorrubicina), NLR elevado (razão neutrófilo/linfócito).
A16	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, disfunção e dano mitocondrial, geração de radicais livres, inibição da topoisomerase II, alteração do cálcio celular, apoptose, necrose, necroptose, ferroptose, inflamação, alterações genéticas e epigenéticas. - Fatores de risco: dose acumulada, faixa etária (idosos/crianças), comorbidades cardiovasculares, predisposição genética, radioterapia torácica, associação com outras drogas.
A17	- Principais mecanismos: dano miocárdico precoce - Fatores de risco: tabagismo, doença cardiovascular prévia, elevação precoce de troponina e BNP, dose cumulativa e radioterapia.
A18	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, apoptose, disfunção mitocondrial e inflamação. - Fatores de risco: dose cumulativa, ausência de profilaxia, comorbidades cardiovasculares.
A19	- Principais mecanismos: a formulação lipossomal reduz a penetração cardíaca; menor exposição de miócitos ao fármaco, menor estresse oxidativo. - Fatores de risco: dose cumulativa, doença cardiovascular pré-existente, uso anterior de antraciclinas, idade avançada.
A20	- Principais mecanismos: estresse oxidativo e apoptose. - Fatores de risco: dose acumulada, risco cardiovascular prévio.
A21	- Principais mecanismos: estresse oxidativo e inflamação. - Fatores de risco: quimioterapia com antraciclinas/anti-HER2, obesidade, sedentarismo, comorbidades metabólicas.
A22	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, lesão mitocondrial, apoptose, inibição da topoisomerase II, perturbação do cálcio mitocondrial. - Fatores de risco: dose cumulativa, idade avançada, doenças cardiovasculares prévias, associação com outros tratamentos oncológicos, fatores genéticos.

A23	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, produção de espécies reativas de oxigênio, disfunção mitocondrial, morte celular, inflamação (IL-6). - Fatores de risco: idade avançada, disfunção cardíaca prévia, diabetes, hipertensão, fatores étnicos e raciais, uso concomitante de trastuzumabe.
A24	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, produção de radicais livres, disfunção mitocondrial, inibição da topoisomerase II, inflamação, morte celular (apoptose/necrose), alteração no cálcio, remodelamento cardíaco. - Fatores de risco: dose cumulativa, doenças cardiovasculares prévias, radioterapia, sexo feminino, fatores genéticos, comorbidades metabólicas.
A25	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, apoptose Fatores de risco: disparidades por raça e etnia; grupos não brancos apresentam maior risco mesmo após ajuste para fatores clássicos, refletindo influência de status socioeconômico, menor acesso a cuidados e controle inadequado dos fatores de risco cardiovascular.
A26	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, dano ao DNA, disfunção metabólica de cardiomiócitos, apoptose. - Fatores de risco: dose cumulativa e presença de doença cardiovascular pré-existente, idade elevada.
A27	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, apoptose, inflamação, remodelamento cardíaco; - Fatores de risco: hipertensão, diabetes, presença de múltiplos fatores cardiovasculares, dose acumulada.
A28	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose, - Fatores de risco: dose cumulativa, combinação com trastuzumabe, fatores de risco cardiovasculares.
A29	- Principais mecanismos: estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, dano ao DNA. - Fatores de risco: idade avançada, doença arterial coronariana, transplante de células hematopoiéticas, IMC elevado, dose acumulada.

Fonte: Elaboração própria com mapeamento realizado em artigo com auxílio do Perplexity® versão Pro e leitura dos artigos selecionados (2025).

Além disso, avaliou-se as evidências sobre os métodos de identificação da cardiotoxicidade em pacientes oncológicos em uso ou que fizeram uso de antraciclina como terapia antineoplásica, como descrito no Quadro 3.

Quadro 3 - Métodos preditores/diagnósticos de cardiotoxicidade em pacientes que utilizaram antraciclina como terapia antineoplásica.

	Principais métodos diagnósticos na cardiotoxicidade por antraciclina
A1	Ecocardiografia com strain, biomarcadores cardíacos, monitoramento clínico, integração de dados para estratificação de risco.
A2	Ecocardiografia com strain, biomarcadores cardíacos, avaliação clínica para estratificação de risco e monitoramento.
A3	Ecocardiografia com strain longitudinal global (SLG), ressonância magnética cardíaca para avaliação de fibrose e edema, biomarcadores (troponinas, NT-proBNP) e eletrocardiograma, exercício físico.
A4	Propõe a avaliação da carga alostática (marcadores séricos de estresse e inflamação) embora não seja diagnóstico, correlaciona-se com risco aumentado.

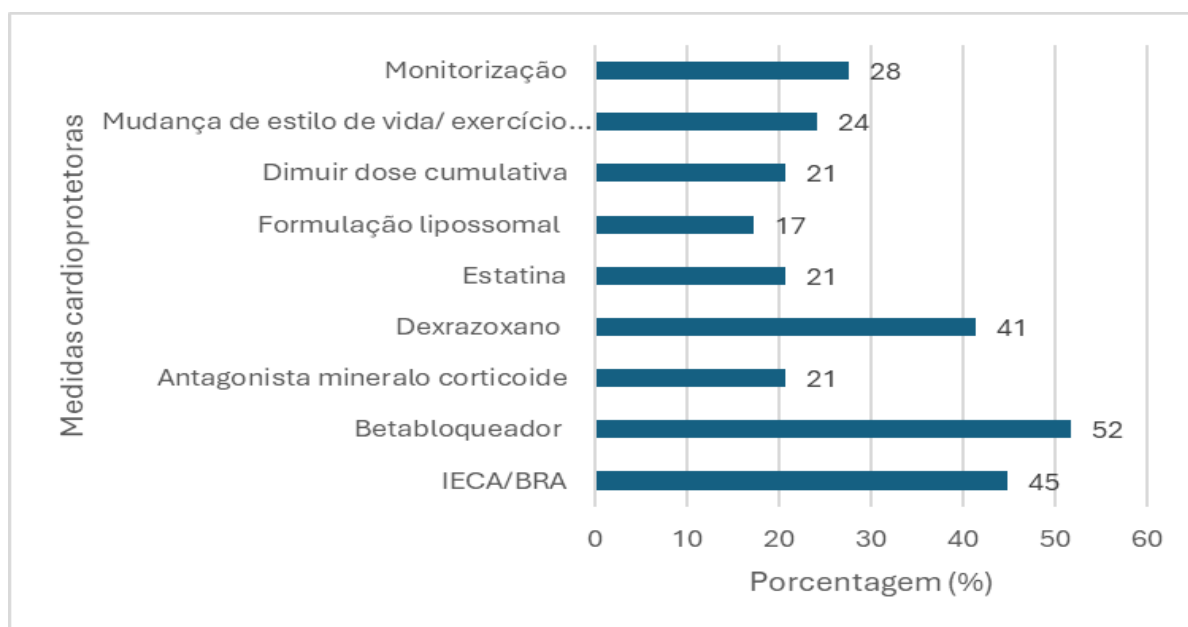
A5	Biomarcadores cardíacos: troponinas, peptídeos natriuréticos (BNP/NT-proBNP) para detecção precoce e acompanhamento da lesão miocárdica subclínica.
A6	Biomarcadores cardíacos, ecocardiografia com strain, ressonância magnética cardíaca, avaliação inflamatória sistêmica e fatores moduladores genéticos/epigenéticos.
A7	Ressonância magnética cardíaca para diferenciar edema, fibrose, ecocardiograma com strain miocárdico detectando dano precoce e estrutural.
A8	Ecocardiografia com análise de strain, ressonância magnética cardíaca, biomarcadores cardíacos, biópsia endomiocárdica em casos selecionados.
A9	Ecocardiografia: avaliação da fração de ejeção e do strain longitudinal global (GLS); monitoramento clínico e biomarcadores para detecção precoce de disfunção.
A10	Ecocardiografia com strain, biomarcadores (troponinas, BNP), monitoramento clínico.
A11	Ecocardiografia com strain, biomarcadores cardíacos, avaliação funcional e exame clínico para detecção precoce; uso de protocolo para vigilância em pacientes de risco.
A12	Ecocardiografia com strain miocárdico (SLG), biomarcadores (troponinas, NT-proBNP), ressonância magnética cardíaca para fibrose e edema, avaliação clínica detalhada.
A13	Avaliação clínica, ecocardiografia (fração de ejeção, strain global longitudinal), biomarcadores cardíacos (troponina, BNP), ressonância magnética cardíaca, monitoramento seriado.
A14	Ecocardiografia, biomarcadores cardíacos, monitoramento clínico, exames hemodinâmicos e imagem avançada conforme necessidade, para diagnóstico e acompanhamento da cardiotoxicidade.
A15	Ecocardiografia convencional e strain, biomarcadores (troponina, BNP), avaliação clínica para monitoramento e estratificação de risco.
A16	Ecocardiografia 2D para fração de ejeção (FEVE), ecocardiografia com strain longitudinal global (SLG) para avaliação precoce, Ressonância Magnética Cardíaca para fibrose e edema, biomarcadores cardíacos (troponinas, NT-proBNP), avaliação clínica e monitoramento seriado.
A17	Biomarcadores cardíacos (troponina, NT-proBNP), ecocardiografia (fração de ejeção, strain longitudinal global - SLG), avaliação clínica contínua.
A18	Monitoramento ecocardiográfico da função miocárdica (FEVE, strain), biomarcadores cardíacos, avaliação clínica para detecção precoce e manejo da cardiotoxicidade.
A19	Ecocardiografia para avaliação funcional, biomarcadores (troponina, NT-proBNP), monitoramento clínico.
A20	Ecocardiografia para detecção precoce da disfunção miocárdica (SLG), biomarcadores cardíacos séricos, avaliação clínica integrada para monitoramento.
A21	Ecocardiografia (fração de ejeção, strain), teste de esforço, biomarcadores cardíacos, monitoramento clínico e funcional para prevenção e detecção precoce.
A22	Utilização de ecocardiografia tradicional e com strain, marcadores bioquímicos cardíacos (troponinas, BNP), avaliação funcional e acompanhamento clínico para monitoramento da toxicidade.
A23	Biomarcadores cardíacos, principalmente troponina e marcadores inflamatórios, usados para avaliar lesão cardíaca em contexto de quimioterapia.
A24	Ecocardiografia com FEVE e strain, dosagem sérica de biomarcadores cardíacos,

	avaliação clínica incluindo sintomas e sinais, protocolos de seguimento estratificados por risco.
A25	Biomarcadores como troponina e NT-proBNP.
A26	Ecocardiografia seriada para função ventricular, monitoramento clínico, biomarcadores cardíacos para avaliação da prevenção da disfunção induzida por antraciclina.
A27	Ecocardiografia, biomarcadores cardíacos.
A28	Ecocardiografia com avaliação da função ventricular, biomarcadores cardíacos (troponina, NT-proBNP), monitoramento clínico contínuo para detecção precoce de disfunção.
A29	Avaliação clínica, ecocardiografia convencional para fração de ejeção (FEVE). Monitoramento longitudinal dos pacientes.

Fonte: Elaboração própria com mapeamento realizado em artigo com auxílio do Perplexity® versão Pro e leitura dos artigos selecionados (2025).

Ademais, as estratégias cardioprotetoras são aspectos importantes no manejo e na prevenção de alterações cardiovasculares na cardiotoxicidade induzida por antraciclina. Observam-se que as principais medidas são o uso de IECA/BRA (45%), betabloqueador (52%), dexrazoxano (41%) e monitorização (28%).

Figura 2 – Estratégias cardioprotetoras à cardiotoxicidade em pacientes em oncológicos submetidos à terapia com antraciclina.



Fonte: Elaboração própria (2025).

4 DISCUSSÃO

4.1 CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTRACICLINAS: DEFINIÇÃO, MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As antraciclina representam um grupo de quimioterápicos amplamente reconhecida pela sua eficácia no tratamento de linfomas, leucemias, sarcomas e neoplasia de mama. A toxicidade cardíaca relacionada a tal terapia é heterogênea, a depender dos fatores de risco do paciente e propriedades farmacológicas, estando mais propenso em usuários de doxorubicina (HAJJAR et al., 2020). Historicamente, diversas definições de cardiotoxicidade foram postulados na literatura, baseando-se pelas medidas de fração de ejeção, não havendo um consenso bem estabelecido (MEDEIROS; WIEHE, 20218).

De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) de 2016 a toxicidade cardíaca é definida como uma redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) superior a 10% em relação ao valor basal, para menos de 50%, já no Consenso de especialistas da EACVI/ASE ocorre quando há uma redução da FEVE superior a 10% em relação ao valor basal, para menos de 53% e, pelo Comitê de revisão e avaliação cardíada, amplamente utilizado em estudo em pacientes com câncer de mama, define como uma redução da FEVE $\geq 10\%$ em relação ao valor basal, para menos de 55% (KURODA et al., 2024; IBRAHIM et al., 2025).

No entanto, o postulado na Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia define como disfunção ventricular associada à terapia do câncer uma redução da FEVE $\geq 10\%$ em relação ao valor basal, para menos de 55%, sendo caracterizada em três graus - grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%; grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal; grau III: insuficiência cardíaca sintomática (FILHO et al., 2011; KAJJAR et al., 2020).

A cardiotoxicidade pode ser aguda, precoce ou tardia, reversível ou irreversível. A toxicidade aguda é caracterizada pela presença de arritmia supraventricular, disfunção ventricular esquerda e alterações eletrocardiográficas, que surgem logo após a infusão da antraciclina em até 1% dos pacientes, sendo em geral reversível. A disfunção ventricular aguda pode ser um preditor de insuficiência cardíaca que poderá ocorrer de forma subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade precoce surge no primeiro ano do tratamento, enquanto a tardia, anos após o tratamento (em média, 7 anos após término do tratamento). Não há preditores capazes de identificar se a toxicidade das antraciclina será reversível ou irreversível (Kajjar et al., 2020).

Os fatores de riscos são bem estabelecidos na literatura, destacando a dose cumulativa do fármaco, velocidade de infusão, sexo feminino, idade avançada, irradiação torácica, terapias concomitantes com trastuzumabe, comorbidades pré-existentes, como o sedentarismo, obesidade, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares (ZHANG et al.,

2025; JU et al., 2025; SILVA et al., 2024; LING et al., 2025; SAHA et al., 2025). No que se refere a etnia e raça e a sua propensão ao desenvolvimento à cardiotoxicidade, um estudo de coorte retrospectivo observou que os indivíduos negros não hispânicos (16,3%), hispânicos (14,7%) e asiáticos (18,2%) apresentaram maior risco de cardiotoxicidade em comparação com seus pares brancos não hispânicos (ZHANG et al., 2025).

Estudos consolidam a dose cumulativa como um fator de risco de destaque no acometimento da cardiotoxicidade, no qual a incidência foi de aproximadamente 5% com dose cumulativa de 400 mg/m², podendo chegar a 50% em doses cumulativas $\geq$ 700 mg/m². Tais dados foram base para a limitação da dose cumulativa total de antraciclinas ao longo da vida da paciente (MORENO-ARCINIEGAS et al., 2024).

Para Ju et al., (2025), que estudaram sobre os fatores de riscos relacionados à toxicidade cardíaca em paciente em quimioterapia com câncer de mama inicial, o uso cumulativo de antraciclinas (> 4 ciclos), o uso de trastuzumabe e a radioterapia aumentaram independentemente o risco de cardiotoxicidade em 5 anos, destacando-se o sinergismo entre o trastuzumabe e antraciclinas na cardiotoxicidade. Ademais, observa-se, também, que estágios avançados do câncer antes do tratamento, razão neutrófilo/linfócito elevado e o uso de doxorubicina são possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de toxicidade cardíaca (KURODA et al., 2025).

Os mecanismos relacionados aos efeitos adversos cardiotóxicos é multifatorial, estando bem estabelecidos o estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, inibição da topoisomerase II, apoptose, ferroptose, alteração do cálcio celular que culminam em alterações que evoluem com disfunção ventricular (SAHA et al., 2025; LING et al., 2025). As antraciclinas, em especial, a doxorubicina, promove a disfunção mitocondrial com alteração do equilíbrio entre fissão/fusão mitocondrial, aumento de espécies reativas de oxigênio, prejuízo da autofagia e comprometimento do metabolismo energético com bloqueio da síntese de ATP e consequente apoptose celular, bem como a ferroptose que se caracteriza por morte celular ligada ao acúmulo de ferro e à peroxidação lipídica nas membranas e mitocôndrias que resultam no aumento do ferro intracelular e lesão miocárdica (LING et al., 2025).

A capacidade da doxorubicina em intercalar DNA e inibir a topoisomerase II com interrupção da replicação celular, além de se estabelecer como estratégia terapêutica, também se manifesta como mecanismo de efeito de cardiotoxicidade, gerando, também, de espécies reativas de oxigênio que causam estresse oxidativo, danificando lipídios, proteínas e DNA, gerando disfunção celular e apoptose (BHUTANI et al., 2025).

Outro mecanismo amplamente observado é a alteração da homeostase do cálcio e do gene regulador da troca de cálcio, que tem efeito sobre o receptor de rianodina, gene de armazenamento de cálcio, sarco/retículo endoplasmático ATPase (SERCA2a) que, eventualmente leva a danos nas habilidades sistólica e diastólica cardíaca (QIU; JIANG; HUANG, 2023; MORENO-ARCINIEGAS et al., 2024). Já as alterações epigênicas também são fatores em destaque no desenvolvimento desse evento adverso, como a dificuldade da metilação de DNA, que causa expressão gênica mitocondrial desregulada no tecido cardíaco, levando à lesão, bem como à modificação de histonas e alterações na regulação os miRNAs (QIU; JIANG; HUANG, 2023; LING et al., 2025).

Estudos têm demonstrado a participação de alterações da barreira intestinal, repostas inflamatórias e modificações nas ácidos graxos de cadeia curta desencadeiam alteração microbiana relacionado à cardiotoxicidade (AN et al., 2021; LING et al., 2025). Observou-se que pacientes em tratamento quimioterápico apresentavam aumento de zonulina plasmática antes do início da terapia, indicando um aumento da permeabilidade intestinal antes da alteração cardíaca da cardiotoxicidade, apresentando uma relação positiva com os biomarcadores de lesão miocárdica (troponina e pró-BNP) (LING et al., 2025; LI et al., 2024).

Evidencia-se que a cardiotoxicidade induzida por antraciclinas pode ocorrer a qualquer momento da terapia. Pode se manifesta por arritmias, derrame pericárdico, isquemia miocárdica, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca, sendo que 6% dos pacientes podem apresentar lesão cardíaca clinicamente sintomática e 18% toxicidade subclínica após o tratamento com antraciclinas (LI et al., 2025). A manifestação clínica é ampla e originalmente se apresenta como lesões subclínicas de cardiomiócitos que gradualmente leva ao declínio assintomático precoce da FEVE e, eventualmente, à insuficiência cardíaca. Pode variar de acordo com o período de surgimento da toxicidade, sendo as formas agudas, que são mais raras, desencadeadas por alterações eletrocardiográficas (inversão de onda T, prolongamento do QT), fibrilação atrial e taquiarritmias, miocardite aguda cursando com dor torácica e derrame pericárdico e as formas subagudas e crônicas com dispneia, fadiga, dispneia aos esforços, edema em membros inferiores, dentre outros que podem predispor à morte súbita (ZHANG et al., 2025; QIU; JIANG; HUANG, 2023; FILHO et al., 2011; KIM et al., 2024).

4.2 MÉTODOS DE MONITORAMENTO E DIAGNÓSTICOS DA CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

A cardiotoxicidade induzida por antraciclinas pode desencadear no permanente comprometimento estrutural e funcional do coração, evoluindo com implicações clínicas

importantes para a qualidade de vida em paciente sobrevivente de câncer (MORENO-ARCINIEGAS et al., 2024). Nesse contexto, a identificação precoce é uma aliada na prevenção e manejo.

Os biomarcadores séricos troponina I e peptídeo natriurético cerebral (pró-BNP) são comumente usados no cenário de identificação de lesão miocárdica relacionada à cardiotoxicidade, sendo fundamental para a avaliação, o diagnóstico precoce e a prevenção (ZHAO et al., 2024; LING et al., 2025). Observa-se que grandes centros de estudos na área, como Grupo de Estudos de Cardio-Oncologia da Associação de Insuficiência Cardíaca (HFA) da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), o Conselho de Cardio-Oncologia da ESC (ESC-CCO) e a *International Cardio-Oncology Society* (ICOS) defendem o uso de tais biomarcadores para a avaliação cardiovascular basal no paciente a ser submetido a quimioterapia cardiotóxica, podendo auxiliar na constatação de pacientes com risco aumentado para tal efeito adverso que podem se beneficiar de estratégias cardioprotetoras (SAHA et al., 2025).

Estudo realizado no Brasil que avaliou o comportamento de biomarcadores cardíacos - troponina I (TnI), peptídeo natriurético tipo B (BNP), fração MB da creatina-fosfoquinase (CK-MB) e mioglobina - na predição de cardiotoxicidade relacionada à antraciclina em uma coorte de mulheres com câncer de mama demonstrou que eles possuem elevação precoce após primeira sessão de quimioterapia, no entanto não são capazes de prever cardiotoxicidade (SILVA et al., 2024). Outro limitante se dá pelo fato de serem marcadores inespecíficos suscetíveis ao sexo, raça, peso e outras comorbidades do paciente (LING et al., 2025).

No entanto, um estudo realizado na China verificou que níveis elevados de troponina I, associado a exposição à antraciclina > 4 ciclos e a outras variáveis, como radioterapia concomitante e uso de trastuzumabe foram identificados como risco para cardiotoxicidade. O índice de Tei aumentou ao longo do tempo ($P < 0.001$), indicando disfunção cardíaca subclínica progressiva. O índice de Tei após 4 ciclos de quimioterapia diferiu daquele antes da quimioterapia ($P < 0.05$) (JU et al., 2025).

Para ZHAO et al., 2025, a troponina I pode nem sempre é sensível o suficiente para identificar casos precoces ou leves de cardiotoxicidade induzida por antraciclina (AIC). Por outro lado, marcadores sanguíneos emergentes, como cfDNA e microRNA, demonstraram maior sensibilidade e especificidade tanto em cenários agudos quanto crônicos da cardiotoxicidade induzida por antraciclina. Os achados sugerem que esses marcadores podem complementar os biomarcadores tradicionais e podem ser combinados com técnicas de imagem para criar uma estrutura mais robusta para a detecção precoce.

Elevações leves ou moderadas, assintomáticas e transitórias de biomarcadores de lesão

cardíaca — especialmente troponinas — podem ocorrer sem causar disfunção cardíaca e, em geral, não alteram o prognóstico do paciente. Esse conceito levou ao surgimento do termo “cardiotoxicidade permissiva”, que descreve um nível limitado de lesão cardíaca considerado aceitável diante dos benefícios clínicos da continuidade do tratamento oncológico (MORENO-ARCINIEGAS et al., 2024).

Apesar das controversas, a Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia (2020) preconiza que a monitorização da cardiotoxicidade pela dosagem sérica de biomarcadores cardíacos pode ser realizada em pacientes de alto risco, devido fatores prévios ou expostos à farmacos, como as antraciclinas. A presença de níveis elevados de biomarcadores (NTproBNP e troponina) é indicativa de risco aumentado de cardiotoxicidade (evidência I, A).

O eletrocardiograma deve ser realizado na avaliação inicial e durante o tratamento, sendo mandatório para todos os pacientes que irão se submeter à terapia com alto risco de cardiotoxicidade. A cardiotoxicidade em suas variadas fases de manifestação podem ser identificadas no eletrocardiograma, exame de fácil acesso, disponibilidade e interpretação. Destaca-se a avaliação de arritmias, prolongamento do intervalo QT, anormalidades da onda T, critérios para sobrecarga de câmaras cardíacas. Recomenda-se calcular o QTc pela fórmula de Bazett ou Fridericia e utilizar o mesmo método durante a avaliação seriada do paciente (HAJJAR et al., 2020; TANWAR et al., 2025).

Na cardiotoxicidade, o comprometimento funcional cardíaco é mais bem validado pela função sistólica (fração de ejeção do ventrículo esquerdo - FEVE), cujo declínio está bem estabelecido como um sinal de pior prognóstico clínico a longo prazo (MORENO-ARCINIEGAS et al., 2024). A ecocardiografia (ECO) é padrão para avaliação cardíaca em pacientes antes, durante e após o tratamento do câncer, sendo a FEVE para diagnóstico, caracterização e prognóstico da insuficiência cardíaca, além de ser usada para monitoramento, decisões terapêuticas e elegibilidade em ensaios clínicos, mesmo carecendo de sensibilidade de detecção de alterações subclínicas (CHEN et al., 2025). O ECOTT com strain longitudinal global (SLG) destaca-se por ser mais sensível na identificação de cardiotoxicidade precoce, sendo a avaliação da função diastólica, em conjunto com outros parâmetros ecocardiográficos, auxiliares na avaliação do risco de cardiotoxicidade por antraciclinas (CHEN et al., 2025).

A Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia (2020) orienta que o ECOTT seja indicado em todos os pacientes submetidos à terapia cardiotóxica, devendo a FEVE ser avaliada pelo Simpson, exame de baixo custo e de boa disponibilidade, bem como o ECOTT 3D, que possui uma acurácia para avaliação sequencial da FEVE no paciente em terapia cardiotóxica

similar à ressonância nuclear magnética cardíaca. Tanto a deterioração da FEVE quanto o strain (SLG) estão incluídos na definição atual de cardiotoxicidade induzida por quimioterapia pelas diretrizes de prática clínica (CHEN et al., 2025).

A ressonância nuclear magnética cardíaca é padrão-ouro na avaliação da FEVE, sendo útil em pacientes com FEVE prévia limítrofe ou quando o ECOTT é inconclusivo (HAJJAR et al., 2020; THAVENDIRANATHAN et al., 2023). Permite a caracterização tecidual por meio de mapeamento de T1/T2, identificando edema, inflamação e fibrose, permitindo o diagnóstico diferencial com outras causas de miocardites não sendo ainda amplamente utilizado na prática clínica devido seu alto custo e pouca disponibilidade (HAJJAR et al., 2020; THAVENDIRANATHAN et al., 2023),

De acordo com o estudo de Ebrahim et al., (2025) a ressonância magnética cardíaca se mostrou grande utilidade na identificação precoce de alterações funcionais e estruturais miocárdicas induzidas por antraciclina, principalmente ao diferenciar o padrão de comprometimento em pacientes com sarcoma em comparação aos com câncer de mama. Além disso, fornece uma avaliação inicial completa da saúde cardíaca, essencial para a estratificação de risco antes do início da terapia.

4.3 ESTRATÉGIAS CARDIOPROTETORAS NA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTRACICLINAS

Inúmeros estudos estão estabelecendo estratégias cardioprotetoras em pacientes em pacientes em uso de terapia cardiotóxica, baseando-se em medidas farmacológicas e não farmacológicas, devendo a decisão do tratamento permear a gravidade do câncer e dos sintomas cardíacos, prognóstico oncológico, potenciais reações adversas e as preferências do paciente (MORENO-ARCINIEGAS et al., 2024; SAHA et al., 2025). Estipula-se que a abordagem inicial a ser implementada é a diminuição da exposição do paciente a doses cumulativas (< 360 mg/m² de doxorubicina ou dose equivalente de análogos de antraciclina), dando preferência às formulações lipossomais ou a agentes menos tóxicos, como a epirrubicina, idarrubicina e pela infusão venosa contínua (AVILA; BELFORD; JUNIOR, 2022; CAVALLI et al., 2025).

As terapias farmacológicas amplamente utilizadas são as que apresentaram eficácia na insuficiência cardíaca, uma vez que a cardiotoxicidade pode evoluir para esse fenômeno, destacando, assim, os betabloqueadores, IECA, BRA e antagonistas de aldosterona, principalmente em pacientes assintomáticos com ICFEP e níveis elevados de troponina

(MORENO-ARCINIEGAS et al., 2024; SAHA et al., 2025). Por meio de uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados controlados que incluiu 31 estudos totalizando 3228 participantes, identificou-se que os antagonistas dos receptores mineralocorticoides e a trimetazidina são cardioprotetores mais significativos, já a dexrazoxano e betabloqueadores mostraram benefícios potenciais, sendo a dexrazoxano superior (VACHARANUKRAUH et al., 2025).

O carvedilol é o betabloqueador amplamente difundido no contexto de cardioproteção, reduzindo a incidência de remodelamento cardíaco, estresse oxidativo e a cardiotoxicidade. Há evidências que sugerem que a combinação de IECA/BRA e betabloqueador, pelo seu sinergismo, podem promover ganho na SLG (LIU et al., 2025). Observa-se, também, que o enalapril e o ramipril reduzem a fibrose cardíaca e melhoram a FEVE em pacientes que recebem antraciclina (RATHI et al., 2025). Um estudo observou que o Ramipril e bisoprolol, administrados profilaticamente, reduziram significativamente o dano subclínico ao miocárdio em pacientes com câncer de mama tratados com antraciclina (MEATTINI et al., 2025). Vale destacar que, as terapias acima citadas não agem nos mecanismos específicos da cardiotoxicidade por antraciclina.

O dexrazoxano, utilizado em pacientes submetidos a altas doses de antraciclina ou radioterapia prévia, é um quelante de ferro que altera a configuração da topoisomerase 2 β , reduz a formação de radicais livres e protege os cardiomiócitos do efeito cardiotóxico, melhorando o SLG, reduzindo remodelamento cardíaco e os níveis séricos de proBNP e troponina, o que destaca a sua proteção funcional e química (RATHI et al., 2025; VACHARANUKRAUH et al., 2025; LIU et al., 2025). A limitação é o uso específico em pacientes com câncer de mama metastático, no qual a taxa de resposta oncológica, a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão não foram afetadas (RATHI et al., 2025; VACHARANUKRAUH et al., 2025).

Um estudo randomizado prospectivo que avaliou o uso de estatina na prevenção da cardiotoxicidade em pacientes com neoplasia de mama HER2+ evidenciou que o grupo tratado com rosuvastatina apresentou menor queda na FEVE após 3 e 6 meses, com níveis mais baixos de biomarcadores cardíacos, ou seja, reduziu a cardiotoxicidade, sendo, portanto, um agente promissor na proteção (KETTANA et al., 2024). Já em um ensaio randomizado, triplo-cego que avaliou o benefício da Ivabradina em pacientes receberam 5 mg 2x/dia ou placebo até 30 dias após a conclusão do tratamento, a cardiotoxicidade ocorreu em 57% no grupo ivabradina *versus* 50% no grupo placebo (odds ratio 1,32 [IC 95%: 0,61–2,83]; P = 0,477), não protegendo os pacientes com câncer contra cardiotoxicidade induzida por

antraciclina (RIZK et al., 2025).

Destaca-se, como pesquisa de impacto na literatura, o estudo PRADA II (ensaio clínico randomizado, paralelo, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico) que pesquisou o possível efeito cardioprotetor de sacubitril/valsartana *versus* placebo administrados concomitantemente à terapia para câncer de mama com antraciclina. Verificou-se que não houve a redução da FEVE na cardiotoxicidade pelo sacubitril/valsartana (OMLAND et al., 2025).

As medidas não farmacológicas apresentam destaque na literatura no que tange a prevenção de comprometimento cardiovascular em pacientes em uso de antraciclina, como cessar o tabagismo, mudança dietética, a prática de exercícios físicos anaeróbicos e de resistência e controle do peso (AVILA; BELFORD; JUNIOR, 2022; RATHI et al., 2025). No estudo randomizado controlado com 122 mulheres com câncer de mama em estágio inicial em uso de antraciclina e/ou anticorpos anti-HER verificou-se que a prescrição de exercícios em programas de reabilitação Cardio-oncológica atua prevenindo a disfunção cardíaca e na melhora cardiorrespiratória, atenuando a queda da FEVE e diminuindo o IMC em pacientes obesas. No entanto, não houve alteração significativa no SLG ou nos biomarcadores cardíacos (BALBOA et al., 2024).

Vale destacar, também, a importância do monitoramento dos biomarcadores e ecocardiografia que promovem a identificação de alterações cardíacas precoces e subclínicas, permitindo a promoção de intervenção protetores em momento oportuno (RATHI et al., 2025).

5 CONCLUSÃO

A cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, cujo protótipo é a doxorubicina, é um importante efeito adverso no cenário oncológico que confere morbimortalidade significativa em pacientes com câncer. O mecanismo ocorre principalmente por estresse oxidativo, alteração do cálcio intracelular, lesão mitocondrial, apoptose, ferroptose e inibição da topoisomerase II, destacando, como fatores de risco a dose cumulativa, geralmente acima de 550 mg/m², idade avançada, sexo feminino, presença de comorbidades cardiovasculares prévias, alterações metabólicas, como obesidade e terapia concomitante com radioterapia e imunoterapia (trastuzumabe).

Os métodos diagnósticos mais difundidos na literatura é o ecocardiograma convencional e com strain e ressonância nuclear magnética cardíaca que proporcionam identificar alterações estruturais, da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, edema e fibrose cardíaca. A dosagem de biomarcadores troponina e pró-BNP possui um excelente valor preditivo de lesão miocárdica em pacientes de alto risco, pois se elevam mesmo em condições subclínicas de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, sendo seu limitante a influência de outras variáveis, como sexo, raça, peso e outras comorbidades do paciente.

Atualmente, diversos estudos objetivam identificar estratégias cardioprotetoras na cardiotoxicidade, destacando o uso comprovado do dexrazoxano, quelante do ferro que protege o miocárdio da ferroptose, além de combinações de inibidores da ECA/BRA e betabloqueadores que são consolidados na prática clínica. Estudos recentes sugerem que o uso de estatinas pode possuir algum efeito cardioprotetor, minimizando o processo inflamatório e efeito antioxidante, bem como a preferência pela doxorubicina lipossomal, que penetra menos no tecido cardíaco, mitigando efeitos tóxicos. Ademais, implementação de atividades não farmacológicas, como realização de atividade física e reabilitação cardíaca podem auxiliar na prevenção.

REFERÊNCIAS

CAVALLI, G. D. et al. **Efficacy and cardiovascular safety of liposomal doxorubicin: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.** *Cardio-Oncology*, v. 11, n. 90, p. 1–13, 2025.

DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOTOXICITY: A comprehensive update. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 12, n. 207, p. 1–18, 2023.

HAJJAR, L. A. et al. **Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 115, n. 5, p. 1006–1043, 2020. DOI: 10.36660/abc.20201006.

LI, S. et al. **Prevention and treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.** *Cardio-Oncology*, v. 11, n. 66, p. 1–19, 2025.

LIU, R. et al. **Evaluating cardioprotective strategies for anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer: insights from a systematic review and network meta-analysis.** *Cardio-Oncology*, v. 11, n. 65, p. 1–18, 2025.

SILVA, E. N.; RIBEIRO, M. L.; CALDEIRA, L. C.; JORGE, A. J. L.; ROSA, M. L. G.; MESQUITA, E. T.; VILLACORTA, H.; MARTINS, W. A. **Biomarkers and prediction of anthracycline cardiotoxicity in breast cancer.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 122, n. 5, p. 123–131, 2024. DOI: 10.36660/abc.20230498.

VACHARANUKRAUH, P. et al. **Pharmacological interventions for anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 214, n. 1, p. 1–23, 2025.

DÍAZ-BALBOA, E.; PEÑA-GIL, C.; RODRÍGUEZ-ROMERO, B.; CUESTA-VARGAS, A. I.; LADO-BALEATO, O.; MARTÍNEZ-MONZONÍS, A.; PEDREIRA-PÉREZ, M.; PALACIOS-OZORES, P.; LÓPEZ-LÓPEZ, R.; GONZÁLEZ-JUANATEY, J. R.; GONZÁLEZ-SALVADO, V. **Exercise-based cardio-oncology rehabilitation for cardiotoxicity prevention during breast cancer chemotherapy: The ONCORE randomized controlled trial.** *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 85, p. 74–81, 2024. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.02.002.

CIAPPINA, G.; COLARUSSO, L.; MAIORANA, E.; OTTAIANO, A.; FRANCHINA, T.; PICONE, A.; FACCHINI, G.; BARRACO, C.; IENI, A.; PICCIONE, M. C.; ZITO, C.; BERRETTA, M. **Cardiotoxicity induced by anticancer therapies: a call for integrated cardio-oncology practice.** *Pharmaceutics*, v. 17, n. 11, p. 1399, 2025. DOI: 10.3390/ph17111399.

FITRIANTI, A. E.; WARDANI, N. O.; ASTUTI, A.; ANGGADIREDJA, K.; AMALIA, L.; ANDALASIA PUTRI, R.; ZAZULI, Z. **Cardiotoxicity in breast cancer therapy: risks, mechanisms, and prevention strategies.** *Diseases*, v. 13, n. 3, art. 130, p. 1–?, 2024. DOI: 10.3390/diseases13030130.

ZHANG, L.; SONG, J.; HANIF, W.; CLARK, R.; HAROUN, M.; DANDAMUDI, M.; SIMOZA, P. G.; SLIPCZUK, L.; GARCIA, M. J.; PU, M.; GONGORA, C. A.; NEILAN, T.

G.; MAKOWER, D. F.; CHAMBERS, E. C.; RODRIGUEZ, C. J. **Associations Between Social Determinants of Health, Allostatic Load, and Anthracycline Cardiotoxicity in a Diverse Patient Population.** *Journal of the American Heart Association*, v. 14, e036649, 2025. DOI: 10.1161/JAHA.124.036649.

ZHAO, M.; ZHANG, X.; ZHOU, D.; SONG, J. **Advancements in managing anthracycline-induced cardiotoxicity: insights from interventional clinical trials.** *Open Access Journal of Clinical Trials*, v. 17, p. 1–14, 2025. DOI: 10.2147/OAJCT.S501501.

JU, F.; GU, H.; YU, L.; ZHAO, G.; LIU, Y.; YIN, D.; NIU, J.; XUE, T.; YIN, C.; JIAO, L.; LI, C.; WU, J.; JI, Y. **Analysis of cardiotoxicity and risk factors of breast cancer chemotherapy drugs: a five-year single-centre retrospective study in early breast cancer.** *Cancer Management and Research*, v. 17, p. 455–468, 2025. DOI: 10.2147/CMAR.S482719.

LI, Z.; XING, J.; MA, X.; et al. **An orally administered bacterial membrane protein nanodrug ameliorates doxorubicin cardiotoxicity through alleviating impaired intestinal barrier.** *Bioactive Materials*, v. 37, p. 517–532, 2024. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.01.087.

BHUTANI, Vasvi; VARZIDEH, Fahimeh; WILSON, Scott; KANSAKAR, Urna; JANKAUSKAS, Stanislovas S.; SANTULLI, Gaetano. **Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Comprehensive Update.** *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, v. 12, n. 6, p. 207, 2025. DOI: 10.3390/jcdd12060207.

KURODA, J.; OIKAWA, M.; TOKUDA, E.; TACHIBANA, K.; SASAKI, E.; OHTAKE, T.; TAKEISHI, Y.; SAJI, S. **Development of cancer therapy-related cardiac dysfunction in anthracycline-treated breast cancer patients: a retrospective study.** *Supportive Care in Cancer*, v. 33, n. 1, p. 8, 2024. DOI: 10.1007/s00520-024-09067-0.

SAHA, Sarama; SINGH, Praveen K.; ROY, Partha; VEMURI, Vasa; RATAJCZAK, Mariusz Z.; SINGH, Mahavir; KAKAR, Sham S. **Cancer-Induced Cardiac Dysfunction: Mechanisms, Diagnostics, and Emerging Therapeutics in the Era of Onco-Cardiology.** *Cancers*, v. 17, n. 19, art. 3225, 2025. DOI: 10.3390/cancers17193225.

MEDEIROS, Alexandre Kreling; WIEHE, Mário. **Cardiotoxicidade induzida por quimioterapia (Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity).** *Acta Médica*, v. 39, n. 2, 2018.

QIU, Yun; JIANG, Piao; HUANG, Yingmei. **Cardiotoxicidade induzida por antraciclina: mecanismos, monitoramento e prevenção.** *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 10, art. 1242596, 19 dez. 2023. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1242596.

MORRENO-ARCINIEGAS, Andrea; CÁDIZ, Laura; GALÁN-ARRIOLA, Carlos; CLEMENTE-MORAGÓN, Agustín; IBÁÑEZ, Borja; et al. **Cardioprotection strategies for anthracycline cardiotoxicity.** *Basic Research in Cardiology*, v. 120, p. 71–90, 2025. DOI: 10.1007/s00395-024-01078-6.

KIM, Hyunjoo; HONG, Bomi; KIM, Sanghee; KANG, Seok-Min; PARK, Jeongok. **Chemotherapy-related cardiotoxicity and its symptoms in patients with breast cancer: a scoping review.** v. 13, art. 167, 2024. DOI: 10.1186/s13643-024-02588-z.

CHEN, Guoming; ZHOU, Huiping; WANG, Chengbin; QIN, Rui; YANG, Qingyi; HOU,

Yingyue; ZHANG, Meizhen; ZHANG, Cheng; WANG, Ning; FENG, Yibin. **Chemotherapy cardiotoxicity research in cancer patients: a bibliometric and visual analysis (1994–2024)**. *Frontiers in Oncology*, v. 15, art. 1502361, 2025. DOI: 10.3389/fonc.2025.1502361.

BRAHIM, El-Sayed H.; CHAUDHARY, Lubna; CHENG, Yee-Chung; SOSA, Antonio; AN, Dayeong; CHARLSON, John. **Cardiac MRI for differentiating chemotherapy-induced cardiotoxicity in sarcoma and breast cancer**. *Radiology and Oncology*, Milwaukee, v. 59, n. 1, p. 79-90, 2025.

AVILA, Mônica Samuel; BELFORT, Deborah de Sá Pereira; WANDERLEY JÚNIOR, Mauro Rogério de Barros. **Pharmacological primary prevention of chemotherapy-induced cardiomyopathy: what is the best approach?** *ABC Heart Failure & Cardiomyopathy*, v. 2, n. 1, p. 99-107, 2022.

RATHI, Aman; DHOKE, Akash; CHAVHAN, Rupali; DURGADE, Isha; DHOKE, Akash. **Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: a systematic review of mechanisms and cardio-protective strategies**. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 3, n. 7, p. 2041-2054, 2025. Review.

RIZK, Stephanie Itala; COSTA, Isabela Bispo Santos da Silva; CRUZ, Cecília Beatriz Bittencourt Viana; PILEGGI, Brunna; ANDRADE, Fernanda Thereza de Almeida; GONZALEZ, Thalita Barbosa; BITTAR, Cristina Salvadori; FUKUSHIMA, Julia Tizue; QUINTAO, Vinicius Caldeira; OSAWA, Eduardo Atsushi; ALVES, Juliana Barbosa Sobral; FONSECA, Silvia Moulin Ribeiro; GARCIA, Diego Ribeiro; PEREIRA, Juliana; BUCCHERI, Valeria; AVILA, Juliana; KAWAHARA, Lucas Tokio; BARROS, Cecilia Chie Sakaguchi; IKEOKA, Lucas Takeshi; NAKADA, Letícia Naomi; FELLINI, Mariella; ROCHA, Vanderson Geraldo; REGO, Eduardo Magalhães; HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KALIL FILHO, Roberto; LANDONI, Giovanni; HAJJAR, Ludhmila Abrahão. **Randomized, placebo-controlled, triple-blind clinical trial of ivabradine for the prevention of cardiac dysfunction during anthracycline-based cancer therapy**. *Journal of the American Heart Association*, v. 14, e039745, 2025. DOI: 10.1161/JAHA.124.039745.

KETTANA, Khlood M.; EL-HAGGAR, Sahar M.; ALM EL-DIN, Mohamed A.; EL-AFIFY, Dalia R. **Possible protective effect of rosuvastatin in chemotherapy-induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients: a randomized controlled trial**. *Medical Oncology*, v. 41, p. 196, 2024.

OMLAND, Torbjørn; HECK, Siri Lagethon; HOLTE, Espen; LILLEAASEN, Albulena Mecinaj; GYNNILD, Mari Nordbø; FAGERLAND, Morten Wang; VINJE-JAKOBSEN, Victoria; NÆS, Anne-Katrine Lislegaard; BLIX, Egil Støre; LARSEN, Alf Inge; GEISLER, Jürgen; GULATI, Geeta; WETHAL, Torgeir. **Sacubitril/Valsartan and prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy: the PRADA II randomized clinical trial**. *Circulation*, v. 152, p. 1136–1145, 2025. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.076616.

THAVENDIRANATHAN, P. et al. **Comprehensive cardiovascular magnetic resonance-based tissue characterization for cardiotoxicity surveillance in women with ERBB2-positive breast cancer**. *JAMA Cardiology*, 2023.

An L, Wuri J, Zheng Z, et al. **Microbiota modulate doxorubicin induced cardiotoxicity**. *Eur J Pharm Sci*. 2021;166:105977.

KALIL FILHO, R.; HAJJAR, L. A.; BACAL, F.; HOFF, P. M.; DIZ, M. del P.; GALAS, F. R. B. G.; et al. **I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 96, n. 2 Suppl 1, p. 1-52, 2011. DOI: 10.1590/S0066-782X2011000700001.

MEATTINI, I.; BECHERINI, C.; MARTELLA, F.; DEL BENE, M. R.; SAIEVA, C.; BACCI, C.; COLTELLI, L.; PILATO, G.; VISANI, L.; SALVESTRINI, V.; FRANCOLINI, G.; MARRAZZO, L.; BERNINI, M.; ORZALESI, L.; NORI, J.; BIANCHI, S.; OLIVOTTO, I.; MORANDI, A.; CURIGLIANO, G.; BARLETTA, G.; LIVI, L. **Cardioprotection in patients with anthracycline-treated breast cancer: final analysis from the 2 × 2 randomized, placebo-controlled, double-blind SAFE trial.** *ESMO Open*, v. 10, n. 6, 2025. DOI: 10.1016/j.esmoop.2025.105116.