

## Cardiotoxicidade induzida por quimioterapia: mecanismos moleculares e estratégias de prevenção

Chemotherapy-induced cardiotoxicity: molecular mechanisms and prevention strategies

Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia: mecanismos moleculares y estrategias de prevención

Francine Bester Damian<sup>1</sup>, Antônia dos Santos Bobrowski<sup>1</sup>, Carine Elizabeth de Oliveira<sup>2</sup>, Elizabeth Cadini<sup>3</sup>, Guilherme Cruz Simon<sup>4</sup>, Lara Ramos do Prado<sup>5</sup>, Mirelli Kettenhuber<sup>6</sup>, Natália Mello Polo<sup>1</sup>, Rafaela Jung Kurtz Rodrigues<sup>1</sup>, Gabriel Cabeda Spalding Alves<sup>7</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Compreender os mecanismos moleculares envolvidos na cardiotoxicidade induzida por quimioterapia e identificar estratégias de prevenção. **Revisão bibliográfica:** Com os avanços das terapêuticas oncológicas, a sobrevida dos pacientes aumentou significativamente; contudo, esse progresso foi acompanhado por um aumento nas complicações cardiovasculares, incluindo a cardiotoxicidade. Este fenômeno envolve danos diretos aos cardiomiócitos, infiltração inflamatória e alterações na perfusão miocárdica. Fármacos como as antraciclina, trastuzumabe, sunitinibe e 5-fluorouracil estão frequentemente implicados na disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. Ademais, fatores como idade avançada, hipertensão arterial, diabetes e exposição à radioterapia mediastinal elevam significativamente o risco. Os principais mecanismos patofisiológicos incluem estresse oxidativo, apoptose, necrose celular e comprometimento da síntese de DNA e proteínas essenciais para a função cardíaca. **Considerações finais:** A detecção precoce dos sinais de cardiotoxicidade, aliada a intervenções preventivas como monitoramento clínico rigoroso e terapias cardioprotetoras, é essencial para minimizar os impactos adversos do tratamento oncológico e preservar a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Cardiotoxicidade, Oncologia, Cardiologia.

### ABSTRACT

**Objective:** Understand the molecular mechanisms involved in chemotherapy-induced cardiotoxicity and identify prevention strategies. **Literature review:** With advances in oncological therapies, patient survival has significantly improved; however, this progress has been accompanied by an increase in cardiovascular complications, including cardiotoxicity. This phenomenon involves direct damage to cardiomyocytes, inflammatory infiltration, and alterations in myocardial perfusion. Drugs such as anthracyclines, trastuzumab, sunitinib, and 5-fluorouracil are frequently implicated in ventricular dysfunction and heart failure. Furthermore, factors such as advanced age, hypertension, diabetes, and exposure to mediastinal radiotherapy significantly increase the risk. The main pathophysiological mechanisms include oxidative stress, apoptosis, cellular necrosis, and impaired DNA and protein synthesis essential for cardiac function. **Final considerations:** Early

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre - RS.

<sup>2</sup> Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Passo Fundo - RS.

<sup>3</sup> Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma - SC.

<sup>4</sup> Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo - RS.

<sup>5</sup> Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói - RJ.

<sup>6</sup> ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.

<sup>7</sup> Hospital Divina Providência, Porto Alegre - RS.

detection of cardiotoxicity signs, combined with preventive interventions such as rigorous clinical monitoring and cardioprotective therapies, is essential to minimize the adverse impacts of cancer treatment and preserve patients' quality of life.

**Keywords:** Cardiotoxicity, Oncology, Cardiology.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comprender los mecanismos moleculares implicados en la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia e identificar estrategias de prevención. **Revisión bibliográfica:** Con los avances en las terapias oncológicas, la supervivencia de los pacientes ha mejorado significativamente; sin embargo, este progreso ha estado acompañado por un aumento de las complicaciones cardiovasculares, incluida la cardiotoxicidad. Este fenómeno implica daño directo a los cardiomiocitos, infiltración inflamatoria y alteraciones en la perfusión miocárdica. Fármacos como las antraciclinas, el trastuzumab, el sunitinib y el 5-fluorouracilo se asocian frecuentemente con disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca. Además, factores como la edad avanzada, la hipertensión arterial, la diabetes y la exposición a la radioterapia mediastínica aumentan significativamente el riesgo. Los principales mecanismos fisiopatológicos incluyen el estrés oxidativo, la apoptosis, la necrosis celular y la alteración en la síntesis de ADN y proteínas esenciales para la función cardíaca. **Consideraciones finales:** La detección precoz de los signos de cardiotoxicidad, junto con intervenciones preventivas como el monitoreo clínico riguroso y las terapias cardioprotectoras, es fundamental para minimizar los impactos adversos del tratamiento oncológico y preservar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** Cardiotoxicidad, Oncología, Cardiología.

## INTRODUÇÃO

Com o avanço da medicina, as terapêuticas voltadas ao tratamento de neoplasias tornaram-se cada vez mais eficazes, resultando, muitas vezes, na cura da doença. No entanto, a melhoria da sobrevivência destes pacientes trouxe consigo prejuízo a outros órgãos, dentre eles a saúde cardiovascular, a qual eventos como a cardiotoxicidade foram frequentemente encontrados em pacientes tratados com quimioterápicos (CURIGLIANO G, et al., 2019). Por cardiotoxicidade entende-se: um grupo de manifestações colaterais que leva a um declínio da atividade cardíaca, podendo gerar danos diretos aos cardiomiócitos, infiltração de células inflamatórias no miocárdio ou ainda alterações em hormônios, perfusão e inervação (HERRMANN J, 2020).

Ainda, a Sociedade Europeia de Cardiologia traz como definição a disfunção ventricular após quimioterapia associada a dois fatores, sendo o primeiro a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) acima de 10 pontos percentuais em relação ao basal e o segundo o valor absoluto da FEVE < 50% (PINTO CM, et al., 2017). Desse modo, embora a inserção de novos quimioterápicos tenha aumentado a taxa de sobrevivência desses pacientes, visto que a mortalidade caiu 27% de 1991 a 2016, esse avanço trouxe consigo um impacto negativo na qualidade de vida desses indivíduos que, devido a cardiotoxicidade, evoluem com náuseas, vômitos, diminuição da massa muscular, anemia, diarreia e fadiga (CESÁRIO JMS, et al., 2021; AVILA MS, 2019).

Dentre os principais fármacos que estão relacionados a cardiotoxicidade encontram-se as Antraciclinas, utilizadas para tratar tumores sólidos, como o de mama, sendo responsáveis por reações precoces e tardias, além de insuficiência cardíaca. Outro comumente relacionado a eventos cardíacos tóxicos é o Trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que gera interferência nos mecanismos cardioprotetores da sinalização da neuregulina-1/HER, sendo mais suscetível aos cardiomiócitos (CHUY KL e YU AF, 2022). Sunitinibe (inibidor de receptor tirosina quinase), utilizado para o tratamento de carcinoma de células renais avançado ainda apresenta seu mecanismo inexplorado, no entanto, fez-se relação a disfunção microvascular coronariana. O 5-fluorouracil (5-FU) e a Capecitabina por induzirem o estresse oxidativo e distúrbios metabólicos em cardiomiócitos, levam a vasoconstrição da microcirculação coronariana e muitas vezes ao infarto do miocárdio (HERRMANN J, 2020).

Ademais, alguns fatores de risco contribuem para que a cardiotoxicidade desses medicamentos ocorra, dentre eles a concentração plasmática do medicamento, seu tempo de exposição, a associação entre quimioterápicos, presença de hipertensão arterial, extremos de idade, diabetes, radioterapia mediastinal e

suscetibilidade genética (CHOKSEY A e TIMM KN, 2022). Os mecanismos gerais encontrados na gênese da cardiotoxicidade são inúmeros e variam de acordo com cada fármaco, dentre eles podemos citar o estresse oxidativo, apoptose e necrose de células cardíacas, comprometimento da síntese do DNA, RNA e proteínas que regulam genes específicos do coração além do balanço negativo das proteínas sarcoméricas cardíacas (CRUZ M, et al., 2015). Por fim, o objetivo desta revisão é buscar compreender quais são os mecanismos moleculares envolvidos na cardiotoxicidade induzida por quimioterapia e encontrar estratégias para preveni-los.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos

A cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos refere-se a qualquer disfunção do sistema cardiovascular decorrente do tratamento oncológico. Essa condição pode se manifestar de diferentes formas clínicas, incluindo cardiomiopatias, hipertensão arterial, tromboembolismo, arritmias e doenças pericárdicas. Não há um consenso universal sobre sua definição, porém uma das mais utilizadas é a redução de  $\geq 5\%$  da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes sintomáticos ou  $\geq 10\%$  da FEVE em pacientes assintomáticos para um basal menor do que 55% (MEDEIROS AL e WIEHE M, 2018). Além disso, acredita-se que o indicador mais confiável de disfunção cardíaca seja a redução de 10-15% do strain longitudinal global, medido por ecocardiograma “speckle-tracking”.

Essa medida representa uma diminuição na deformação longitudinal do miocárdio ao longo do ciclo cardíaco, refletindo comprometimento da contratilidade ventricular antes mesmo de alterações significativas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo serem detectadas. Dentre as drogas oncológicas, as Antraciclina, juntamente com o Trastuzumab, constituem a classe mais comum na prática clínica e possuem elevado risco de dano cardíaco, visto que seu mecanismo de ação pode levar à apoptose de células cardíacas (PINTO MC, et al., 2017). Os efeitos cardiotóxicos da quimioterapia têm se tornado uma preocupação crescente na oncologia, especialmente em face do aumento da sobrevida dos pacientes, resultado dos avanços nas terapias antineoplásicas.

Contudo, esse progresso tem sido acompanhado por um risco elevado de complicações cardiovasculares, as quais podem comprometer significativamente a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes (CARNEIRO PG, et al., 2025). Diversos fatores de risco contribuem para o desenvolvimento dessa toxicidade, tornando essencial compreender sua influência para otimizar o manejo clínico. Entre os fatores individuais, a idade avançada e a presença de comorbidades cardiovasculares pré-existentes, como hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia, aumentam a vulnerabilidade do miocárdio ao dano induzido pelos agentes quimioterápicos (HERRMANN J, 2020).

### Mecanismos moleculares da cardiotoxicidade

Em relação ao estresse oxidativo no dano mitocondrial e cardiotoxicidade, as mitocôndrias desempenham um papel essencial na geração de energia celular e na regulação da apoptose. Entretanto, diversas terapias biológicas contra o câncer podem comprometer a função mitocondrial, levando a um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e subsequente estresse oxidativo. Esse processo danifica o DNA mitocondrial, reduzindo a eficiência da cadeia de transporte de elétrons e comprometendo a homeostase celular. Nesse sentido, a prevenção do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) por inibidores da tirosina quinase (TKIs) é um dos mecanismos relatados no artigo como um fator agravante para a disfunção mitocondrial. A supressão do VEGF leva à disfunção endotelial, aumento da hipertensão arterial e comprometimento do metabolismo energético, o que pode resultar em insuficiência cardíaca (MADANAT L, et al., 2023).

Além dos mecanismos moleculares do dano mitocondrial, a homeostase do cálcio intracelular é essencial para a função cardíaca, regulando o acoplamento excitação-contração dos cardiomiócitos, mas pode ser gravemente comprometida por terapias biológicas contra o câncer. Nessa perspectiva, os inibidores de tirosina quinase e outras terapias-alvo afetam os canais de cálcio do retículo sarcoplasmático, como os

receptores de rianodina e a bomba SERCA, prejudicando o armazenamento e a liberação do íon. Da mesma maneira, o estresse oxidativo induzido por essas terapias pode causar sobrecarga mitocondrial de cálcio, ativando o poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP) e levando à apoptose celular.

Assim, a remoção inadequada do cálcio pelo trocador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  e a interferência na sinalização intracelular do íon também contribuem para disfunção contrátil. Essas alterações favorecem o desenvolvimento de arritmias cardíacas, como fibrilação atrial e taquicardia ventricular, além de comprometer a função sistólica e diastólica do coração, podendo levar à insuficiência cardíaca. Dessa maneira, em alguns casos, terapias imunológicas podem desencadear miocardite associada à desregulação do cálcio (SORODOC V, et al., 2022). Ademais, o mecanismo de cálcio intracelular associado à integridade mitocondrial influencia diretamente a sístole e diástole cardíacas.

Assim, disfunções do retículo sarcoplasmático, causadas pela prevenção da bomba SERCA e a alteração dos receptores de rianodina, reduzem a captação e liberação adequada do cálcio, prejudicando a contração dos cardiomiócitos e resultando na disfunção sistólica. Paralelamente, o aumento do cálcio citoplasmático prolonga a ativação dos filamentos de actina e miosina, retardando o relaxamento diastólico e promovendo forte miocárdica. Além disso, o acúmulo excessivo de cálcio na matriz mitocondrial ativa o poro de mPTP, desencadeando apoptose celular e comprometendo a produção de ATP, essencial para o ciclo contrátil. Esses processos resultam em redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e aumento do risco de arritmias ventriculares (HUTCHINS E, et al., 2024).

Dessa forma, de EROs, desencadeado por agentes como inibidores de tirosina quinase e bloqueadores da via receptores do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), leva à peroxidação lipídica e danos ao DNA mitocondrial, resultando em disfunção energética e apoptose dos cardiomiócitos. Esse dano mitocondrial afeta a regulação do cálcio, promovendo sobrecarga do íon na matriz mitocondrial, ativação do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP) e liberação de fatores pró-apoptóticos. Nesse panorama, a inibição da bomba SERCA e a disfunção dos receptores de rianodina no retículo sarcoplasmático reduzem a captação e liberação de cálcio, comprometendo o acoplamento excitação-contracção. Como consequência, há prejuízo na contratilidade miocárdica, levando à insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, além de prolongamento da fase de relaxamento, aumentando a rigidez ventricular e contribuindo para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Dessa forma, o conjunto dessas alterações favorece a instalação de disfunção ventricular progressiva e arritmias, aumentando significativamente o risco cardiovascular em pacientes submetidos a tratamentos oncológicos (SORODOC V, et al., 2022). Ainda, a disfunção mitocondrial e o aumento das espécies reativas de oxigênio levam à inflamação. O aumento de ROS desencadeia a ativação do infamassoma NLRP3 e a liberação de citocinas inflamatórias, as quais, por sua vez, recrutam leucócitos para o miocárdio, exacerbando ainda mais a inflamação. Além disso, o dano mitocondrial induz a liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs), que ativam o Toll-like, mediador chave da resposta inflamatória inata.

A ativação do TLR resulta em uma cadeia de reações que gera citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-18 (IL-18). Acredita-se que a liberação de interleucinas, incluindo IL-1 $\beta$  e IL-6, contribua significativamente para a lesão cardíaca induzida por medicamentos anticâncer (HUTCHINS E, et al., 2024). É importante ressaltar que a liberação de citocinas pró inflamatórias gera um mecanismo de retroalimentação positiva, exacerbando o processo de inflamação, de geração de ROS e, por conseguinte, a lesão miocárdica. Ainda, essas citocinas promovem a morte celular programada ao interromper o equilíbrio entre fatores apoptóticos e antiapoptóticos, atuando na liberação de várias caspases (ABDELBAGI O, et al, 2025).

Desse modo, tanto a inflamação quanto os danos à mitocôndria, os quais geram depleção de ATP e aumento de ROS, são grandes responsáveis pela disfunção endotelial e, dada a capacidade limitada de regeneração do músculo cardíaco, a redução cumulativa do número de cardiomiócitos promove a remodelagem ventricular. Tendo em vista que, ao induzir fragmentação de DNA e promover apoptose, induzir dano mitocondrial em cardiomiócitos e ao ativar a caspase-9, que é a causa da via de apoptose mitocondrial (HUTCHINS EH, et al., 2024).

## Fármacos associados à cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade associada ao tratamento oncológico pode ser classificada em duas categorias principais. O Tipo I, que causa danos irreversíveis e é dependente da dose, e o Tipo II, caracterizado por danos reversíveis e independentes da dose. Entre os agentes que causam danos do Tipo I estão as antraciclinas, que, segundo diretrizes da American Society of Clinical Oncology (ASCO), doses cumulativas consideradas altas de antraciclinas são  $\geq 250 \text{ mg/m}^2$  de doxorubicina ou  $\geq 600 \text{ mg/m}^2$  de epirubicina. Já os inibidores de tirosina quinase são exemplos de fármacos associados à cardiotoxicidade do Tipo II (ARMENIAN SH, et al., 2017).

A ação das antraciclinas contra as células tumorais ocorre principalmente pela interação com a topoisomerase II $\alpha$ , levando a danos no DNA, apoptose e aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS), que resultam em estresse oxidativo e morte celular. Nos cardiomiócitos, a topoisomerase II $\beta$  (TOP2B) substitui a isoforma  $\alpha$  (TOP2A) encontrada nas células tumorais. A ligação da doxorubicina também ocorre à TOP2B e inibe sua capacidade de interagir com o DNA, resultando na ativação de vias pró-apoptóticas, especialmente aquelas relacionadas à proteína p53. Isso torna a doxorubicina eficaz contra o câncer, mas também responsável por efeitos colaterais significativos, como a cardiotoxicidade. No nível mitocondrial, a doxorubicina se liga ao complexo I da cadeia de transporte de elétrons e ao ferro mitocondrial livre, criando complexos de ferro-antraciclina altamente reativos (CHANG VY, et al., 2018).

Embora a apoptose tradicional não induza uma resposta inflamatória significativa, a doxorubicina pode desencadear formas imunogênicas de morte celular, como apoptose e necrose, ativando o sistema imunológico e promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas recrutam células imunes, como macrófagos e neutrófilos, que por sua vez liberam mais mediadores inflamatórios, exacerbando a lesão miocárdica (HUTCHINS EH, et al., 2024).

A cardiotoxicidade aguda induzida por antraciclinas é rara, ocorrendo em menos de 5% dos pacientes. Manifesta-se por alterações eletrocardiográficas (em 20-30% dos pacientes) e arritmias (até 3%), incluindo taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, bloqueio cardíaco e arritmias ventriculares. Histologicamente, a cardiotoxicidade aguda se assemelha a uma miocardite tóxica, com danos nos cardiomiócitos, infiltrado inflamatório e edema intersticial.

Já a cardiotoxicidade crônica é caracterizada histopatologicamente pela presença de vacúolos intracelulares, perda de miofibrilas, necrose e fibrose. É importante destacar que essas alterações podem preceder a redução da fração de ejeção e, em alguns casos, serem detectadas em biópsias miocárdicas antes de se manifestarem por métodos de imagem como ecocardiografia ou cintilografia cardíaca (ABDELBAGI O, et al., 2025).

Os Inibidores de Tirosina Quinase são uma classe de medicamentos que atuam no câncer bloqueando a atividade das tirosinas cinases, enzimas que atuam no processo de fosforilação, sendo importantes no crescimento, diferenciação e apoptose celular. Esses inibidores bloqueiam as vias de sinalização que impulsionam o crescimento do câncer ao competir com o sítio de ligação do ATP nas tirosina quinases oncogênicas, que estão constantemente ativas devido a mutações ou translocações genéticas. Isso impede a ativação dessas quinases e interrompe a progressão do tumor (LÓPEZ-OTÍN C e HUNTER T, 2010).

O uso dos TKIs pode resultar em hipertensão, uma vez que ocorre disfunção do metabolismo do óxido nítrico, dano endotelial e rarefação vascular (MADANAT L, et al., 2023). O uso do sunitinibe, um exemplo de TKI, pode levar à perda do potencial da membrana mitocondrial e comprometer a produção de energia nos cardiomiócitos. Esse efeito está parcialmente relacionado à inibição da AMPK, uma enzima essencial para o equilíbrio energético das células cardíacas, além de outros mecanismos (KERKELA R, et al., 2009). Além disso, o sunitinibe pode causar disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) ao inibir a AMPK, comprometendo a produção de energia, resultando em disfunção das células cardíacas.

Outro fator possível é o aumento da vasoconstrição sistêmica, que eleva a pós-carga e sobrecarrega um ventrículo esquerdo já vulnerável, contribuindo para a disfunção cardíaca (CHENG H e FORCE T, 2010). Já os inibidores de checkpoint imunológico são uma classe de medicamentos contra o câncer que estimulam a

ativação das células T e fortalecem a resposta imune contra tumores. Eles atuam bloqueando moléculas reguladoras do sistema imunológico, como o CTLA-4 (antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos), o PD-1 (receptor de morte celular programada-1) e o PD-L1 (ligante de morte celular programada-1), permitindo que o sistema imunológico ataque mais eficazmente as células cancerígenas (RIBAS A e WOLCHOK JD, 2018).

Embora essa classe medicamentosa tenha permitido o tratamento de uma vasta gama de tumores, ela está associada a um amplo espectro de doenças cardíacas, tais como miocardite, pericardite, disfunção do ventrículo esquerdo, Takotsubo, arritmias e isquemias (ROTH ME, et al., 2016). Apesar de rara, a cardiotoxicidade associada ao tratamento com os ICIs é uma complicação grave, sendo a miocardite a principal condição cardiovascular encontrada nos pacientes que realizaram a terapêutica com esta classe de medicamentos. Acredita-se que a causa da miocardite induzida por ICI seja o efeito das células T sobre o coração, através de uma infiltração imune direta ou por reatividade cruzada com proteínas cardíacas (LYON AR, et al., 2018).

### **Estratégias de prevenção e manejo**

Existe uma tendência ao uso de biomarcadores cardíacos para direcionar o tratamento de pacientes oncológicos submetidos a terapias cardiotóxicas durante a quimioterapia. Na medida que os exames de imagem podem gerar informações inconclusivas a respeito da doença, o monitoramento dos biomarcadores atua como ferramenta importante, devido à capacidade de detectar lesões. Desse modo, as troponinas cardíacas apresentam-se como biomarcadores padrão ouro para descoberta de lesão cardíaca e necrose de cardiomiócitos, devido ao fato de serem muito específicas para detectar lesão cardíaca.

Nesse sentido, o peptídeo natriurético cerebral (BNP) atua como um biomarcador de sobrecarga do miocárdio, possui a capacidade de identificar alterações hemodinâmicas, podendo auxiliar na detecção de cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia durante o tratamento para o câncer (ANANTHAN K e LYON AR, 2020).

Da mesma maneira, exames de imagem também podem ajudar na descoberta de alterações cardíacas causadas pela quimioterapia. O tratamento quimioterápico contra o câncer pode levar a alterações metabólicas no miocárdio cardíaco, afetando a captação de glicose no miocárdio. Nesse sentido, o exame de PET/TC mostra-se promissor ao permitir observar essas alterações de captação de glicose cardíaca e dessa forma, pode ajudar a identificar cardiotoxicidade induzida pelos quimioterápicos. A ressonância magnética hiperpolarizada também pode auxiliar para detectar cardiotoxicidade induzida por quimioterapia (CHOKSEY A, et al., 2021).

Durante os últimos anos, tem-se tentado criar estratégias para diminuir a cardiotoxicidade envolvendo quimioterapia, pois ela se relaciona com um prognóstico ruim nos pacientes sobreviventes de tratamento do câncer, criando um impasse entre a eficácia do tratamento e problemas cardíacos (HUANG S, et al., 2019). O medicamento Dexrazoxano, é um agente cardioprotetor, sendo o único autorizado pela agência americana Food and Drug Administration (FDA) para uso na cardiotoxicidade provocada por antraciclina. Este fármaco mostrou-se eficaz contra a insuficiência cardíaca em pessoas que fizeram o uso da Antraciclina, em comparação com pacientes que não receberam o medicamento e realizaram quimioterapia (AVILA MS, et al., 2019).

Outro método buscado, foi o uso de beta-bloqueadores. Estes medicamentos, reduzem o estresse oxidativo e a apoptose das células. O Carvedilol, um exemplo de beta-bloqueador, se mostrou cardioprotetor, por meio da diminuição da atividade simpática, e também revelou-se ter propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, quando equiparado a outros beta-bloqueadores. Além disso, este medicamento pode preservar o músculo miocárdio sem prejudicar o resultado antineoplásico das antraciclina (HUANG S, et al., 2019).

Por fim, os inibidores da conversão da angiotensina (IECA) podem paralisar a continuidade da disfunção ventricular que decorre do tratamento com Antraciclina. Um estudo da International Cardio-Oncology Society-One, mostraram que enalapril em dose de 5mg por dia evita eventos adversos cardíacos tanto em pacientes em uso de Antraciclina, como também antes da utilização da medicação, por meio da parada da remodelação do ventrículo esquerdo (ANANTHAN K e LYON AR, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos emerge como uma complicação significativa no tratamento oncológico, demandando uma abordagem multifacetada que abrange desde a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes, os fatores de risco associados, os principais fármacos relacionados e a identificação de quais medidas necessárias para a intervenção precoce e a prevenção. A partir da interação complexa entre agentes quimioterápicos e o sistema cardiovascular, mediada por estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e desregulação da homeostase do cálcio, culmina um espectro de manifestações clínicas que vão desde alterações eletrocardiográficas sutis até a insuficiência cardíaca congestiva. A utilização de agentes cardioprotetores como dexrazoxano, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina, em conjunto com a adoção de medidas preventivas, como mudanças de hábitos de vida na busca da diminuição dos riscos cardiovasculares, torna-se crucial para minimizar as chances de desenvolvimento da cardiotoxicidade e seus prejuízos, assim garantindo uma maior segurança em relação ao tratamento oncológico. Ademais, é importante que novos estudos sejam realizados em busca de marcadores cada vez mais fidedignos de cardiotoxicidade buscando assim otimizar o reconhecimento e conseqüentemente oportunizar a intervenção precoce.

## REFERÊNCIAS

1. ABDELBAGI O, et al. Ameliorative effect of N-acetylcysteine against 5-Fluorouracil-induced cardiotoxicity via targeting TLR4/NF- $\kappa$ B and Nrf2/HO-1 pathways. *Medicina*, 2025; 61(2).
2. ANANTHAN K e LYON AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2020; 13(3): 431–450.
3. ARMENIAN SH, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *Journal of Oncology Practice*, 2017; 13(4): 270-275.
4. AVILA MS, et al. Prevention and treatment of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 2019; 15(4): 267–273.
5. CARNEIRO PG, et al. Cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 2025; 8: 1-22.
6. CESÁRIO JMS, et al. Assistência de enfermagem aos pacientes com cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos. *Research, Society and Development*, 2021; 10: 1-12.
7. CHANG VY, et al. Pharmacogenetics of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Current Oncology Reports*, 2018; 20(7): 52.
8. CHENG H e FORCE T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circulation Research*, 2010; 106(1): 21-34.
9. CHOKSEY A e TIMM KN. Cancer therapy-induced cardiotoxicity—a metabolic perspective on pathogenesis, diagnosis and therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(1): 441.
10. CHUY KL e YU AF. Cardiotoxicity of contemporary breast cancer treatments. *Current Treatment Options in Oncology*, 2022; 20: 327-245.
11. CRUZ M, et al. Cardiotoxicidade na terapêutica com antraciclinas: estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2015; 35: 359-371.
12. CURIGLIANO G, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *A Cancer Journal for Clinicians*, 2019; 66: 309-325.
13. HERMANN J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature Reviews Cardiology*, 2020; 17: 474-502.
14. HUANG S, et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity—a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Failure Reviews*, 2019; 24(5): 563–573.
15. HUTCHINS EH, et al. Inflammation in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Current Cardiology Reports*, 2024; 26: 1329-1340.
16. KERKELA R, et al. Sunitinib-induced cardiotoxicity is mediated by off-target inhibition of AMP-activated protein kinase. *Clinical and Translational Science*, 2009; 2(1): 15-25.
17. LÓPEZ-OTÍN C e HUNTER T. The regulatory crosstalk between kinases and proteases in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2010; 10(4): 278-292.
18. LYON AR, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *The Lancet Oncology*, 2018; 19(9): 447-458.

19. MADANAT L, et al. Cardiotoxicity of biological therapies in cancer patients: an in-depth review. *Current Cardiology Reviews*, 2023; 19(3): 310522205428.
20. MEDEIROS AL e WIEHE M. Cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. *Acta Médica*, 2018; 39(2): 93-103.
21. PINTO CM, et al. Quimioterapia e cardiotoxicidade. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 2017; 27(4): 266-273.
22. RIBAS A e WOLCHOK JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 2018; 359(6382): 1350-1355.
23. ROTH ME, et al. Left Ventricular Dysfunction After Treatment With Ipilimumab for Metastatic Melanoma. *Am J Ther*, 2016; 23(6): 1925-1928.
24. SORODOC V, et al. The value of troponin as a biomarker of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Life (Basel, Switzerland)*, 2022; 12(8): 1183.