

Quimioterapia e Cardiotoxicidade: avanços e desafios na cardio-oncologia – Uma revisão integrativa

Chemotherapy and Cardiotoxicity: advances and challenges in cardio-oncology – An integrative review

Quimioterapia y Cardiotoxicidad: avances y desafíos en la cardio-oncología – Una revisión integradora

Recebido: 23/07/2025 | Revisado: 01/08/2025 | Aceitado: 01/08/2025 | Publicado: 03/08/2025

Kênio Salgueiro Okamura

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0110-6534>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: keniosalgueiro@gmail.com

Géssica Dorta Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4380-0918>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: gessicadortasouza@gmail.com

Isabella Ibrahim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4211-8328>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: isabella_ibrahim@hotmail.com

Nathalia de Souza Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6061-914X>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: fernandes.ns@hotmail.com

Flávia Helena Fornazeiro Abegão

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1563-5318>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: flaviahelena8@hotmail.com

Bruna de Souza Gameiro Jorge da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8743-8934>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: brunagameiro8@hotmail.com

Resumo

Introdução: O aumento exponencial dos casos de neoplasias tem sido impactante de forma generalizada, culminando com o avanço os fármacos e quimioterapias implicadas no tratamento. Dentre as classes farmacológicas mais utilizadas destacam-se antraciclinas e as anti-HER2, que possuem como maiores exemplos doxorrubicina e trastazumabe, respectivamente. Drogas descritas frequentemente com a associação causal de cardiotoxicidade induzida pelos quimioterápicos. A cardiotoxicidade é definida pela presença confirmada de nova alteração cardiovascular durante ou após o tratamento sem outras possíveis causas etiológicas que possam justificar o quadro. Essa representa importante complicação durante o tratamento dos pacientes oncológicos, merecendo destaque no envolvimento do cardio-oncologista com a identificação precoce do acometimento cardiovascular, seu seguimento e tratamento. **Objetivo:** Estabelecer uma revisão atualizada sobre o tema cardiotoxicidade relacionada aos quimioterápicos, trastuzumabe e doxorrubicina, e importância do desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento. **Metodologia:** Será realizada uma pesquisa tipo não experimental, descritiva, revisão de literatura tipo integrativa de artigos encontrados nos sites oficiais do Pubmed® e Scielo® disponíveis entre os anos de 2018 e 2024, de acesso ao público. **Conclusão:** Conclui-se que não há questionamento na relação dos quimioterápicos e a cardiotoxicidade. E reforça-se a importância do acompanhamento cardiológico regular por meio de exames complementares para reconhecimento e intervenção precoce, visando evitar danos cardiovasculares irreversíveis.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Antineoplásicos; Cardio-oncologia.

Abstract

Introduction: The exponential increase in cancer cases has had a widespread impact, culminating in the advancement of drugs and chemotherapies involved in treatment. Among the most commonly used pharmacological classes are anthracyclines and anti-HER2 agents, with doxorubicin and trastuzumab being the main examples, respectively. These drugs are frequently described with a causal association with chemotherapy-induced cardiotoxicity.

Cardiotoxicity is defined as the confirmed presence of a new cardiovascular alteration during or after treatment without other possible etiological causes to justify the condition. This represents a significant complication during cancer treatment, highlighting the importance of the cardio-oncologist's involvement in the early identification of cardiovascular involvement, its monitoring, and treatment. Objective: To establish an updated review on the topic of cardiotoxicity related to chemotherapeutic agents, trastuzumab and doxorubicin, and the importance of developing prevention and treatment strategies. Methodology: A non-experimental, descriptive research will be conducted, through an integrative literature review of articles found on the official websites of PubMed® and SciELO®, available between the years 2018 and 2024, and publicly accessible. Conclusion: It is concluded that there is no doubt regarding the relationship between chemotherapeutic agents and cardiotoxicity. The importance of regular cardiological follow-up through complementary exams is reinforced, aiming at early recognition and intervention to prevent irreversible cardiovascular damage.

Keywords: Cardiotoxicity; Antineoplastic Agents; Cardio-oncology.

Resumen

Introducción: El aumento exponencial de los casos de neoplasias ha tenido un impacto generalizado, culminando con el avance de los fármacos y quimioterapias implicadas en el tratamiento. Entre las clases farmacológicas más utilizadas se destacan las antraciclinas y los agentes anti-HER2, cuyos principales ejemplos son la doxorrubicina y el trastuzumab, respectivamente. Estos medicamentos se describen frecuentemente con una asociación causal con la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. La cardiotoxicidad se define como la presencia confirmada de una nueva alteración cardiovascular durante o después del tratamiento, sin otras posibles causas etiológicas que puedan justificar el cuadro. Esta representa una importante complicación durante el tratamiento de los pacientes oncológicos, mereciendo atención especial por parte del cardio-oncólogo en la identificación precoz del compromiso cardiovascular, su seguimiento y tratamiento. Objetivo: Establecer una revisión actualizada sobre el tema de la cardiotoxicidad relacionada con los quimioterápicos, trastuzumab y doxorrubicina, y la importancia del desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento. Metodología: Se realizará una investigación no experimental, descriptiva, de revisión de literatura tipo integradora, con artículos encontrados en los sitios oficiales de PubMed® y SciELO®, disponibles entre los años 2018 y 2024, de acceso público. Conclusión: Se concluye que no hay cuestionamiento en la relación entre los quimioterápicos y la cardiotoxicidad. Se refuerza la importancia del seguimiento cardiológico regular mediante exámenes complementarios para el reconocimiento e intervención precoz, con el objetivo de evitar daños cardiovasculares irreversibles.

Palabras clave: Cardiotoxicidad; Antineoplásicos; Cardiooncología.

1. Introdução

O aumento exponencial dos casos de neoplasias dos mais variados tipos tem se mostrando cada vez mais preocupante e presente, como uma das principais causas de mortalidade mundial (Brant et al., 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) junto com a IARC (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer) em fevereiro de 2024 publicou uma pesquisa com mais de 100 países totalizando cerca de 20 milhões de casos novos de câncer, sendo os principais: câncer de pulmão, mama e colorretal (OMS, 2024). As principais causas de mortalidade no mundo são ocupadas pelas patologias oncológicas e pelas doenças cardiovasculares (Abdel-Qadir et al., 2019; Brant et al., 2017; GBDB, 2018), as quais prevalecem devido ao forte avanço tecnológico e principalmente terapêutico, permitindo aumento significativo da sobrevida populacional (Ala; Klein & Moslehi, 2019; Alencar Filho & Gonçalves, 2011).

Tal aumento vem se destacando nos estudos retrospectivos e comparativos, como o estudo realizado pelo A.C. Camargo Câncer Center (2023), o qual descreve um aumento de até cinco anos de sobrevida em todos os tipos de câncer, sendo diretamente proporcional aos avanços diagnósticos e terapêuticos. Terapias essas que incluem antraciclinas e agentes anti-HER2, como doxorrubicina e trastuzumabe respectivamente (American Cancer Society, 2021; Barish et al., 2019), amplamente utilizadas pela sua eficácia contra células cancerosas, permitindo cada vez mais a melhora da sobrevida dos pacientes (American Cancer Society, 2021; Hajjar et al., 2020; Henriksen, 2018; Perez et al., 2014).

No entanto, junto ao avanço farmacológico vieram os efeitos deletérios, o qual o sistema cardiovascular recebe destaque de forma importante, devido aos amplos efeitos cardiotóxicos (Alencar Filho & Gonçalves, 2011). Na década de 90 evidenciou-se que as doenças cardiovasculares tiveram uma ascensão na mortalidade, no contexto de efeitos colaterais associadas ao tratamento oncológico (Lyon et al., 2022; Sung et al., 2021). O manejo dessa nova relação, causa importante

impacto no tipo, dose e tempo de terapia anti câncer a ser iniciada, e requer expertise por parte dos profissionais que seguem esse paciente (Lancelloti et al., 2019; Lyon et al., 2022).

Os profissionais que formam essa nova disciplina cobrem a área de cardio-oncologia, representando no Brasil e no mundo, uma especialidade fundamental no manejo multiprofissional dos pacientes oncológicos (Lyon et al., 2022; Filho et al., 2011; Hajjar et al., 2020). Tornando relevante o aprofundamento da área cardio oncológica, e servindo de estímulo para o desenvolvimento da primeira Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia em 2011 com atualização em 2020 e a publicação do mais novo Guideline Europeu de Cardio-oncologia em 2022, descrevendo os riscos envolvidos no uso dos quimioterápicos e sua diversas formas de correlação com a cardiototoxicidade e dados implicados nos tratamentos (Filho et al., 2011; Hajjar et al., 2020; Lyon et al., 2022).

A cardiototoxicidade, recebeu diversas definições ao longo dos anos, desde critérios descritos pelo Comitê de Avaliação e Revisão Cardíaca (Seidman et al., 2002) apresentado no Quadro 1. Como a definição dada por Hajjar et al. (2020), que definiu a cardiotoxicidade induzida por antineoplásicos pela presença confirmada de nova alteração cardiovascular durante ou após o tratamento (alterações clínicas, laboratoriais e/ou imaginológicas) sem outras possíveis causas etiológica.

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico preliminar de disfunção cardíaca.

Cardiomiopatia caracterizada por uma diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) global ou mais grave no septo
Sintomas associados a insuficiência cardíaca
Sinais associados a insuficiência cardíaca, como o galope S3, taquicardia, ou ambos
Redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de pelo menos 5 para menos de 55% com sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca, ou uma queda na FEVE de pelo menos 10 para menos de 55%, sem sinais ou sintomas

Fonte: Adaptado de Seidman et al. (2002).

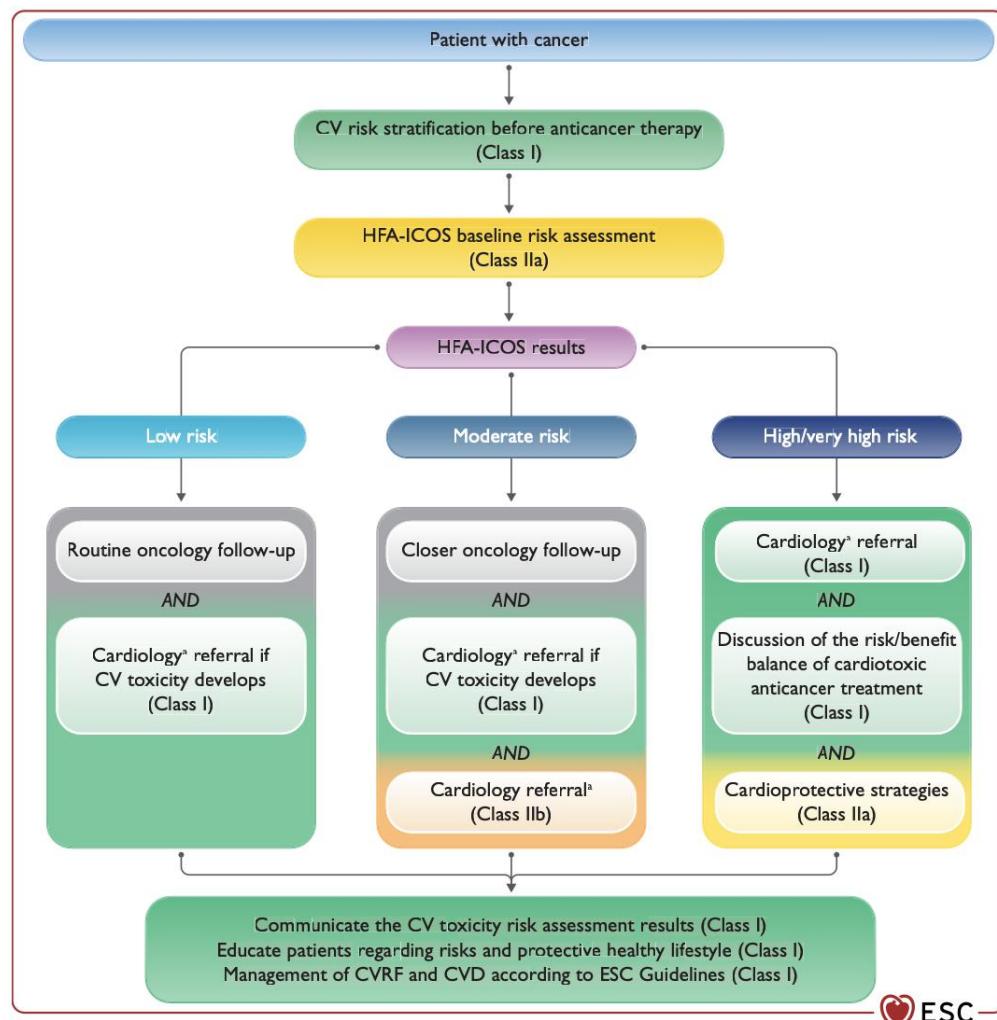
A cardiotoxicidade, recebeu diversas definições ao longo dos anos, desde critérios descritos pelo Comitê de Avaliação e Revisão Cardíaca (Seidman et al., 2002) apresentado no Quadro 1. Como a definição dada por Hajjar et al. (2020), que definiu a cardiotoxicidade induzida por antineoplásicos pela presença confirmada de nova alteração cardiovascular durante ou após o tratamento (alterações clínicas, laboratoriais e/ou imaginológicas) sem outras possíveis causas etiológica. Enquanto o Guideline da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) de 2022 traz o termo “cancer therapy-related cardiac dysfunction” (CTRCD), traduzida para disfunção cardíaca relacionada a terapia oncológica, o qual envolve o espectro de apresentações clínicas associadas a terapias de foco oncológico incluindo quimioterapia, radioterapia e imunoterapia (Lyon et al., 2022). Tal disfunção cardíaca podemos considerar, de forma complementar, está descrita nas definições descritas anteriormente tornando o termo amplo e completo.

Apesar do avanço terapêutico na área oncológica, efeitos adversos advindos dos tratamentos também avançaram em conjunto, causando complicações em diversos sistemas do corpo humano, principalmente o sistema cardiovascular (American Cancer Society, 2021; Barish et al., 2019). O acometimento cardiovascular pode afetar diferentes níveis, variando de toxicidade miocárdica, hipertensão e isquemia até acometimento direto do ventrículo esquerdo, causando insuficiência cardíaca, colaborando com os dados epidemiológicos de ascensão das cardiopatias como principal causa de morte em pacientes oncológicos (American Cancer Society, 2021; Brant et al., 2017; Ewer & Ewer, 2015; GBD, 2016; NG et al., 2024).

A classificação das CTRCDs pode se dar de múltiplas formas, podendo ser feita de acordo com os efeitos causados pelos fármacos, sugerido por Ewer em 2005, onde no tipo 1 os fármacos causam danos irreversíveis, enquanto o tipo 2 causaria disfunção ventricular esquerda predominantemente reversível. Ou também pela temporalidade dos efeitos colaterais, podendo ser aguda quando ocorre o acometimento cardíaco logo após a infusão da medicação até 14 dias após, e crônica que pode

surgir a partir ou após o primeiro ano tratamento (Hajjar et al., 2020; Narezkina; Nasim, 2019). As alterações agudas incluem alterações eletrocardiográficas do intervalo QT, arritmias, pericardite ou miocardite enquanto as disfunções ventriculares e cardiomiopatias graves são características da crônica (Adão; Leite-Moreira & Brás-Silva, 2013; Albini et al., 2010; Raschi et al., 2010).

Figura 1 – Estratificação de risco cardiovascular nos pacientes com câncer.



Legendas: CV: cardiovascular; DCV: doença cardiovascular; FRCV: fatores de risco cardiovascular; ESC: Sociedade Europeia de Cardiologia; HFA: Associação de Insuficiência Cardíaca; ICOS: Sociedade Internacional de Cardio-Oncologia. Fonte: Lyon et al. (2022).

O primeiro relato de CTRCD se deu em 1967, com a descrição de um caso de cardiototoxicidade associada a antraciclinas (Tan et al., 1967). As antraciclinas são medicações antineoplásicas que atuam em ciclos celulares inespecíficos, ou seja em qualquer momento de vida da célula, e possuem três principais mecanismos de ação: inibição da enzima topoisomerase II através das ligações interfilamentares, alteração do fluxo de íons transmembrana e produção de radicais livres causando lesão celular (Armenian & Bhatia, 2018; Esquivias & Asteggiano, 2015; Sawyer et al., 2010; Silva et al., 2023; Tonon & Polegato, 2024; Toste, 2022), permitindo assim, controle tumoral.

Todavia, tais mecanismos também alteram a integridade dos cardiomiócitos, ocorrendo uma produção aumentada de espécies reativas de oxigênio por influência na respiração mitocondrial. Causando assim, lesão das fibras cardíacas e apoptose celular ao nível miocárdico, gerando o efeito cardiotóxico do fármaco. Descrito em bibliografia como uma droga quimioterápica indutora de lesão cardíaca sendo predominantemente efeito dose dependente e acumulativo, portanto,

maior a dose e o tempo de uso, maior o risco de desenvolver CTRCD (Agunbiade; Zaghlol & Barac, 2019; Fiúza et al., 2016; Hajjar et al., 2020; Lyon et al., 2022; Schirone et al., 2022).

A dose acumulada é um ponto de grande relevância, pois a sua variação pode representar em alguns fármacos um aumento de 75% da dose equivalendo a 900% de aumento de incidência de cardiototoxicidade, exemplo descrito utilizando a doxorrubicina, o qual a dose de 400mg/m² representa uma incidência de 5% enquanto a de 700mg/m² equivale a 50% (Brat et al., 2017; Hajjar et al., 2020; Zamorano et al., 2016).

A toxicidade do fármaco pode acometer até 50% dos pacientes, de acordo com os fatores de risco (Quadro 2): droga utilizada, dose total acumulada, modo de administração do fármaco, irradiação mediastinal, tratamentos prévios, peso, sexo, idade, insuficiência renal, quimioterapias concomitantes e presença de condições de base principalmente cardiopatias (fração de injeção menor de 50%, miocardiopatia isquêmica, doença coronariana), hipertensão ou fatores genéticos associados (Hajjar et al., 2020; Toste, 2022; Zamorano et al., 2016).

As lesões comumente associadas ao uso de antraciclinas, com maior enfoque na doxorrubicina é a disfunção ventricular principalmente de função diastólica (Brant et al., 2017; Hajjar et al., 2020; Yalali et al., 2016), por isso a Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia (2020) e a Sociedade Europeia de Cardiologia (2022) estabeleceu como rotina, a realização de avaliações clínicas e ecocardiográficas a com análise função sistólica biventricular e diastólica, de forma periódica.

Realizando exames pré, durante e pós quimioterapia associada a dosagem de biomarcadores como troponina e o NT-proBNP classificando os pacientes a depender dos resultados permitindo traçar estratégias personalizadas de prevenção (Curigliano et al., 2020; Hajjar et al., 2020; Lyon et al., 2022).

Quadro 2 - Associação entre risco de cardiotoxicidade versus fatores de risco de base versus quimioterápico.

Fatores de risco de base	Antraciclinas	Agentes Anti-HER2
Insuficiência cardíaca / cardiomiopatia / disfunção cardíaca relacionada terapia oncológica	Muito alto risco	Muito alto risco
Doença valvar severa	Alto risco	Alto risco
IAM ou ICP ou CRM	Alto risco	Alto risco
Angina estável	Alto risco	Alto risco
Arritmia	-	Moderado risco
FEVE < 50%	Alto risco	Alto risco
FEVE entre 50-54%	Moderado risco	Moderado risco
Tropionina elevada	Moderado risco	Moderado risco
NT-proBNP elevado	Moderado risco	Moderado risco
Idade ≥ 80 anos	Alto risco	Alto risco
Idade entre 65-79 anos	Moderado risco	Moderado risco
Idade ≥ 75 anos	-	Alto risco
Hipertensão arterial	Moderado risco	Moderado risco
Doença renal crônica	Moderado risco	Moderado risco
Diabetes Mellitus	Moderado risco	Moderado risco
Hiperlipidemia	-	Moderado risco
Uso prévio de antraciclinas antes de anti-HER2	-	Moderado risco
Exposição prévia a antraciclinas	Alto risco	Moderado risco
Exposição prévia a Trastuzumabe	-	Muito alto risco
Radioterapia em tórax esquerdo ou mediastino	Alto risco	Moderado risco
Quimioterapia não antraciclinas	Moderado risco	-
Tabagismo atual ou história significativa	Moderado risco	Moderado risco
Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²)	Moderado risco	Moderado risco

Legendas: IAM: infarto agudo do miocárdio, ICP: intervenção coronariana prévia, CRM: cirurgia de revascularização miocárdica, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, NT-PROMP: peptídeo natriurético tipo B

*Demais fatores de risco não citados, pois sem risco associado. Fonte: Adaptado de Lyon et al. (2022).

Recentemente com o desenvolvimento das terapias anti tumorais com enfoque mais específico na terapia alvo, surgiram as medicações anti-HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2), o qual receptor se encontra presente em múltiplos tipos de cânceres. Os fármacos como pertuzumabe e trastuzumab são exemplos, que agem através da ligação com o domínio ErB2 do receptor HER2 reduzindo a sinalização inibição da via de sinalização desse receptor, por estar presente nos cardiomiócitos acaba causando lesões como dilatação miocárdica (Cueva et al., 2017; Hah; Lenihan & Ky, 2014; Toste, 2022).

No entanto, a alta variabilidade de efeitos a depender da dose, tempo de uso e até mesmo dose acumulada da droga representam fatores extrínsecos que podem afetar diretamente o tecido cardíaco podendo causar variados níveis de danos independente do fármaco utilizado, além de outros exemplos citados no Quadro 2 (Toste, 2022). Os danos cardíacos causados, podem variar entre hipertensão até infartos, tendo alta associação específica entre lesão cardíaca e fármaco diante das classes e medicações empregadas.

No caso das terapias alvo anti-HER2, no caso trastuzumabe, a alteração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pode atingir até 15-10% dos pacientes (Martel et al., 2017) podendo evoluir para insuficiência cardíaca. No entanto, possui reversibilidade, dependendo do nível de acometimento (Jerusalem; Lancellotti & Kim, 2019; Hajjar et al., 2020; Lyon et al, 2022). Devendo esses casos serem monitorados periodicamente através dos sintomas clínicos e ecocardiograma, sendo realizados pré, durante e após quimioterapia, e complementada com os biomarcadores (Curigliano et al., 2020; Hajjar et al., 2020; Leong et al., 2019; Lidbrink et al., 2019; Lyon et al., 2022).

O uso de exames de imagem como ecocardiograma (Berenguer et al., 2024; Borde et al., 2012), se mantém como o principal método de diagnóstico precoce de cardiotoxicidade (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021), podendo ser complementado através do eletrocardiograma e radiografia de tórax. Porém, em caso de pacientes potencialmente expostos a terapias de risco, o ecocardiograma pode ser usado para detectar alterações subclínicas de disfunção ventricular antes de progredir para cardiopatia, podendo ser feito em 2D ou até mesmo em 3D, o qual ocupa hoje o local de padrão ouro de avaliação ultrassonográfica (Lyon et al., 2022; Ribeiro et al., 2018; Oikonomou et al., 2019).

Inclusive facilitando a aferição do SLG (tensão longitudinal global), SCG (tensão circunferencial) ou SRG (tensão radial), as quais predizem a redução da FEVE, com valores com reduzidos sendo considerados alterados e servindo como marcador complementar da disfunção ventricular precoce (Guan, 2022; Hajjar et al., 2020; Ribeiro et al., 2018). Destacando-se que apesar da identificação precoce, tais alterações não possuem evidências de benefício ou indicação de terapia cardioprotetora precocemente (Guan, 2022; Ribeiro et al., 2018).

Além disso, é descrita medicina nuclear como a área do futuro com grande enfoque no estudo da função sistólica, diastólica, perfusão, inervação até mesmo metabolismo da célula cardíaca, permitindo um estudo mais aprofundado e direcionado ao sistema cardiovascular em toda sua complexidade (Mesquita & Resende, 2022).

No que tange os biomarcadores principalmente troponina e NT-proBNP ambos são altamente recomendados para seguimento, porém, ainda não há claro consenso sobre o uso dos mesmos para identificação precoce de cardiotoxicidade. Devendo, portanto, serem usados como ferramenta complementar ao demais métodos e seguimento clínico do paciente (Hajjar et al., 2020; Lyon et al., 2022).

Independente da droga quimioterápica ou do tipo de câncer, todos os pacientes expostos à riscos para doença cardiovascular, devem receber orientações de mudança de estilo de vida, sendo tais aplicáveis também aos pacientes oncológicos ou submetidos a quimioterapia (Hajjar et al., 2020; Lyon et al., 2022; Mao et al., 2019; Neves, 2023). Além das medidas não farmacológicas, em algumas situações pode ser necessários o uso de medicamentos como IECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina), BRA (antagonistas do receptor de angiotensina), anti diabéticos ou anti dislipidêmicos (Hajjar et al., 2020; Alencar Filho & Gonçalves, 2011).

Diante da detecção de sinais de cardiototoxicidade, como por exemplo alterações ecocardiográficas com redução da FEVE ≤ 50% ou elevação de troponina, está indicada início de terapias medicamentosas como IECA ou BRA ou até mesmo betabloqueadores com intuito de prevenir disfunção ventricular (Hajjar et al., 2020; Lewinter et al., 2022; Lyon et al., 2022; Neves, 2023; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021).

O seguimento é fundamental, pois a depender da intensidade dos achados, em alguns casos, pode ser necessário suspender temporariamente ou até mesmo definitivamente a quimioterapia em curso (Avila et al., 2023; Hajjar et al., 2020; Lyon et al., 2022; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021). Posto isso, todos os pacientes com alterações cardíacas durante tratamento de câncer, devem ser encaminhados e seguidos em conjunto por um cardio-oncologista (Hajjar et al., 2020; Alencar Filho & Gonçalves, 2011). O qual se faz fundamental no seguimento e cuidado integral do paciente oncológico, desde a sua avaliação pré terapia até o acompanhamento pós exposição aos fármacos.

Em sumo, a longevidade conseguida através dos avanços oncológicos contrapõe-se com as repercussões cardiológicas, correspondendo no final há uma duplicação dos gastos públicos (Fernandes et al., 2019), a qual poderia ser evitada através de medidas preventivas visando objetivamente impedir tais desfechos. O objetivo do presente artigo é estabelecer uma revisão atualizada sobre o tema cardiotoxicidade relacionada aos quimioterápicos, trastuzumabe e doxorrubicina, e importância do desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa não experimental, de revisão bibliográfica sistemática de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados e qualitativa em relação à discussão sobre os artigos (Pereira et al., 2018; Gil, 2017) de revisão integrativa (Crossetti, 2012). A pesquisa dos artigos foi realizada pelo pesquisador através da base de dados oficiais do Pubmed® e Scielo® disponíveis entre os anos de 2018 e 2024, de acesso ao público. Foram avaliados um total de 25 publicações, que após análise criteriosa foram reduzidas a 13 artigos, vide Figura 2. Esses foram comparados em seguida para estabelecimento de pontos em comum.

Os critérios de incluíram artigos ou publicações encontrados nas bases de dados Pubmed® e Scielo®, que abordassem o tema cardiotoxicidade associado a trastuzumabe e doxorrubicina, utilizando essas palavras-chave na busca. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, estudos experimentais, assuntos não associados as drogas citadas ou cardiotoxicidade associada, e publicações realizadas antes de 2018.

Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para a revisão bibliográfica.



Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

Os pontos fortes da pesquisa incluíram enriquecimento bibliográfico e enquanto os pontos fracos incluem viés do pesquisador durante a avaliação dos artigos e correlação dos mesmos, bem como a limitação dos estudos primários envolvendo o assunto em questão. Por se tratar de uma revisão bibliográfica, não será realizada avaliação específica ou cálculo de dados epidemiológicos e nem colocação do trabalho no Comitê de Ética (CEP) visto que não houve envolvimento de humanos.

3. Resultados e Discussão

O Quadro 3, a seguir apresenta, de forma resumida, as publicações analisadas.

Quadro 3 - Síntese dos estudos sobre cardiotoxicidade associada a doxorrubicina e trastuzumabe.

Título	Autores	Ano e local de publicação	Metodologia
Cardio-oncology: Understanding the different mechanisms of cardiovascular toxicity	Júlia Cristina Toste	2022 Portugal	Revisão de literatura
A Inibição do Sistema Renina-Angiotensina e o Bloqueio Beta Adrenérgico podem ser Úteis para Atenuar a Cardiotoxicidade por Antraciclinas	Mario Fritsch Neves	2023 Brasil	Metassíntese qualitativa e revisão integrativa
Is dyslipidemia a risk factor for trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients? A systematic review and meta-analysis	Jaime Pinho, Miguel Carvalho, Mariana Paiva, Nuno Teixeira-Tavares, Cristina Costa-Santos e Carla Sousa	2022 Portugal	Meta-análise e revisão sistemática
Clinical experience of a cardio-oncology consultation at a tertiary university hospital in Portugal: An observational study	Manuela Fiúza, Andreia Magalhães, Miguel Nobre Menezes, Paula Costa, Leonor Abreu Ribeiro, Catarina Abreu, Raquel Brás, Joana Vieira, Ana I. Duarte, Pedro Morais, Beatriz Silva, Luís Costa e Fausto J. Pinto.	2021 Portugal	Estudo observacional retrospectivo
Evolução da Captação Miocárdica de 18F-FDG em Paciente com Diagnóstico de Cardiotoxicidade	Diego Rafael Freitas Berenguer, Monica de Moraes Chaves Becker, Roberto de Oliveira Buril, Paula Araruna Bertão, Brivaldo Markman Filho e Simone Cristina Soares Brandão.	2024 Brasil	Relato de caso
Aumento de Captação Cardíaca de 18F-FDG Induzida por Quimioterapia em Pacientes com Linfoma: Um Marcador Precoce de Cardiotoxicidade?	Mayara L. C. Dourado, Luca T. Dompieri, Glauber M. Leitão, Felipe A. Mourato, Renata G. G. Santos, Paulo J. Almeida Filho, Brivaldo Markman Filho, Marcelo D. T. Melo e Simone C. S. Brandão.	2021 Brasil	Estudo observacional retrospectivo
Avaliação econômica do uso de dexrazoxano na profilaxia de cardiotoxicidade em crianças em tratamento quimioterápico com antraciclinas	Ricardo Ribeiro Alves Fernandes, Cid Manso de Mello Vianna, Paulo Gomes de Freitas, Renata Leborato Guerra e Flávia Miranda Corrêa.	2019 Brasil	Análise de custo-efetividade e revisão sistemática
Antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina e Betabloqueadores na Prevenção da Cardiotoxicidade por Antraciclinas: Revisão Sistemática e Metanálisis	Monica Samuel Avila, Suellen Rodrigues Rangel Siqueira, Lucas Waldeck,Silvia Moreira Ayub-Ferreira, Richard Takx, Marcio Sommer Bittencourt e Edimar Alcides Bocchi	2023 Brasil	Meta-análise
Safety of Continuing Trastuzumab for Mild Cardiotoxicity: A Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Study	Sivisan Suntheralingam; Nichanan Osataphan; Coleen Power; Chun-Po Steve Fan; Husam Abdel-Qadir; Eitan Amir e Paaladinesh Thavendiranathan	2024 Canadá	Estudo tipo coorte retrospective pareado
RNA Não Codificante Longo, Apoptose e Cardiotoxicidade Induzida por Doxorrubicina	Carolina R. Tonon e Bertha F. Polegato	2024 Brasil	Metassíntese qualitativa e revisão integrativa
Valor Diagnóstico de Parâmetros Tridimensionais de Strain de Imagem de Speckle Tracking para Detecção de Disfunção Cardíaca Relacionada à	Yingying Guan	2022 China	Meta-análise

Quimioterapia do Câncer: Uma Metanálise			
Detecção Precoce e Monitoramento da Disfunção Ventricular Esquerda Secundária à Quimioterapia do Câncer pelos Métodos de Imagem	Mario Luiz Ribeiro, Antônio José Lagoeiro Jorge, Marcelo Souto Nacif e Wolney de Andrade Martins.	2018 Brasil	Meta-análise e revisão sistemática
Função Atrial em Pacientes com Câncer de Mama Após tratamento com Antraciclinas	Yalin Tolga Yaylali, Ahmet Saricopur, Mustafa Yurdas, Hande Senol e Gamze Gokoz-Dogu	2016 Turquia	Estudo retrospectivo

Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

4. Discussão

4.1 Mecanismos fisiopatológicos que geram a cardiotoxicidade associada ao quimioterápico doxorrubicina

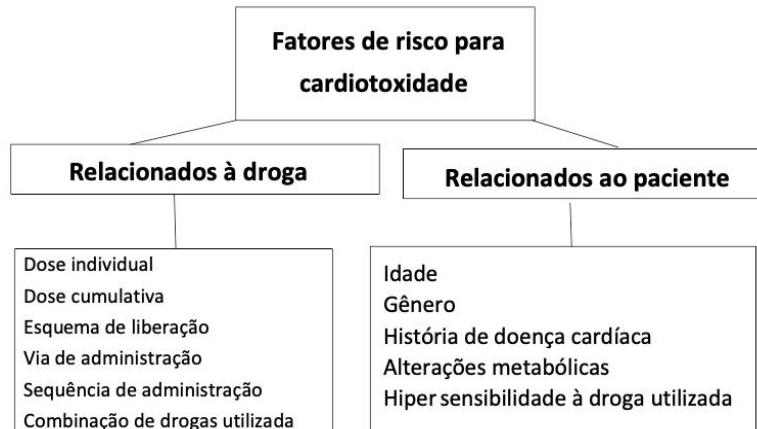
Os mecanismos de cardiotoxicidade das antraciclinas é do tipo 1, ou seja, se dá por meio de apoptose celular e necrose miocárdica com produção de estresse oxidativo com espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico endotelial, complexo de ferro, os quais associados a peroxidação da membrana lipídica, causada pela ativação da caspase-9/3 com consequente abertura da membrana mitocondrial e apoptose dos cardiomiócitos de forma diretamente dose-dependentes (Esquivias & Asteggiano, 2015; Sawyer et al., 2010; Silva et al., 2023; Tonon & Polegato, 2024; Toste, 2022).

Além disso, também ocorre a interação das antraciclinas com os ácidos nucléicos, impedindo a sintetização do DNA e RNA de proteínas específicas de transcrição (por exemplo, lncRNA OXCT1-AS1), as quais tem importante função da regulação dos genes cardíacos gerando um quadro conhecido como sarcopenia cardíaca (Sawyer et al., 2010), que altera também o equilíbrio eletrolítico principalmente dos íons de cálcio gerando desequilíbrio de função cardíaca (Esquivias; Asteggiano, 2015; Toste, 2022; Tonon & Polegato, 2024).

4.2 Fatores de risco para desenvolvimento de cardiotoxicidade associada ao quimioterápico doxorrubicina

Os fatores de risco associados com a cardiotoxicidade são inúmeros, podendo ser apresentados conforme sua relação com as características do medicamento ou relacionadas a características do paciente, vide Figura 3 (Alencar Filho & Gonçalves, 2011). Em alguns fármacos mais utilizados, temos fatores de risco específicos que podem aumentar a chance de cardiopatia, vide Figuras 3 e 4 (Hajjar et al., 2020).

Figura 3 – Representação esquemática dos fatores que afetam cardiotoxicidade,



Fonte: Alencar Filho & Gonçalves (2011).

Figura 4 – Representação esquemática dos fatores de risco e a terapia com antraciclinas.

Fatores de risco	Risco aumentado no caso de	
Idade	<18 anos ou > 65 anos	
Sexo	Feminino	
Modo de administração	Injeção rápida	
Dose cumulativa	Daunorrubicina	550 - 800 mg/m²
	Doxorrubicina	≥ 250 mg/m²
	Epirrubicina	900 - 1000 mg/m²
	Idarrubicina	150 - 225 mg/m²
Irradiação mediastinal	Irradiação mediastinal precoce ou concomitante	
Doenças cardiovasculares prévias	Miocardiopatia isquêmica e não isquêmica, doença arterial coronária e hipertensão arterial	
Distúrbios eletrolíticos	Hipocalcemia, hipomagnesemia	
Fração de ejeção	<50%	
Terapia concomitante	Trastuzumabe, agentes alquilantes, inibidores de sinalização	

Fonte: Hajjar et al. (2020).

4.3 Formas de rastreio de cardiototoxicidade associada ao quimioterápico doxorrubicina

As formas de rastreio de cardiotoxicidade no caso das antraciclinas são importantes devido ao alto risco de acometimento da função cardíaca (Yaylali et al., 2016), devem se basear em avaliações clínicas associada a dosagem de biomarcadores cardíacos dentre eles troponina e peptídeos natriuréticos e exames de imagem ecocardiográficos de preferência 3D (Guan, 2022; Ribeiro et al., 2019) dependendo da estratificação de risco (Čelutkienė et al., 2020; Lyon et al., 2022; Pudil et al., 2020).

O rastreio deve ser feito antes da quimioterapia e após 12 meses de finalização da quimioterapia para todos os pacientes, independente do risco (Cardinale et al., 2015; Lyon et al., 2020; Lyon et al., 2022). Em pacientes de baixo e moderado risco com dose abaixo de 250mg/m² de Doxorrubicina podem realizar o rastreio citado anteriormente, em caso de doses ≥ 250mg/m² avaliações ecocardiográficas adicionais são indicadas, porém sem descrição de frequência. No caso de pacientes de alto ou muito alto risco, é recomendado realizar eco a cada dois ciclos de quimio e após 3 meses da finalização da quimio (Cardinale et al., 2015; Lyon et al., 2022), descritos resumidamente na Figura 5.

No caso dos biomarcadores, os pacientes de alto e muito alto risco, devem colher antes da quimio, e com 3 e 12 meses após finalização da terapia, enquanto os de baixo e moderado risco, de acordo novamente com a dose, devem fazer entre os primeiros três meses pós término da terapia (Lenihan et al., 2016; Michel et al., 2020).

Figura 5 – Monitorização da cardiototoxicidade dos pacientes tratados com antraciclinas.



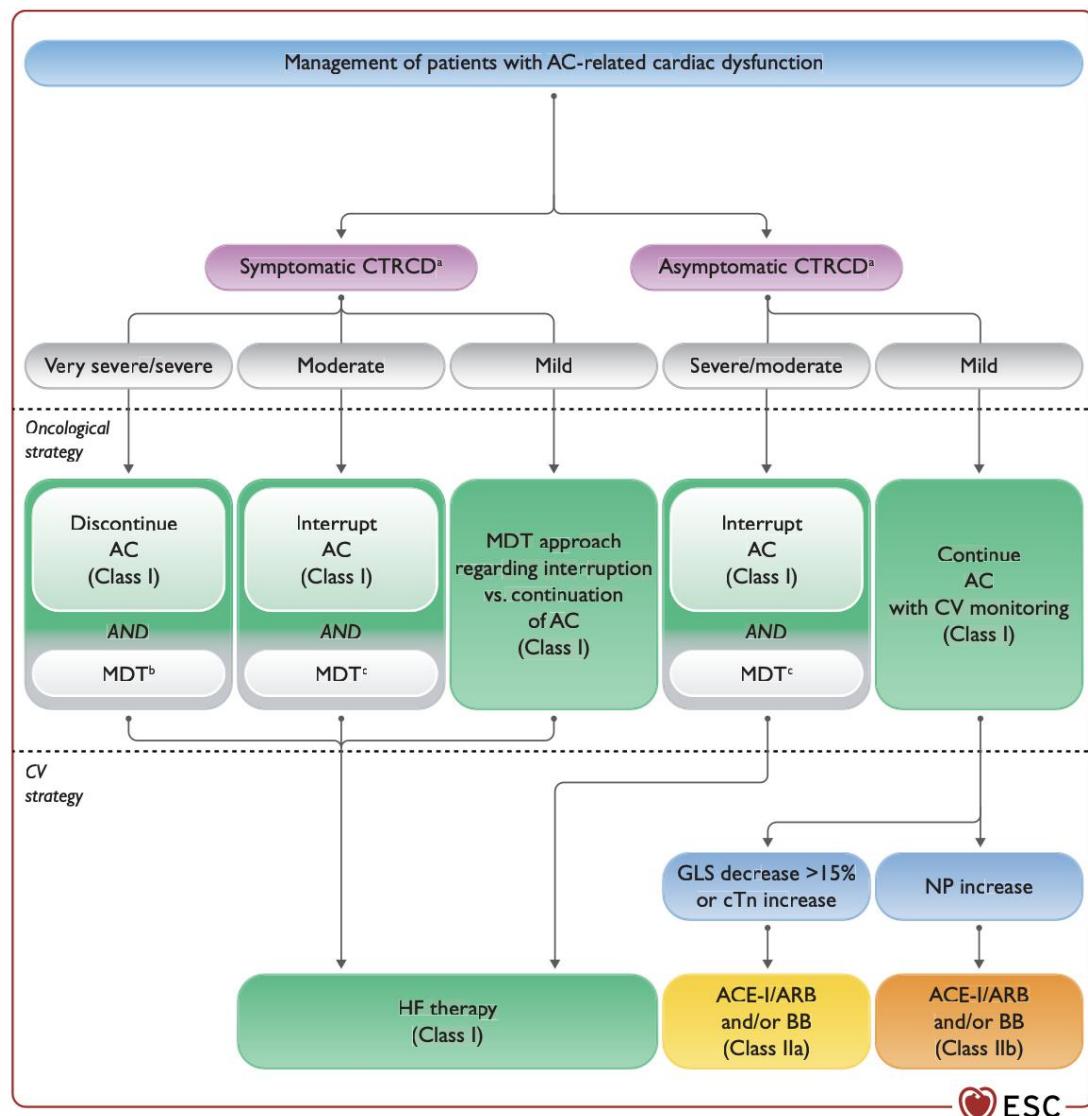
Legendas: cTn: troponina cardíaca; C: ciclo de quimioterapia; ECG: eletrocardiograma; M: meses; NP: peptídeos natriuréticos; TTE: ecocardiograma transtorácico; tx: tratamento. Fonte: Lyon et al. (2022).

4.4 Formas de tratamento de cardiototoxicidade associada ao quimioterápicos doxorrubicina

O tratamento de cardiotoxicidade associada ao uso de antraciclinas se baseia no tratamento no nível de acometimento cardíaco do paciente. O uso de IECAS ou BRAS ou betabloqueadores são indicadas de acordo com o seguimento cardiovascular do paciente, seguindo as orientações de tratamento para insuficiência cardíaca aguda e crônica já seguida nos pacientes não oncológicos, salve contraindicação ou baixa tolerância (Herrmann et al., 2022; Lyon et al., 2022).

Ademais, algumas medicações têm maior indicação a depender da sintomatologia do paciente (sintomático ou assintomático) e em seguida com a gravidade do acometimento cardíaco (leve, moderado, severo ou muito severo), como descrito na Figura 6 (Dong et al., 2020; Herrmann et al., 2022; Lyon et al., 2022; McDonagh et al., 2021).

Figura 6 – Fluxograma de manejo da disfunção cardíaca associada a antraciclinas.



Legendas: AC: quimioterapia com antraciclinas; ACE-I: inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARB: bloqueadores dos receptores de angiotensina; BB: betabloqueadores; cTn: troponina cardíaca; CTRCD: disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer; CV: cardiovascular; GLS: strain longitudinal global; HF: insuficiência cardíaca; LV: ventrículo esquerdo; LVEF: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MDT: equipe multidisciplinar; NP: peptídeos natriuréticos.

Fonte: Lyon et al. (2022).

Independentemente da droga quimioterápica ou do tipo de câncer, todos os pacientes expostos à riscos para doença cardiovascular, é fundamental orientações como cessação do tabagismo e alcoolismo, perda de peso ou manutenção do peso ideal, prática de atividade física, sendo tais aplicáveis também aos pacientes oncológicos ou submetidos a quimioterapia (Hajjar et al., 2020; Lyon et al., 2022; Mao et al., 2019; Neves, 2023).

4.5 Indicações de pausa ou suspensão de quimioterapia diante dos quadros de cardiotoxicidade associada ao quimioterápico doxorrubicina

A presença de alterações clínicas como novos sintomas, alterações de função cardíaca, alteração de imagem cardíaca ou aumento de algum biomarcador durante a monitorização do paciente deve levantar a suspeita de possível cardiotoxicidade ligada ao uso de antraciclinas (Lyon et al., 2022; Zamorano et al., 2016).

Nesses casos é fortemente indicada a discussão conjunta da equipe de oncologia com a cardio-oncologia, visto que em alguns casos é necessário inclusive suspender a terapia quimioterápica (Curigliano et al., 2020; Ribeiro et al., 2019). Em caso de pacientes com sintomas severos é recomendada a suspensão da quimioterapia, enquanto em casos moderados pode ser feita a interrupção temporária (Lyon et al., 2022). Visto que, tal decisão deve se basear no tipo de medicamento utilizado e o nível de acometimento identificado, sendo apresentado pela Diretriz Brasileira de cardio-oncologia (2020), como demonstrado na Figura 7.

Figura 7 – Fluxograma de manejo da insuficiência cardíaca e disfunção ventricular por terapia com antraciclinas.



Legenda: ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; QT: quimioterapia; IC: insuficiência cardíaca; tto: tratamento. Fonte: Hajjar et al. (2020).

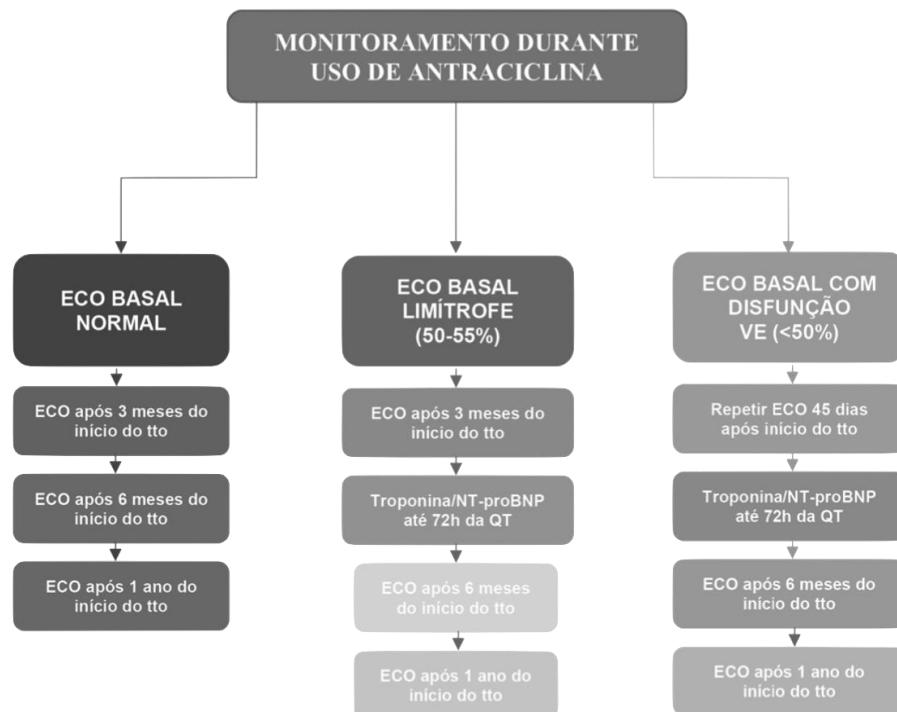
O retorno da terapia deve ser amplamente discutido, e em casos onde a mesma deve ser retomada recomenda-se reduzir a dose do quimioterápico, avaliar possível troca por opção lipossomal ou adicionar como pré tratamento o uso de dexrazoxane (Lyon et al., 2022). Independente do caso, é sempre importante que os pacientes sejam avaliados de forma completa para decidir pela suspensão ou troca da medicação.

4.6 Formas de prevenção de cardiotoxicidade associada ao quimioterápicos doxorrubicina

As recomendações apresentadas no caso de terapias com antraciclinas incluem cuidados pré início de terapia bem como seguimento durante o tratamento, incluindo ecocardiograma pré e após 12 meses do término do tratamento, em pacientes de alto e muito alto risco considera-se realizar 2 ciclos de ecocardio e 3 meses após término da terapia (Lyon et al., 2022). Em

outas bibliografias é apresentado o ecocardiograma como o indicador de programação do monitoramento, como mostrado na Figura 8.

Figura 8 – Fluxograma de monitoramento ecocardiográfico dos pacientes em uso de antraciclinas.



Legenda: ECO: ecocardiograma; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; QT: quimioterapia; tto: tratamento. Fonte: Hajjar et al. (2020).

Diante do uso de antraciclinas, é indicado realização exames pré quimio, 3 meses após início, depois 6 meses e depois 1 ano pós início, podendo em caso de alterações ecocardiográficas serem adicionados biomarcadores dentre eles troponina e o NT-proBNP além da redução do intervalo entre os exames (Curigliano et al., 2020; Hajjar et al., 2020).

Reforçando sempre que os pacientes podem estar expostos à riscos para doença cardiovascular, e é básico no tratamento e prevenção a orientação de mudanças no estilo de vida, como comentado anteriormente (Hajjar et al., 2020; Lyon et al., 2022; Mao et al., 2019; Neves, 2023).

4.7 Mecanismos fisiopatológicos que geram a cardiototoxicidade associada ao quimioterápico trastuzumabe

Enquanto as anti-HER2, considerados fármacos do tipo anticorpo monoclonal, ainda não possui seu mecanismo totalmente esclarecido, mas são descritas de forma geral como um mecanismo de ação do tipo 2, os quais não tem relação com dose acumulada, e possuem reversibilidade na maioria dos casos (Adão et al., 2012), os que as torna diferente das antraciclinas (Sawyer et al., 2010; Toste, 2022).

De acordo Sawyer et al., (2010), o alvo terapêutico de inibição da via HER2 presente nos cardiomiócitos, é o mecanismo de cardiotoxicidade visto que essa via seria responsável pela ação anti apoptótica que pouparia as células da morte celular. Outro mecanismo, inclui a resposta intracelular regulada pela mitocôndria, que quando ligada ao HER2 sofre uma depleção de ATP causando uma disfunção contrátil dos cardiomiócitos (Adão et al., 2012).

Apesar de tal ação, a expressão HER2 ou ativação da via gera proteção contra o estresse oxidativo e consequentemente morte celular, tornando claro que as vias envolvidas são mais complexas do que o conhecido até o momento (Adão et al., 2012).

4.8 Fatores de risco para desenvolvimento de cardiotoxicidade associada ao quimioterápico trastuzumabe

Apesar de não serem relacionadas a doses acumuladas, o trastuzumabe também tem um risco cardiotoxico associado as altas doses, por exemplo, acima de 300mg/m², o qual associado com outros fatores de risco torna-se mais tóxico (Adão et al., 2012).

Figura 9 - Representação esquemática dos fatores de risco e a terapia anti-HER2.

Agentes	Fatores de risco de cardiotoxicidade
Anti-HER2	<ul style="list-style-type: none">• Tratamento prévio ou concomitante com antraciclina
• Trastuzumabe	<ul style="list-style-type: none">• Idade > 50 anos
• Pertuzumabe	<ul style="list-style-type: none">• Índice de massa corpórea > 30 kg/m²
• T-DM1	<ul style="list-style-type: none">• Disfunção ventricular esquerda prévia
	<ul style="list-style-type: none">• Hipertensão arterial
	<ul style="list-style-type: none">• Radioterapia mediastinal prévia

Legenda: HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; T-DM1: ado-trastuzumabe entansina. Fonte: Hajjar et al. (2020).

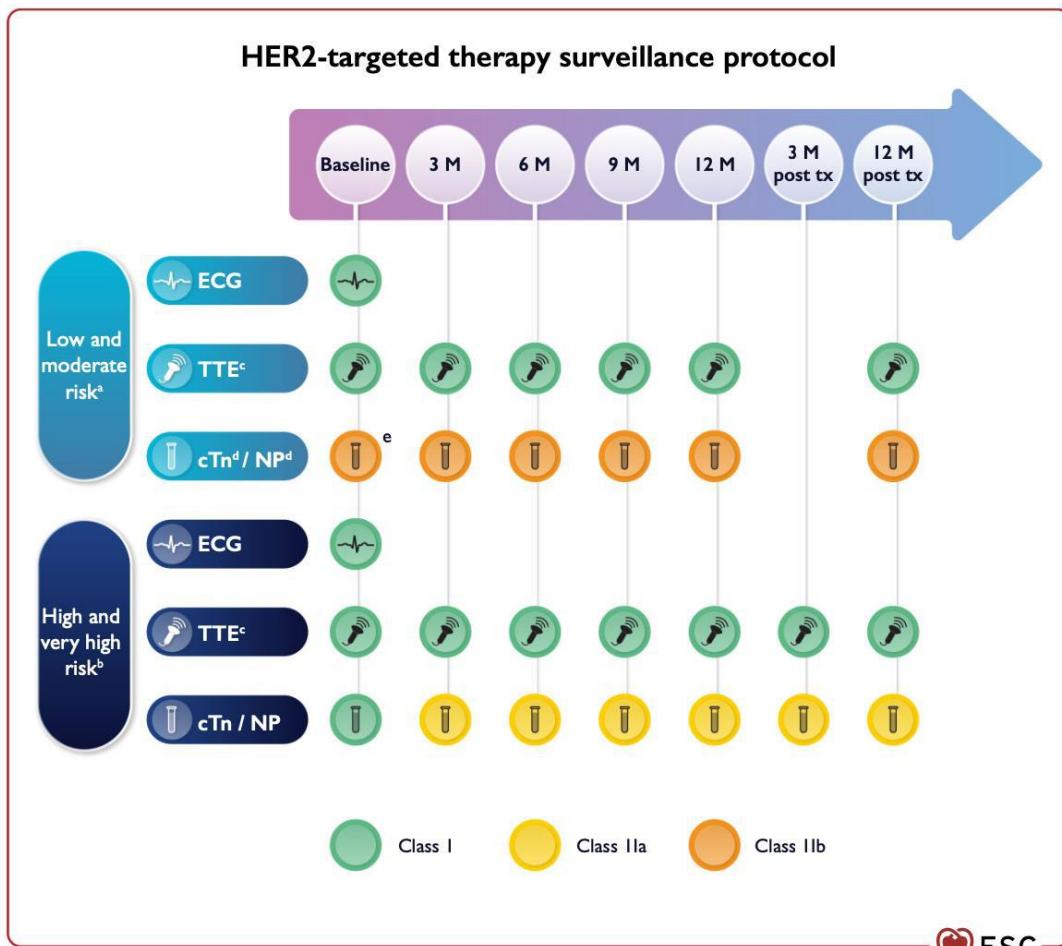
Dentre os fatores de risco relacionados aos anti-HER2, descritos na Figura 9 (Hajjar et al., 2020), destaca-se também as doenças cardiovasculares prévias como IAM, cirúrgicas cardíacas, diabetes mellitus, idade acima de 70 anos entre outros, que foram detalhadas no Quadro 3 citado anteriormente.

4.9 Formas de rastreio de cardiotoxicidade associada ao quimioterápico trastuzumabe

No caso de terapias com anti-HER2, é importante destacar que eles são altamente associados a disfunção ventricular esquerda, devendo se ficar extremamente atentos aos pacientes de alto e muito alto risco (Martel et al., 2017; Suntheralingam et al., 2024). Portanto, todos os pacientes devem realizar controle ecocardiográfico antes do início da terapia, devendo em casos de terapia adjuvante serem a avaliados cada 3 meses até 12 meses da finalização do tratamento (Cameron et al., 2017; Lyon et al., 2022).

Portanto, diante do uso de tais fármacos orienta-se o seguimento ecográfico pré e a cada 3 meses durante a quimioterapia associada a estudo ecocardiográfico (Curigliano et al., 2020; Lyon et al., 2022), junto do eletrocardiograma e biomarcadores – descritos de forma didática na Figura 10.

Figura 10 – Monitorização da cardiotoxicidade dos pacientes tratados com anti-HER2.



Legendas: cTn: troponina cardíaca; C: ciclo de quimioterapia; ECG: eletrocardiograma; M: meses; NP: peptídeos natriuréticos; TTE: ecocardiograma transtorácico; tx: tratamento. Fonte: Lyon et al. (2022).

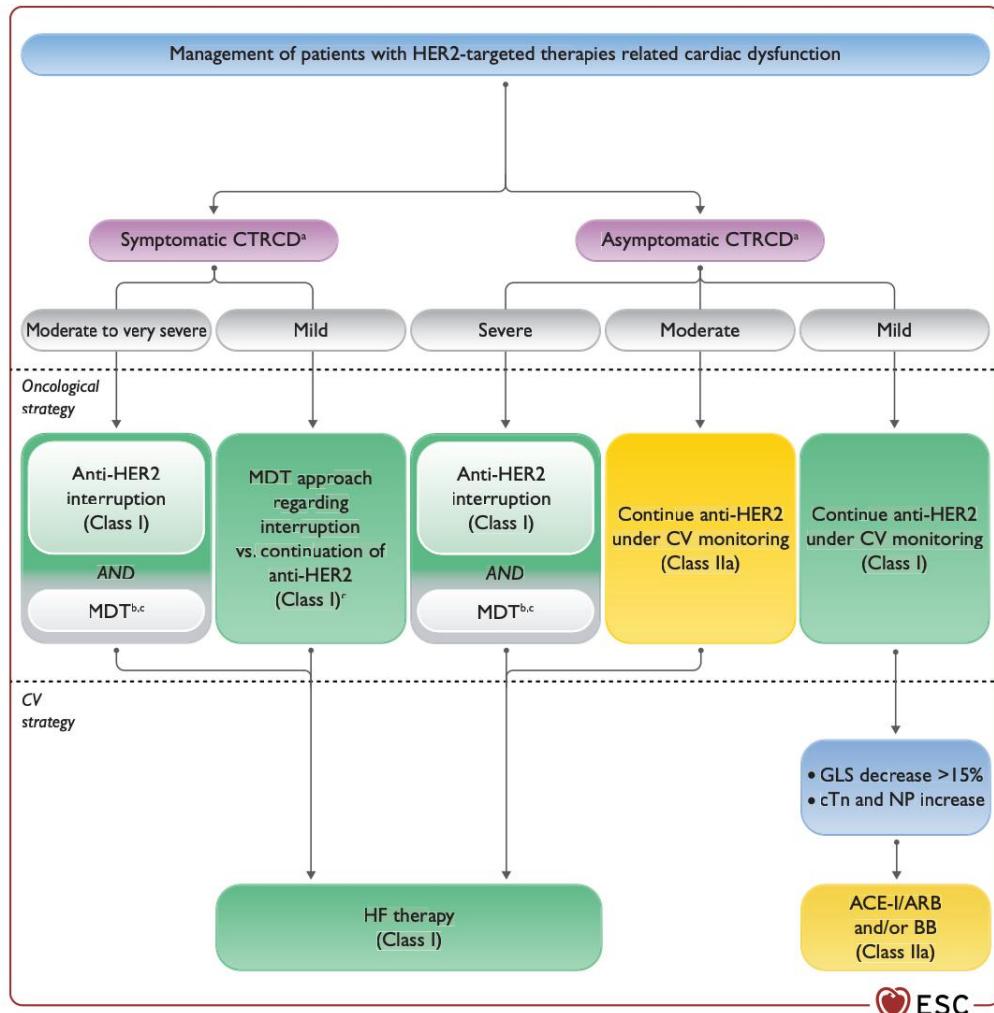
No que tange os biomarcadores cardíacos, no caso do tratamento com anti-HER2 ainda não se tem clareza na sensibilidade ou especificidade (Lyon et al., 2022; Martel et al., 2017). No entanto, em pacientes de alto e muito alto risco em uso de trastuzumabe recomenda-se a dosagem (Kridis et al., 2020; Yang et al., 2021) visto que dentre os biomarcadores, o peptídeo natriurético é mais sensível do que a troponina como marcador do declínio da função ventricular (De Azambuja et al., 2014).

Mesmo assim, se disponível apenas troponina a mesma pode ser utilizada nos casos de baixo e moderado risco antes da terapia, e a cada 3 meses durante 1 ano pós terapia (Michel et al., 2020). Em todos os casos citados, a depender dos resultados e estabilidade do quadro, a frequência pode ser espaçada em 6 meses para seguimento (Lyon et al., 2022).

4.10 Formas de tratamento da cardiototoxicidade associada ao quimioterápicos trastuzumabe

O diagnóstico de disfunção cardíaca associada ao uso de anti-HER2 segue o mesmo conceito apresentado anteriormente nas antraciclinas, porém diferente das outras drogas, o uso desses agentes é uma indicação de tratamento precoce (Cardinale et al., 2010; Modi et al., 2020), visando prevenir uma piora da insuficiência cardíaca.

Figura 11 – Fluxograma de manejo da disfunção cardíaca associada a agentes anti-HER2.



Legendas: AC: quimioterapia com antraciclinas; ACE-I: inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARB: bloqueadores dos receptores de angiotensina; BB: betabloqueadores; cTn: troponina cardíaca; CTRCD: disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer; CV: cardiovascular; GLS: strain longitudinal global; HF: insuficiência cardíaca; LV: ventrículo esquerdo; LVEF: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MDT: equipe multidisciplinar; NP: peptídeos natriuréticos. Fonte: Lyon et al. (2022).

Em caso de pacientes assintomáticos com acometimento de 40-50% da função cardíaca, assintomáticos com leve alteração cardíaca, pode-se manter a terapia e recomenda-se iniciar algum cardioprotetor com escolha entre IECA, BRA e betabloqueadores (Curigliano et al., 2020; Lenihan et al., 2016; Pareek et al., 2018), como descrito de forma didática na Figura 11.

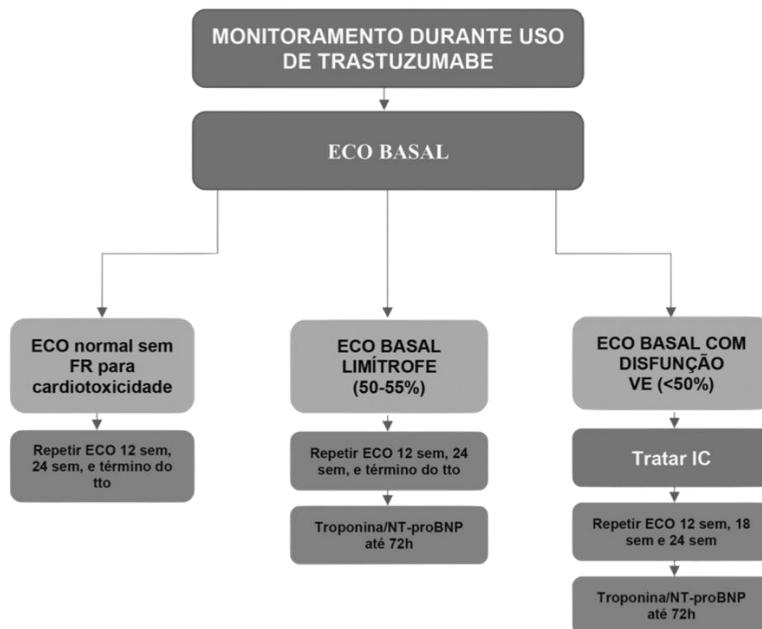
Sempre destacando o importante papel do controle dos fatores de risco citados como colaboradores tanto na indução da doença cardiovascular, quanto no reforço e persistência do acometimento cardíaco, o qual somado com a cardiotoxicidade, pode trazer consequências ainda maiores (Hajjar et al., 2020; Lyon et al., 2022; Mao et al., 2019; Neves, 2023).

4.11 Formas de prevenção de cardiototoxicidade associada ao quimioterápicos trastuzumabe

O uso dos anti-HER 2, deve, ser monitorados periodicamente através de sintomas clínicos e ecocardiograma com avaliação de marcadores diretos e indiretos de avaliação da FEVE, sendo realizados pré quimio, repetidos após 12 semanas, depois após 18 ou 24 semanas dependendo da presença de sinais de insuficiência cardíaca ou alteração ecocardiográfica.

Devendo nesses casos, ser complementada também com a dosagem dos biomarcadores troponina e o NT-proBNP (Hajjar et al., 2020; Leong et al., 2019; Lidbrink et al., 2019, como apresentado na Figura 12).

Figura 12 – Fluxograma de monitoramento laboratorial e imaginológicas nos pacientes em uso de trastuzumabe.



Legenda: ECO: ecocardiograma; FR: fatores de risco; IC: insuficiência cardíaca; Sem: semanas; tto: tratamento; VE: ventricular esquerda.
Fonte: Hajjar et al. (2020).

Ademais, notou-se que pacientes que iniciaram a terapia com antraciclinas, e em seguida fizeram uso de agentes anti-HER2 tiveram uma redução significativa nos casos de CTRCD (Martin et al., 2011; Romond et al., 2005). Destacado a importância da colaboração entre o oncologista e o cardio-oncologista, no acompanhamento e escolha do tratamento oncológico (Fiuza et al., 2021; Toste, 2022), e no reforço mútuo de um estilo de vida saudável durante todos os momentos do cuidado (Hajjar et al., 2020; Lyon et al., 2022; Mao et al., 2019; Neves, 2023).

4.12 Indicações de pausa ou suspensão de quimioterapia associada ao quimioterápico trastuzumabe

Em caso de desenvolvimento de sintomas severos ou moderados ou queda da função cardíaca < 40% em assintomáticos é indicada a interrupção temporária da terapia, enquanto em casos leves sintomáticos torna-se necessária discussão interprofissional para decisão final (Lyon et al., 2022), como descrito na Figura 13.

Figura 13 – Fluxograma de manejo da insuficiência cardíaca e disfunção ventricular por terapia com anti-HER2.



Legenda: ECO: ecocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia; tto: tratamento. Fonte: Hajjar et al. (2020).

4.13 Opções terapêuticas para controle e tratamento da cardiotoxicidade associada aos quimioterápicos antraciclinas e anti-her2

A morte dos cardiomiócitos é fortemente determinada pela relação entre as vias citotóxicas e citoprotetoras, porém por ainda serem vias de difícil compreensão e estudos associados a dificuldade de realizar estudos clínicos com populações homogêneas com neoplasias e doses medicamentosas semelhantes dificultam a oficialização no uso de medicações cardioprotetoras com certeza (Neves, 2023).

O uso de IECA e BRA tem sido amplamente utilizado na prevenção da cardiotoxicidade, devido a sua ação protetora contra os danos causados por radicais livres. Enquanto medicações como espironolactona e betabloqueadores, foram

associados a efeitos antioxidantes e atividade sináptica respectivamente, podendo também serem utilizados para redução dos efeitos de cardiotoxicidade (Lewinter et al., 2022; Neves, 2023).

Porém não foram identificadas indicações bem estabelecidas para uso de cada um dos fármacos, visto que estudos como Avila et al. (2023) não demonstraram clara redução da mortalidade com o uso desses fármacos. Porém, em contra partida, outros achados identificaram preservação da FEVE e menor ocorrência de insuficiência cardíaca (Avila et al., 2023; Lewinter et al., 2022; Neves, 2023).

Diante da cardiotoxicidade associada ao uso de trastuzumabe, apesar de não termos disponíveis ensaios clínicos randomizados com comprovação clara e convicta, os IECAS ainda são as drogas mais indicadas como ação protetiva (Toste, 2022; Zamorano et al., 2016). É fundamental, sempre, lembrar que diante do uso de tais medicações deve-se realizar monitorização cuidadosa com exames de função renal e eletrólitos, bem como ficar atentos a efeitos colaterais como hipotensão e bradicardia.

Algumas estratégias que também podem ser feitas em conjunto ao tratamento, para evitar o desenvolvimento de cardiotoxicidade, incluem: evitar drogas de efeito cardiotóxico como as antraciclinas ou pelo menos escolher drogas análogas menos cardiotóxicas como dexamoxano (Fernandes et al., 2019; Macedo et al., 2019), tratar com maior atenção doenças de base pré quimioterapia principalmente fatores de risco de cunho cardiovascular como por exemplo, dislipidemia, obesidade, diabetes e tabagismo (Mao et al., 2019; Neves, 2023). Principalmente devido aos relatos de tais situações, por exemplo dislipidemia, estarem associadas ao aumento do risco de cardiotoxicidade (Pinho et al., 2022).

4.14 Formas de seguimento da cardiotoxicidade associada ao quimioterápicos no pós término da quimioterapia

O seguimento pós quimioterapia engloba os primeiros 12 meses após o término da última dose do tratamento cardiotóxico que teve boa resposta permitindo um bom prognóstico de longo prazo, não se aplicando aos pacientes com progressão do câncer ou cuidados considerados “*end-of-life care*” traduzidos como cuidados do final da vida (Lyon et al., 2022).

Nesse momento são estabelecidos os pacientes que possuem alto risco vide Quadro 4, os quais incluem: história de alteração cardiovascular durante o tratamento ou alteração de algum dos exames biomarcadores ou de imagem (Čelutkienė et al., 2020; Pudil et al., 2020).

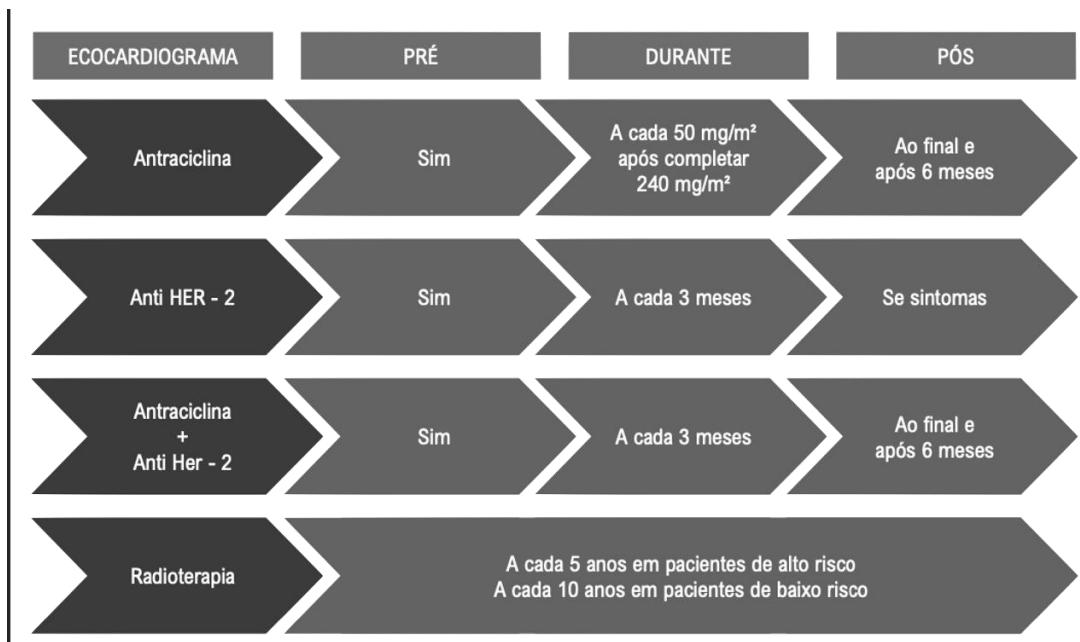
Quadro 4 – Fatores de risco para doença cardiovascular em pacientes no período pós quimioterapia cardiotóxica.

Risco de toxicidade cardiovascular (CV) de base alta e muito alta com base na avaliação HFA-ICOS
Tratamento anticancerígeno específico comprovado com alto risco de complicações cardiovasculares (CV) a longo prazo. <ul style="list-style-type: none">• Doxorubicinabe $\geq 250 \text{ mg/m}^2$• RT $> 15 \text{ Gy MHDc}$• Doxorubicinabe $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ e RT 5–15 Gy MHDd• Pacientes com alto risco de HSCT
Toxicidade cardiovascular moderada ou grave durante o tratamento do câncer (especialmente CTRCD), miocardite relacionada a ICI, arritmias cardíacas ou toxicidades vasculares graves (SCA, acidente vascular cerebral, DVP)
Novos sintomas cardiovasculares ou novas anomalias assintomáticas no ecocardiograma e/ou biomarcadores cardíacos séricos ao final da avaliação do tratamento.

Legendas: ACS: síndromes coronarianas agudas; CTRCD: disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer; CTR-CVT: toxicidade cardiovascular relacionada à terapia do câncer; CV: cardiovascular; CVD: doença cardiovascular; CVRF: fatores de risco cardiovascular; GVHD: doença do enxerto contra o hospedeiro; Gy: Gray; HFA: Associação de Insuficiência Cardíaca; HSCT: transplante de células-tronco hematopoiéticas; ICI: inibidores de checkpoint imunológico; ICOS: Sociedade Internacional de Cardio-Oncologia; MHD: dose média no coração; PVD: doença vascular periférica; RT: radioterapia. Fonte: Adaptado Lyon et al. (2022).

Devendo esses serem submetidos a dosagem de biomarcadores, os quais, mostraram-se grandes preditores negativos de futuros eventos cardiovasculares (Ananthan & Lyon, 2020; Dixon et al., 2021), e controle ecocardiográfico aos 3 meses e aos 12 meses pós quimio vide Figura 14 da SBC (2021) (Cardinale et al., 2004; Cardinale et al., 2010; Cardinale et al., 2015; Čelutkienė et al., 2020; López-Sendón et al., 2020; Pudil et al., 2020).

Figura 14 – Fluxograma de monitoramento ecocardiográfico nos pacientes em uso de antraciclinas, anti-HER2 e radioterapia.



Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia (2021).

Apesar de não existir conhecimento dos efeitos a longo termo da cardiototoxicidade das antraciclinas e anti-HER2, esses pacientes devem ser seguidos pelo cardiologista, além dos 12 meses pós quimioterapia (Lyon et al., 2022). Visto que a exposição a cardiotoxicidade pelos quimioterápicos em si já representa um risco de doença cardiovascular (Armenian et al., 2018; Cardinale et al., 2010; Lyon et al., 2022). Devendo esses realizar ECG e biomarcadores e ecocardiograma a cada 2 anos e depois a cada 5 anos quando são re-estratificação de risco a cada 5 anos junto ao ultrassom de carótidas e renal (Lyon et al., 2022).

Ademais, é de fundamental importância manter a educação continuada do paciente, visando controlar os fatores de risco para doença cardiovascular estimulando um estilo de vida saudável (Lyon et al., 2022; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021). A relação e discussão entre equipes, oncologia e o cardiologia, é fundamental durante todo o processo, principalmente em momentos de necessidade de suspensão ou troca terapêutica. Bem como o seguimento desde o início, devido ao alto risco de desenvolvimento de doença cardiovascular e evolução para cardiopatias irreversíveis, as quais em alguns casos podem ter indicações de transplante cardíaco (Hajjar et al., 2020; Alencar Filho & Gonçalves, 2011).

4.15 Futuro da medicina na cardiotoxicidade

Os métodos de imagem em enfoque na medicina nuclear tem sido amplamente discutidos, Mesquita e Resende (2022) e Dourado et al. (2022), trazem o uso especificamente do PET/CT com 18F-FDG (2-[18F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose) avaliando a intensidade de captação pelo miocárdio indicando que é um método confiável para avaliar de forma precoce pacientes com maior sensibilidade à toxicidade cardíaca de drogas, e realizando medidas preventivas personalizadas (Berenguer et al., 2024; Borde et al., 2012).

Os novos enfoques no melhoramento dos métodos de imagem para diagnóstico com enfoque em prevenção e na reabilitação cardíaca são necessários, bem como mais estudos bem delineados permitindo delimitar e estabelecer tratamentos específicos e direcionados para as complicações e fatores de risco individuais (Ribeiro et al., 2019).

5. Conclusão

Os variados artigos e documentos apresentados nesse trabalho são praticamente unâimes em suas colocações, estabelecendo uma clara relação dos quimioterápicos com os acometimentos cardiovasculares. E apontam o impacto que o manejo da cardiotoxicidade diante das terapias anti neoplásicas causa, bem como a presença de profissionais especializados no seguimento desse paciente.

Sendo estabelecido como fundamental a realização de ações preventivas como: seguimento clínico associado a complementação imaginológica do ecocardiograma e biomarcadores, visando manter controle e identificar com antecedência mínimos sinais de alteração para intervir de forma precoce evitando evoluções desagradáveis.

No contexto terapêutico ainda se tem muitos questionamentos em relação ao funcionamento dos fármacos, por infortúnio da escassez de análises específicas e bem delineadas, impossibilitando avaliar de forma direta o efeito nos casos de cardiotoxicidade. Porém, com o avanço da valorização da área cardio-oncológica, temos um futuro com positivas perspectivas diante do desenvolvimento de estudos específicos.

Conclui-se que a abordagem multidisciplinar do paciente oncológico é fundamental, principalmente diante do sistema cardiovascular, o qual precisa ser observado com prudência desde o início da terapia até o final do tratamento quimioterápico. Tendo como maior objetivo a promoção e prevenção de saúde, permitindo criar diretrizes e consensos que permitam auxiliar na condução e adequação da a prática clínica do dia a dia.

Referências

- A.C. Camargo Cancer Center. (2023). *Observatório do câncer: Registro Hospitalar de Câncer do A.C.Camargo Cancer Center 2000 a 2020* (43 p.). Fundação Antônio Prudente. https://accamargo.org.br/sites/default/files/2023/04/observatorio_do_cancer_rhc_2000-2020.pdf
- Abdel-Qadir, H., Thavendiranathan, P., Austin, P. C., Lee, D. S., Amir, E., Tu, J. V., et al. (2019). Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early-stage breast cancer: A population-based cohort study. *European Heart Journal*, 40(48), 3913–3920. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz487>
- Adão, R., de Keulenaer, G., Leite-Moreira, A., & Brás-Silva, C. (2013). Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention strategies. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32(5), 395–409. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.002>
- Agunbiade, T. A., Zaghlol, R. Y., & Barac, A. (2019). Heart failure in relation to anthracyclines and other chemotherapies. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 15(4), 243. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-4-243>
- Ala, C. K., Klein, A. L., & Moslehi, J. J. (2019). Cancer treatment-associated pericardial disease: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *Current Cardiology Reports*, 21(12), 156. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1217-0>
- Albini, A., Pennesi, G., Donatelli, F., et al. (2010). Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(1), 14–25. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp440>
- Alencar Filho, A. C., & Gonçalves, M. J. F. (2011). Metassínteses qualitativas e revisões integrativas: Cardiologia e oncologia: Uma visão interdisciplinar. *Saúde & Transformação Social*, 1(2), 150–154.
- American Cancer Society. (2021). Cancer statistics 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21341>
- Ananthan, K., & Lyon, A. R. (2020). The role of biomarkers in cardio-oncology. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 13(4), 431–450. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-09990-6>
- Armenian, S. H., Yang, D., Teh, J. B., Atencio, L. C., Gonzales, A., Wong, F. L., et al. (2018). Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Advances*, 2(14), 1756–1764. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018007792>
- Armenian, S., & Bhatia, S. (2018). Predicting and preventing anthracycline-related cardiotoxicity. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 38, 3–12.

Ávila, M. S., Siqueira, S. R. R., Waldeck, L., Ayub-Ferreira, S. M., Takx, R., Bittencourt, M. S., et al. (2023). Antagonistas do sistema renina-angiotensina e beta-bloqueadores na prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas: Uma revisão sistemática e meta-análise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 120(5), e20220298. <https://doi.org/10.36660/abc.20220298>

Barish, R., Lynce, F., Unger, K., & Barac, A. (2019). Management of cardiovascular disease in women with breast cancer. *Circulation*, 139, 1110–1120. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371>

Battisti, N. M. L., Andres, M. S., Lee, K. A., Ramalingam, S., Nash, T., Mappouridou, S., et al. (2021). Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 188(1), 149–163. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06121-4>

Ben Kridis, W., Sghaier, S., Charfeddine, S., Toumi, N., Daoud, J., Kammoun, S., et al. (2020). A prospective study about trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*, 43(6), 510–516. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000711>

Berenguer, D. R. F., Becker, M. M. C., Buril, R. O., Bertão, P. A., Markman Filho, B., & Brandão, S. C. S. (2024). Evolução da captação miocárdica de 18F-FDG em paciente com diagnóstico de cardiotoxicidade. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 121(2), e20230276. <https://doi.org/10.36660/abc.20230276>

Borde, C., Kand, P., & Basu, S. (2012). Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? *World Journal of Radiology*, 4(5), 220–223. <https://doi.org/10.4329/wjr.v4.i5.220>

Brant, L. C. C., et al. (2017). Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: Estimates from the Global Burden of Disease. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 20(Suppl. 1), 116–128.

Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., et al. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*, 389(10075), 1195–1205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30468-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30468-9)

Cardinale, D., Colombo, A., Bacchiani, G., Tedeschi, I., Meroni, C. A., Veglia, F., et al. (2015). Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131(22), 1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>

Crossetti, M. G. O. (2012). Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem: O rigor científico que lhe é exigido. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 33(2), 8–13. <http://hdl.handle.net/10183/94920>

Esquivias, G. B., & Asteggiano, R. (2015). *Cardiac management of oncology patients: Clinical handbook for cardio-oncology*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-15808-2>

European Society of Cardiology. (2022). 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), and the International Cardio-Oncology Society (ICOS). *European Heart Journal*, 43, 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2015). Cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Nature Reviews Cardiology*, 12(9), 547–558. <https://doi.org/10.1038/nrccardio.2015.84>

Ewer, M. S., et al. (2005). Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: New insights based on clinical course and response to medical treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 23(31), 7820–7826. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.13.300>

Fava, M. G., Furtado, R. H. M., & Polanczyk, C. A. (2021). Uso de betabloqueadores na prevenção da cardiotoxicidade causada por antraciclinas: Revisão sistemática e meta-análise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 117(3), 493–504. <https://doi.org/10.36660/abc.20200481>

Ferreira, M. B., Silva, P. C., & Sanna, G. M. P. (2017). Cardiopatia isquêmica na paciente oncológica: A importância da prevenção. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109(5), 504–510. <https://doi.org/10.5935/abc.20170074>

Gil, A. C. (2017). *Métodos e técnicas de pesquisa social* (7^a ed.). Editora Atlas.

Gonzaga, T. D., Silva, M. T. S., & Barbosa, F. M. (2018). Uso da ecocardiografia na avaliação da cardiotoxicidade por antraciclinas: Revisão sistemática. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 64(4), 429–435. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n4.733>

Herrmann, J., et al. (2016). Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 14(10), 1163–1173. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1201070>

Keramida, K., & Varela, A. (2017). Cardiotoxicity in breast cancer treatments. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9, 43–53. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S119952>

Khan, S., et al. (2022). Cardiovascular complications of cancer therapy: A comprehensive review. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(4), 337–350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.019>

Larsen, A. I., Haugen, T. B., Aakhus, S., Kvaløy, S., Mjølstad, O. C., & Hagve, T. A. (2015). Predictors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: A prospective study. *European Journal of Heart Failure*, 17(3), 324–330. <https://doi.org/10.1002/ejhf.228>

Lobato, J., & Brito, F. A. (2020). Cardiotoxicidade por quimioterapia: Atualização e monitoramento. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 114(5), 891–899. <https://doi.org/10.36660/abc.20190212>

Lu, J., Mills, G., & Elmore, J. (2020). Biomarkers for early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Journal of Clinical Oncology*, 38(27), 3060–3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00567>

- Menna, P., Salvatorelli, E., & Minotti, G. (2008). Cardiotoxicity of antitumor anthracyclines. *Chemical Research in Toxicology*, 21(8), 1437–1449. <https://doi.org/10.1021/tx800177r>
- Moslehi, J. J. (2016). Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *The New England Journal of Medicine*, 375(15), 1457–1467. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1100265>
- Nishimura, R. A., Tajik, A. J., & Bailey, K. R. (1997). Cardiotoxicity of chemotherapy. *Current Problems in Cardiology*, 22(11), 637–681. [https://doi.org/10.1016/s0146-2806\(97\)80002-9](https://doi.org/10.1016/s0146-2806(97)80002-9)
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica* [eBook gratuito]. Editora da UFSM. <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/1582>
- Pérez, J. M., et al. (2019). Cardiotoxicity of chemotherapy agents: Clinical presentation and management. *Oncology Reports*, 42(4), 1563–1572. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7237>
- Plana, J. C., et al. (2014). 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(9), 911–939. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
- Trousseau, A. (1865). Phlegmasia alba dolens. *Clinical Lectures on Surgical Subjects*. London: Walton & Maberly.
- Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., et al. (2016). 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*, 37(36), 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>