

Aumento do Risco Cardiovascular em Pacientes com Câncer de Mama

Increased Cardiovascular Risk in Breast Cancer Patients

Aumento del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Câncer de Mama

RESUMO

Objetivo: O câncer de mama associa-se ao risco cardiovascular aumentado, uma vez que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte não-oncológica nessa parcela populacional. **Método:** O presente estudo do tipo Revisão Integrativa analisou 46 artigos selecionados nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e Europe PMC, objetivando sintetizar evidências sobre os mecanismos fisiopatológicos, agentes cardiotoxicos e estratégias de prevenção e monitoramento cardiovascular em pacientes com câncer de mama. **Resultados:** Os achados evidenciaram que antraciclinas, trastuzumabe, inibidores da aromatase, inibidores de CDK 4/6 e radioterapia torácica são as principais terapias que induzem cardiotoxicidade, e, são potencializadas por fatores de risco como obesidade, hipertensão, síndrome metabólica e menopausa induzida. Biomarcadores cardíacos e strain longitudinal global demonstraram superioridade na detecção precoce de disfunção cardíaca subclínica. **Conclusão:** Portanto, a integração entre cardiologia e oncologia, com estratificação individualizada do risco e acompanhamento longitudinal, são essenciais para redução da morbimortalidade cardiovascular entre pacientes com câncer de mama ou sobreviventes.

DESCRIPTORES: Neoplasias da Mama; Fatores de Risco Cardiovascular; Cardio-Oncologia; Cardiotoxicidade; Saúde da Mulher.

ABSTRACT

Objective: Breast cancer is associated with increased cardiovascular risk, as cardiovascular diseases are the leading cause of non-oncological death in this population. **Method:** This Integrative Review analyzed 46 articles selected from PubMed/MEDLINE, SciELO, and Europe PMC databases, aiming to synthesize evidence on the pathophysiological mechanisms, cardiotoxic agents, and cardiovascular prevention and monitoring strategies in breast cancer patients. **Results:** The findings showed that anthracyclines, trastuzumab, aromatase inhibitors, CDK 4/6 inhibitors, and thoracic radiotherapy are the main therapies inducing cardiotoxicity, and are potentiated by risk factors such as obesity, hypertension, metabolic syndrome, and induced menopause. Cardiac biomarkers and global longitudinal strain demonstrated superiority in the early detection of subclinical cardiac dysfunction. **Conclusion:** Therefore, the integration between cardiology and oncology, with individualized risk stratification and longitudinal follow-up, are essential for reducing cardiovascular morbidity and mortality among breast cancer patients and survivors.

DESCRIPTORS: Breast Neoplasms; Cardiovascular Risk Factors; Cardio-Oncology; Cardiotoxicity; Women's Health.

RESUMEN

Objetivo: El cáncer de mama se asocia a mayor riesgo cardiovascular, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de muerte no oncológica en esta población. **Método:** Esta Revisión Integrativa analizó 46 artículos de PubMed/MEDLINE, SciELO y Europe PMC, sintetizando evidencias sobre mecanismos fisiopatológicos, agentes cardiotoxicos y estrategias de prevención cardiovascular en pacientes con cáncer de mama. **Resultados:** Las antraciclinas, trastuzumab, inhibidores de aromatasa, inhibidores de CDK 4/6 y radioterapia torácica son las principales terapias inductoras de cardiotoxicidad, potenciadas por obesidad, hipertensión, síndrome metabólico y menopausia inducida. Los biomarcadores cardíacos y el strain longitudinal global demostraron superioridad en la detección precoz de disfunción cardíaca subclínica. **Conclusión:** La integración entre cardiología y oncología, con estratificación individualizada del riesgo y seguimiento longitudinal, son esenciales para reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con cáncer de mama y supervivientes.

DESCRIPTORES: Neoplasias de la Mama; Factores de Riesgo Cardiovascular; Cardio-Oncología; Cardiotoxicidad; Salud de la Mujer.

RECEBIDO EM: 27/05/2026 APROVADO EM: 02/07/2026

Como citar este artigo: Almeida AFP, Moura BL, Casagrande L, Almeida PHM, Sagratzki RMG, Araújo GG, Rodrigues SPM, Souza AS. Aumento do Risco Cardiovascular em Pacientes com Câncer de Mama. Saúde Coletiva (Edição Brasileira) [Internet]. 2026 [acesso ano mês dia];18 (111):20568-20589. Disponível em: DOI: 10.36489/saudecoletiva.2026v18i11p20568-20589

ID Ana Flávia Pessoa de Almeida
Graduanda em Medicina – Afya Faculdade de Ciências Médicas de Bragança
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3939-9243>

ID Beatriz de Lima Moura
Graduanda em Medicina – Afya Faculdade de Ciências Médicas de Bragança
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3469-4760>

ID Luana Casagrande
Graduanda em Medicina – Faculdade Nova Esperança (FAMENE)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1668-1802>

ID Pedro Henrique Macêdo de Almeida
Médico – Centro Universitário Facisa (UNIFACISA)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7329-0818>

ID Rebecka Marques Gomes Sagratzki
Graduanda em Medicina – Faculdade Nova Esperança (FAMENE)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5912-1838>

ID Gabriel Girão de Araújo
Graduando de Medicina – Faculdade Nova Esperança (FAMENE).
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7577-4798>

ID Savigny Paulino Maximino Rodrigues
Graduando de Medicina – Faculdade Nova Esperança (FAMENE).
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5708-4029>

ID Aloiso Sampaio Souza
Médico – Universidade Federal do Maranhão (UFMA); Docente – Afya Faculdade de Ciências Médicas de Bragança
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5924-7994>

INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa a neoplasia maligna de maior incidência em escala mundial entre mulheres, constituindo-se como um relevante problema de saúde pública tanto pela sua prevalência quanto pelos desfechos clínicos associados. Nas últimas 3 décadas, a mortalidade por câncer apresentou declínio significativo como consequência de um resultado conjunto do rastreio precoce na Atenção Primária associado aos métodos cirúrgicos avançados e terapias mais modernas disponíveis, o que proporciona maiores taxas de sobrevivências entre as pacientes⁽¹⁾. Contudo, apesar do impacto positivo na sobrevida das pacientes oncológicas, estes tratamentos desencadearam no aumento das morbidades advindas dos efeitos adversos dos tratamentos oncológicos modernos, como injúrias agudas em órgãos, como no sistema car-

diovascular⁽¹⁻²⁾. Outro fator que deve ser destacado são os fatores de risco em comum entre as doenças cardiovasculares (DCV) e o câncer de mama, que atuam como predisponentes para o aumento do risco cardíaco em mulheres submetidas a terapias antineoplásicas, tais quais: idade avançada, tabagismo, dieta, obesidade, sedentarismo e dislipidemia que também são fatores que influenciam no desenvolvimento de neoplasias⁽³⁾.

De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)⁽¹⁾, os atuais tratamentos oncológicos como quimioterapia, terapias-alvo, radioterapia e hormonioterapia têm a capacidade de induzir cardiotoxicidade, sendo que esse efeito adverso frequentemente é subdiagnosticado devido à atual inabilidade de identificação e necessidade de elucidação dos efeitos a longo prazo desses medicamentos, o que resulta em falhas na prevenção de desfechos cardiovasculares negativos⁽²⁾. Desse modo,

estudos epidemiológicos robustos demonstram que mulheres acometidas pelo câncer de mama apresentam risco aumentado de morte por DCV quando comparadas à população geral, como foi encontrado em uma revisão sistemática conduzida por Gernaat *et al.* (2017), envolvendo mais de 1,2 milhão de mulheres com câncer de mama, que confirmou o aumento significativo do risco de mortalidade cardiovascular nessa parcela populacional⁽⁴⁾. Em outro estudo do tipo coorte observacional, Bradshaw *et al.* (2017) evidenciou que o risco de óbito por causas cardiovasculares torna-se evidente com o tempo médio de 7 anos após o diagnóstico de câncer de mama em mulheres que receberam quimioterapia⁽⁵⁾. Nesse mesmo sentido, Armenian *et al.* (2016) aborda em uma coorte retrospectiva que as doenças cardiovasculares entre mulheres adultas sobreviventes de câncer de mama representam efeitos tardios das terapêuticas

oncológicas, geralmente após o fim do tratamento⁽⁶⁾.

Entre as principais complicações cardiovasculares conhecidas em pacientes portadoras de neoplasias de mama estão a disfunção cardíaca, sobretudo a disfunção ventricular esquerda, e a insuficiência cardíaca, além de outras patologias cardiovasculares como doença arterial coronariana, arritmias e acidentes tromboembólicos⁽⁷⁾.

Entre os principais agentes quimioterápicos que se relacionam com cardiotoxicidade entre pacientes oncológicas, estão as antraciclina, como a doxorubicina e epirrubicina⁽⁸⁾. A disfunção cardíaca induzida por antraciclina surge cerca de 3,5 meses após a completude do tratamento com essa classe, com quase todos os casos surgindo após 1 ano do término do tratamento⁽⁸⁾. As antraciclina são responsáveis pelo desenvolvimento de cardiomiopatias que se caracterizam por lesão cardíaca do tipo dose-dependente, cumulativa e irreversível, geralmente com manifestação precoce, como a disfunção ventricular esquerda, ou apenas após décadas do fim do tratamento quimioterápico⁽¹⁾.

Ademais, outro agente frequentemente associado à disfunção ventricular esquerda se trata de um anticorpo monoclonal anti-HER2: o trastuzumabe, que, apesar de gerar cardiotoxicidade funcionalmente reversível na maioria dos casos, pode ser clinicamente relevante e perigoso quando administrado em associação ou sequencialmente com as antraciclina⁽⁷⁾.

Outras modalidades terapêuticas não-medicamentosas, como a radioterapia torácica, também estão relacionadas com o desenvolvimento de patologias cardiovasculares como doença arterial coronariana, valvulopatias, cardiomiopatia restritiva e pericardite constritiva⁽⁹⁾. Na aplicação das técnicas mais antigas de exposição à radiação ionizante para tratamento de neoplasias, observou-se que as doses eram significativamente maiores e com maior chance de mortalidade associada. Atualmente, as

técnicas modernas reduziram consideravelmente a exposição cardíaca, contudo, ainda há risco residual importante que representa perigo para essas pacientes, sobretudo aquelas que possuem fatores de risco cardiovasculares pré-existent⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Dessa forma, há a necessidade crescente do desenvolvimento de protocolos que reforcem a prevenção, avaliação precoce e manejo correto das complicações cardiovasculares derivadas do tratamento oncológico, com ênfase para estratificação de risco individualizada antes, durante e após o tratamento de câncer de mama, a fim de promover cuidado longitudinal e integral dessas pacientes⁽¹²⁾. Tais ações devem priorizar a sistematização de estratégias que promovam a integração das áreas da cardiologia e oncologia, com destaque para a avaliação cardiovascular pré-tratamento e da vigilância contínua por meio de biomarcadores sensíveis e exames de imagem do sistema cardiovascular⁽¹⁾.

Portanto, o presente artigo tem como objetivo revisar a literatura disponível acerca do aumento do risco cardiovascular em pacientes com câncer de mama, discutindo os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os principais agentes cardiotoxícos, os fatores de risco modificáveis e as estratégias de prevenção e monitoramento, visando embasar condutas clínicas e novas estratégias que possam reduzir os casos de disfunção cardíaca em pacientes com câncer de mama e sobreviventes pós-tratamento.

MÉTODO

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa de literatura, o que permite a síntese ampla do conhecimento científico produzido sobre uma determinada temática a partir da análise de estudos previamente publicados com diferentes delineamentos metodológicos.

A seleção bibliográfica foi realizada em bases de dados eletrônicas como PubMed/MEDLINE, Scientific Elec-

tronic Library Online (SciELO) e Europe PubMed Central (Europe PMC), por serem repositórios de referência internacional com ampla cobertura da literatura nas áreas de oncologia e cardiologia, além de disponibilizarem os artigos na íntegra de forma gratuita. Os descritores utilizados foram indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com a seguinte estratégia de busca combinada de palavras-chave e operadores booleanos: ("Câncer de mama" AND "Fatores de Risco Cardiovascular") OR ("Breast Cancer" AND "Cardiovascular Risk Factor"). Os operadores booleanos AND e OR foram empregados a fim de ampliar a sensibilidade da busca e selecionar o maior número possível de publicações relevantes, incluindo estudos em português e inglês.

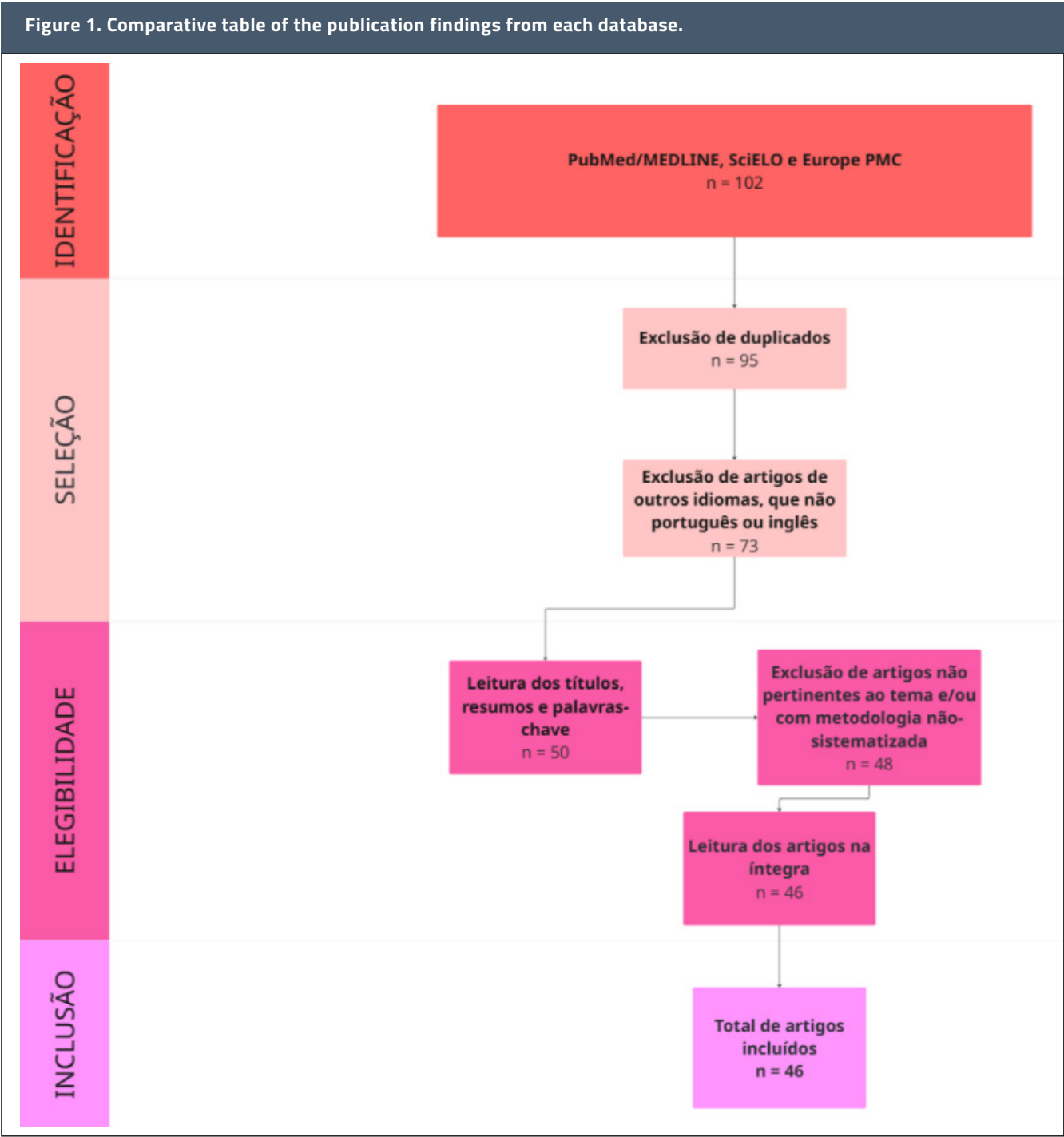
No que se refere aos critérios de elegibilidade, incluiu-se estudos classificados como meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados e randomizados, por representarem os níveis mais elevados na hierarquia das evidências científicas, acerca da temática do risco cardiovascular e cardiotoxicidade em pacientes com diagnóstico de câncer de mama, com disponibilidade do texto completo para acesso na íntegra e publicados até o ano de 2026, sem restrição quanto ao período inicial de publicação. Foram excluídos artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor, relatos de caso e resumos de conferências, bem como publicações que não abordassem a associação entre câncer de mama e risco cardiovascular, estudos sem disponibilidade do texto completo e publicações duplicadas identificadas em mais de uma base de dados.

A estratégia de busca nas bases de dados resultou em um total de 102 publicações identificadas, sendo 17 recuperadas na base PubMed/MEDLINE, 14 no repositório Europe PMC e 15 na plataforma SciELO. A análise se iniciou com a leitura dos títulos, seguido pelos resumos e, sequencialmente, procedeu-se à leitura da íntegra dos artigos

pré-selecionados para confirmação da elegibilidade, resultando na inclusão final de 46 artigos. Para construção do fluxograma de seleção foi utilizado o modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and

Meta-Analyses), a fim de permitir a visualização de cada etapa do processo de triagem dos estudos (Imagem 1). Além disso, os estudos foram posteriormente sintetizados de forma narrativa e analítica, agrupando-se os es-

tudos por similaridade temática, com vistas à identificação de convergências, divergências e lacunas do conhecimento acerca do risco cardiovascular em pacientes em tratamento para câncer de mama.



Fonte: Elaborado por autores (2026).

RESULTADOS

Os artigos analisados reforçam que as mulheres acometidas por câncer de mama apresentam risco mais elevado de morbimortalidade do que a população geral⁽¹³⁾. Ng et al. (2024) conduziu uma meta-análise que analisou cerca de 136 estudos acerca dos casos de câncer de mama em 16 países e demonstrou que a mortalidade por doença cardiovascular é expressivamente maior que no restante da população, com variações que dependem do tipo de neoplasia e do desfecho cardiovascular diagnosticado⁽¹⁴⁾. Entre todas as comorbidades e desfechos clínicos, as doenças cardiovasculares foram identificadas como a principal causa de morte não associada ao câncer em si⁽¹⁴⁾. Ademais, outro estudo do tipo revisão sistemática incluiu os dados de 14 artigos que verificaram que o risco de morte por causas cardíacas entre pacientes oncológicas é consistentemente superior ao observado na maioria da população, com estatísticas elevadas principalmente naquelas submetidas a tratamentos cardiotoxícos e com fatores de risco cardiovascular pré-existente⁽⁴⁾.

Outrossim, embora os avanços terapêuticos tenham prolongado a sobrevida de mulheres com neoplasias de mama, tal mudança acarretou no atual cenário das doenças cardíacas como principal causa de óbitos nessa parcela populacional, com risco aumentado e mais pronunciado nos primeiros anos após o diagnóstico e permanecendo consistentemente alto durante os anos seguintes⁽⁵⁾. Tais achados corroboram com os resultados encontrados por Guan et al. (2021) que afirmam que o aumento da sobrevida relacionada ao câncer de mama aumenta o tempo de exposição aos efeitos deletérios dos tratamentos aplicados na saúde do sistema cardiovascular, o que torna a monitoração e acompanhamento contínuo da função cardíaca uma necessidade tanto durante o período de quimioterapia ativa quanto no período de remissão⁽¹⁵⁾.

Além da influência da exposição terapêutica, os fatores de risco modificáveis e não-modificáveis exercem significativo efeito nos desfechos cardiovasculares e no prognóstico clínico das mulheres com câncer de mama. Entre os fatores de risco modificáveis, o diagnóstico de síndrome metabólica foi identificado como fator determinante para a amplificação do risco cardiovascular, assim, a sobreposição dos critérios da síndrome metabólica (obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia) e os efeitos cardiotoxícos das terapias são fatores que reforçam um ao outro de forma sinérgica, corroborando com o aumento do risco cardiovascular. Assim, estudos que abordaram a relação entre estas duas condições encontraram que o prognóstico das pacientes com diagnóstico neoplásico e de síndrome metabólica simultaneamente é pior tanto do ponto de vista oncológico quanto cardiovascular, o que destaca a importância do rastreamento e intervenções precoces sobre ambos⁽¹⁶⁾. Ademais, as alterações metabólicas decorrentes dos tratamentos quimioterápicos e hormonais podem induzir ou agravar os critérios que caracterizam a síndrome metabólica, influenciando no desenvolvimento de um ciclo vicioso entre risco cardiovascular e cardiotoxicidade⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Outros fatores de risco modificáveis devem ser considerados como relevantes para o risco cardiovascular de pacientes oncológicas, sobretudo no que se refere ao estilo de vida destas. Logo, um perfil de alto risco pode ser caracterizado por alta prevalência de sedentarismo, má alimentação, sobrepeso, obesidade, hipertrigliceridemia e tabagismo. Este conjunto de fatores quando associados à cardiotoxicidade advinda dos tratamentos antineoplásicos, principalmente a terapia hormonal, contribui com o aumento do risco de desfechos cardiovasculares negativos durante o acompanhamento multidisciplinar⁽¹⁸⁾. Destes, a obesidade se destaca como fator de risco independente para desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes

oncológicos, visto que age como moduladora da resposta do tecido muscular cardíaco à ação das antraciclinas e do trastuzumabe, assim, para cada 1kg/m² no Índice de Massa Corporal há um aumento de 7% desse risco⁽¹⁹⁾.

Entre as intervenções de grande relevância para diminuição do risco cardiovascular nessa população, associadas aos fatores de risco modificáveis, estão: a prática de atividade física regular e estruturada, modificação dos hábitos alimentares, controle do peso e cessação do tabagismo, uma vez que possuem efeito cardioprotetor por meio da melhora da função ventricular esquerda e redução dos marcadores de risco cardiovascular em mulheres que adotam mudanças no estilo de vida favoráveis à saúde cardíaca antes, durante e depois do tratamento oncológico⁽²⁰⁻²¹⁾. Assim como, o controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um importante fator para o controle do risco cardiovascular, sendo a HAS um preditor pré-tratamento da cardiotoxicidade que pode decorrer do tratamento quimioterápico associado aos níveis pressóricos não controlados, principalmente em pacientes com neoplasia de mama receptor negativa⁽²²⁾.

Além destes fatores, é essencial atentar-se aos efeitos do tratamento oncológico em mulheres na menopausa, visto que as quedas do nível de estrogênio se associam a disfunção endotelial, dislipidemia aterogênica e perda da elasticidade arterial, que são mecanismos que ampliam o risco de eventos cardiovasculares a longo prazo em mulheres pós-menopausa^(11,23).

Entre os medicamentos antineoplásicos indutores de toxicidade cardiovascular, as antraciclinas se destacam devido a seus efeitos cumulativos e associação com os fatores humanos, como idade avançada, hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade, assim como o uso concomitante de outros agentes cardiotoxícos, como o trastuzumabe⁽²⁴⁾. Entre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos efeitos negativos das antraciclinas estão: geração de

espécies reativas de oxigênio, inibição da topoisomerase II beta com indução de quebras da fita dupla do DNA dos cardiomiócitos, apoptose celular progressiva, disfunção mitocondrial e fibrose, o que resulta no desenvolvimento de miocardiopatia dilatada irreversível e dose-dependente⁽²⁵⁾. Dentro desta classe medicamentosa, a doxorubicina é apontada como causadora de insuficiência cardíaca sintomática, sobretudo em doses acima de 400 a 500 mg/m², com maior chance de ocorrer em pacientes com fatores de risco prévios ao tratamento⁽²⁵⁾.

Embora as antraciclina representem certo risco nas pacientes submetidas a esse método terapêutico, existem estratégias que podem mitigar esses riscos, como a seleção de outros agentes menos cardiotoxícos da mesma classe, regime de infusão mais longa, redução da dose administrada e uso de formulações lipossomais, com evidências amplamente discutidas na literatura de benefícios clínicos nessa população^(8,26). Ademais, esses efeitos cardiotoxícos podem se manifestar tardiamente, até mesmo décadas pós-tratamento, o que reforça a importância da monitorização prolongada e contínua da função ventricular de mulheres sobreviventes de câncer de mama, com pico desses incidentes cumulativos após 1 ano do tratamento com antraciclina⁽²⁷⁾.

Além das terapias hormonais, existem as terapias anti-HER2, como o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal direcionado aos receptores HER2 amplamente associado à cardiotoxicidade precoce ao tratamento que, diferentemente da cardiomiopatia por antraciclina, é reversível, não dose-dependente e manejada por meio da suspensão do medicamento e tratamento convencional de insuficiência cardíaca⁽²⁸⁾. A incidência de insuficiência cardíaca sintomática por este agente varia de 1 a 4%, com cerca de 10% das pacientes apresentando fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) clinicamente significativa⁽²⁸⁾. Os fatores de risco mais

fortemente relacionados a esse desfecho envolvem a exposição prévia às antraciclina, idade avançada, diagnóstico de HAS e redução basal da FEVE, sendo que o uso sequencial ou concomitante das antraciclina e do trastuzumabe se caracteriza como o cenário de maior risco cardiovascular no qual a taxa de disfunção cardíaca pode ocorrer em até 27% dos casos⁽²⁹⁾. Entre as opções de vigilância, a ecocardiografia regular pode auxiliar na identificação e prevenção da progressão da insuficiência cardíaca subclínica para clínica e sintomática, com evidências dessa modalidade de exame no auxílio ao tratamento precoce da redução da FEVE, com o uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina⁽²⁹⁾.

Os inibidores da aromatase (IA) são utilizados como terapia adjuvante do câncer de mama receptor hormonal positivo, entretanto, podem exercer efeito cardiotoxíco por meio da supressão dos níveis séricos de estrogênio, o que leva à privação do endotélio e miocárdio dos efeitos cardioprotetores desse hormônio⁽³⁰⁾. Desse modo, o uso dos IA está associado ao aumento do risco de eventos cardiovasculares de alta mortalidade, como Acidente Vascular Encefálico e Insuficiência cardíaca, principalmente por conta dos seus efeitos deletérios sobre o perfil lipídico, com aumento das concentrações de colesterol LDL e redução da fração HDL, além da inibição da resposta vascular ao desenvolvimento de aterosclerose⁽³⁰⁾. Em comparação, o tamoxifeno apresenta efeitos protetores em relação ao perfil lipídico, contudo, representa maior risco de eventos tromboembólicos do que os IA⁽³¹⁾. Além disso, o uso prolongado dos IA por tempo superior a 5 anos está associado a maior incidência cumulativa de doença arterial coronariana e doenças isquêmicas cerebrovasculares em mulheres sobreviventes de câncer de mama⁽³²⁻³³⁾.

Para o tratamento do câncer de mama receptor hormonal positivo e HER2 negativo localmente avançado e/ou com metástase comprovada, muitas

vezes utiliza-se os inibidores de CDK 4/6 (ciclina dependente de cinases 4 e 6), como palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe, que representam os avanços terapêuticos significativos do tratamento oncológico. Contudo, evidências recentes destacam seu potencial cardiotoxíco, com diferenças importantes no perfil de segurança entre esses três agentes. O ribociclibe é um dos agentes mais utilizados e se destaca pela redução do risco de mortalidade, porém, foi associado a maior risco de alteração da atividade elétrica cardíaca, como o prolongamento do intervalo QT, enquanto o palbociclibe demonstrou perfil mais seguro, mas foi associado ao risco aumentado de eventos tromboembólicos⁽³⁴⁾.

Ademais, o evento cardiovascular mais associado ao uso dessa classe de antineoplásico foi a hipertensão arterial, sobretudo quando há associação dos CDK 4/6 com terapia endócrina, o que influencia diretamente na decisão da equipe multidisciplinar quanto à monitorização eletrocardiográfica e pressórica durante sua administração^(31,34).

A radioterapia terapêutica constitui modalidade terapêutica de grande importância para sobrevida global e sobrevida livre de progressão, comumente associada à quimioterapia, contudo seu potencial de causar lesões cardiovasculares é amplamente discutido na literatura. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na cardiotoxicidade proveniente da exposição à radioterapia decorrem principalmente dos seus efeitos na inflamação endotelial, fibrose miocárdica e formação de placas ateroscleróticas, precipitando no desenvolvimento de patologias cardiovasculares como doença arterial coronariana, pericardite constrictiva, doenças valvares e cardiomiopatia restritiva⁽¹⁰⁾.

Em relação às técnicas convencionais, planos de tratamento por radiação mais modernos, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e a irradiação de inspiração profunda (DIBH), trouxeram resultados significativos na redução da dose cardíaca média, sobre-

tudo para pacientes em tratamento de câncer de mama ao lado esquerdo⁽³⁵⁾. Os riscos de complicações cardíacas, como aterosclerose coronariana, relacionados à radioterapia podem ocorrer até 5 anos depois e persistir por cerca de 30 anos após a conclusão do tratamento oncológico⁽¹¹⁾. Dessa forma, a avaliação ecocardiográfica transtorácica está entre as estratégias de prevenção e monitorização de complicações miocárdicas, principalmente em pacientes assintomáticas ou com alto risco cardiovascular que foram submetidas à irradiação torácica⁽³⁶⁾.

Diante dos desafios para a prevenção de complicações, as estratégias atuais para a detecção precoce das disfunções cardíacas incluem a vigilância da função cardíaca por meio da mensuração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo⁽³⁷⁾. A troponina T e I de alta sensibilidade e o peptídeo natriurético tipo B (BNP/NT-pro-BNP) são marcadores de grande relevância para a predição de eventos cardiovasculares, visto que até mesmo pequenas elevações podem indicar disfunção ventricular em um período médio de 12 meses, ainda que na ausência de manifestações clínicas⁽³⁸⁾. Adicionalmente, o exame de strain longitudinal global (GLS), medida de função cardíaca obtida por meio da ecocardiografia com speckle tracking, também pode auxiliar na detecção precoce de disfunção cardíaca subclínica, visto que é capaz de prover de forma precoce uma janela para o uso de medicação cardioprotetora, contudo, os dados ainda são insuficientes para afirmar sua superioridade em comparação com a mensuração da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) convencional⁽³⁷⁾. Em contrapartida, o início do tratamento cardioprotetor após a detecção de alterações no GLS reduziu de forma significativa a queda da FEVE para números normais⁽³⁷⁾. A redução relativa de mais de 15% do GLS é indicativa de que as células miocárdicas estão sob estresse e com capacidade de deformação à contração diminuída, e, mesmo sem queda significativa da FEVE, esse valor deve

ser considerado um sinal de alerta para cardiotoxicidade⁽³⁷⁾.

Portanto, a importância de estratégias como avaliação cardíaca precoce multimodal, abordagem multidisciplinar e integrada no tratamento oncológico e manejo do risco cardiovascular em mulheres com câncer de mama devem ser reforçadas, sobretudo no que se refere à detecção precoce, intervenção oportuna e baseada em evidências, e fortalecer a comunicação entre as áreas de cardiologia e oncologia durante o seguimento dessas pacientes⁽³⁹⁾. Entre as estratégias que podem ser implementadas pelos profissionais da cardiologia e oncologia incluem-se a avaliação cardiológica pré-tratamento, a estratificação de risco individualizada e o monitoramento cardiovascular durante o tratamento oncológico, ainda que os recursos e acesso a especialistas sejam escassos, a fim de instituir uma estrutura assistencial focada na prevenção de agravos cardiovasculares adversos⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾.

DISCUSSÃO

Os artigos abordados nesta revisão integrativa evidenciam que o risco cardiovascular aumentado em mulheres com câncer de mama se trata de um fenômeno multifatorial, relevante para o prognóstico das pacientes e reconhecida como uma das principais causas de morbimortalidade nessa parcela populacional. Ademais, foi afirmado de modo consistente que os mecanismos de ação dos métodos terapêuticos oncológicos e suas interações, os fatores de risco cardiovasculares pré-existent e as alterações metabólicas advindas das neoplasias se configuram como um alicerce complexo para a redução da sobrevivência dessas pacientes, contribuindo para o aumento do risco cardíaco ao longo do seguimento e até mesmo décadas após encerrar o tratamento.

Desse modo, para compreender os efeitos da oncoterapia no desenvolvimento da cardiotoxicidade, deve-se destacar os mecanismos fisiopatológicos

envolvidos nesse desfecho. Entre os principais mecanismos de toxicidade cardíaca, estão: a geração de espécies reativas de oxigênio, disfunção mitocondrial, ativação de vias pró-inflamatórias e liberação de citocinas e fatores de crescimento, apoptose celular com perda gradual e irreversível de cardiomiócitos, culminando em fibrose e remodelamento das câmaras cardíacas, além de vasoconstrição e trombose que gera hipoperfusão, trombose microvascular e morte celular induzida por isquemia^(35,42). Associado a isso, os danos às células endoteliais promovem disfunção vascular sistêmica, que se manifesta por meio do aumento da permeabilidade vascular, aceleração do processo aterosclerótico e aumento do risco de isquemia cardíaca. Tais alterações podem levar à progressão da condição para cardiomiopatia dilatada ou restritiva, arritmias e óbito súbito por causa cardíaca, além de alterações eletrocardiográficas como prolongamento intervalo QT e bradiarritmias⁽⁴³⁾.

Além disso, é importante diferenciar os tipos de cardiotoxicidade e a influência dos medicamentos antineoplásicos no seu desenvolvimento. A cardiotoxicidade tipo I é irreversível, dose-dependente e cumulativa, enquanto a cardiotoxicidade tipo II é reversível e não dose-dependente, o que deve ser distinguido clinicamente para tornar a tomada de decisões pela equipe cardio-oncológica mais segura e acurada, tanto para guiar a escolha dos esquemas terapêuticos mais adequados, quanto para as intervenções que envolvam modificar, descontinuar ou reiniciar o tratamento com determinado medicamento frente aos sinais clínicos de comprometimento cardiovascular^(8,26).

Dessa forma, os estudos revelaram as implicações clínicas de cada classe terapêutica usada contra o câncer de mama e seus diferentes mecanismos de cardiotoxicidade. As antraciclinas possuem mecanismo que envolve a inibição da topoisomerase II beta nos cardiomiócitos, induzindo a quebra do DNA em

dupla fita e ocasionando apoptose celular progressiva, dessa forma, seus efeitos deletérios geram um padrão de cardiotoxicidade irreversível, cumulativa dose-dependente e de clínica tardia⁽²⁷⁾. Tais achados permitiram a expansão da perspectiva no que tange ao desenvolvimento de estratégias de cardioproteção e preservação da eficácia do tratamento antitumoral, como o uso de dexrazoxano e de soluções lipossomais de antraciclina com menor penetração no músculo miocárdio⁽²⁷⁾.

Outrossim, os inibidores da aromatase também apresentaram evidências quanto a seus efeitos cardiovasculares e do mecanismo cardiotoxígeno envolvido. Esses agentes induzem a privação estrogênica nas mulheres, visto que são utilizados para tratar os tipos de cânceres com receptores de estrogênio (HER2 receptores), assim, há efeitos deletérios no metabolismo lipídico, na função endotelial e na rigidez arterial⁽³⁰⁾. Logo, esses agentes se diferem do mecanismo cardiotoxígeno direto das antraciclina e do trastuzumabe, visto que os desfechos advindos de sua administração se desenvolvem de forma secundária e se relacionam clinicamente principalmente em mulheres em pós-menopausa com fatores de risco cardiovascular previamente conhecidos e em uso de hormonioterapia por mais de 5 anos⁽³⁰⁾.

A exposição dos tecidos cardíacos na radioterapia torácica, mesmo a doses moderadas de radiação ionizante, desencadeia uma cascata de lesão que resulta em inflamação endotelial, fibrose miocárdica, aceleração da aterosclerose e disfunção valvar, principalmente no tecido pericárdico, artéria coronariana e ventrículo esquerdo⁽¹⁰⁾. Além disso, tais efeitos surgem de forma tardia, o que representa um desafio no que se refere à detecção precoce desses eventos cardiovasculares, bem como, fatores como a associação dos sintomas cardíacos com outras questões de saúde e a realização do tratamento oncológico e acompanhamento clínico em diferentes serviços também são empecilhos no seu

reconhecimento⁽¹⁰⁾. Atualmente, técnicas modernas como a irradiação em inspição profunda (DIBH) e a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), permitem um perfil de segurança maior no tratamento oncológico, contudo, o risco residual permanece clinicamente significativo, sobretudo em mulheres com múltiplos fatores de risco cardiovasculares e que mesmo baixas doses de radiação no tecido miocárdico podem acarretar em complicações e desfechos negativos⁽³⁵⁾. Estudos enfatizam a importância da vigilância cardiovascular a longo prazo por meio da implementação de protocolos estruturados, com a inclusão de exames periódicos como ecocardiografia, teste ergométrico e investigação de isquemia cardíaca, principalmente entre mulheres sobreviventes de câncer de mama submetidas à radioterapia previamente, sobretudo naquelas direcionada a região hemitorácica esquerda, na qual o coração é mais exposto⁽³⁶⁾.

Cabe destacar a relevância da comparação entre o conhecimento científico e a prática clínica, uma vez que, mesmo com evidências que destacam a prevenção e manejo da cardiotoxicidade por antraciclina a partir do uso de agentes análogos menos lesivos ao coração e por meio de formulações lipossomais, a vigilância cardiorfuncional a longo prazo continua sendo a estratégia mais efetiva para preservação da função cardíaca na prática clínica cotidiana⁽⁴⁴⁾. Tal achado demonstra a necessidade cada vez maior de que os especialistas da área cardi-oncológica tenham a capacidade de detectar os mecanismos de cardiotoxicidade associadas aos medicamentos antineoplásicos, uma vez que os avanços terapêuticos crescentes se associam de forma direta com a ampliação do espectro das complicações cardiovasculares que necessitam de monitoramento em mulheres em tratamento contra o câncer de mama⁽⁴⁵⁾. O modelo de abordagem multidisciplinar proposto se fundamenta na detecção precoce do comprometimento cardíaco através de

biomarcadores e exames de imagem, prevenção por meio do monitoramento de fatores de risco modificáveis antes, durante e depois do tratamento e pelo manejo da disfunção cardíaca sintomática com betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas dos receptores de angiotensina, com o objetivo de permitir a viabilidade do tratamento oncológico com o mínimo de prejuízos à função cardíaca⁽⁷⁾.

Outrossim, a vigilância contínua também deve se estender ao período pós-tratamento, visto que o risco cardiovascular não se restringe apenas ao período de exposição aos agentes antitumorais, mas também ao longo dos anos subsequentes. Pode-se destacar os componentes da síndrome metabólica, um fator de risco comum entre mulheres sobreviventes do câncer de mama, que criam um ambiente cardiometabólico adverso que se associa de forma sinérgica com os danos induzidos pelo uso de antraciclina, trastuzumabe e radioterapia, resultando em um risco cardiovascular progressivo e cumulativo, que pode se estender por anos após o término do tratamento⁽¹⁶⁾. Além da síndrome metabólica, a menopausa precoce induzida por alguns agentes antineoplásicos, como os inibidores da aromatase, também é um fator de risco adicional devido às alterações metabólicas produzidas por esse estado de hipogonadismo⁽¹⁷⁾.

Portanto, reforça-se que a estratégia mais efetiva e promissora para reduzir a morbimortalidade nessa parcela populacional deve se basear em modelos de cuidado centrados no paciente e estruturado de forma individualizada, com planejamento de seguimento baseado no tipo de exposição terapêutica e nas condições cardiovasculares prévias e atuais de cada mulher. Ademais, deve-se associar aos métodos de monitorização e acompanhamento contínuos, programas de intervenção estruturados que incorporem estratégias de mudanças no estilo de vida, rastreamento de síndro-

me metabólica, avaliação cardiovascular seriada e manutenção da comunicação efetiva entre os diferentes setores e serviços que acompanham o processo em saúde dessas mulheres, sejam de atenção primária, sejam de níveis especializados⁽⁴⁶⁾.

Dentre as limitações para o desenvolvimento do presente estudo destacam-se as metodologias diferentes entre os artigos coletados, desde ensaios clínicos randomizados e revisões sistemática até estudos de coorte observacionais, o que pode influenciar nas comparações feitas entre os resultados e restringir na formulação de conclusões acerca da magnitude do panorama epidemiológico atual das complicações cardiovasculares em mulheres acometidas pelas neoplasias de mama. Ademais, a definição de cardiotoxicidade entre os artigos se demonstrou heterogênea e variável, com diferenças também entre os métodos de avaliação utilizados para mensurar a função cardíaca e nos períodos de seguimento sugeridos pelos autores.

Portanto, estudos realizados futuramente devem priorizar o desenvolvimento de modelos preditivos acurados de modelos de análise do risco cardiovascular em pacientes com câncer de mama, bem como, devem abordar o impacto das intervenções cardioprotetoras em pacientes de alto risco cardíaco, além da implementação de estudos longitudinais por períodos superiores a 20

anos de avaliação periódica de mulheres sobreviventes de câncer de mama.

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa de literatura confirmou, com base em evidências científicas de elevado nível metodológico, que o aumento do risco cardiovascular em pacientes com câncer de mama constitui um problema clínico significativo, multidimensional e de relevância crescente no contexto do cuidado oncológico.

Os dados coletados demonstraram que os agravos cardiovasculares são os principais motivos de óbito não relacionado ao câncer de mama em mulheres previamente diagnosticadas, assim, essas patologias não devem ser investigadas e tratadas de forma independente, visto que compartilham fatores de risco comuns, interagem entre si e se reforçam, além de serem epidemiologicamente relevantes como causas de morbimortalidade em uma parcela populacional que vêm apresentando sobrecarga progressivamente maior.

As evidências sintetizadas confirmam também a necessidade da implementação de protocolos estruturados do cuidado cardio-oncológico, com integração entre avaliação cardiovascular pré-tratamento, monitorização periódica com biomarcadores e métodos de imagem durante o tratamento e acom-

panhamento da saúde cardiovascular pós-tratamento. Logo, para garantir o mínimo de efeitos cardiovasculares a longo prazo e proporcionar qualidade de vida de mulheres sobreviventes, urge a estratificação do risco cardiovascular, a identificação precoce por biomarcadores cardíacos e manejo cardioprotetor oportuno como estratégias durante o tratamento do câncer de mama. Associado a isso, reforça-se a adoção de modelos assistenciais integrais, longitudinais e centrados no paciente, com integração da perspectiva da área cardiológica e da área oncológica com foco na atuação multidisciplinar da equipe de suporte à paciente.

Portanto, os resultados encontrados no presente estudo evidenciam que o risco cardiovascular em pacientes com câncer de mama é expressivo, mensurável, clinicamente relevante e modificável mediante intervenções precoces e tratamento individualizado. As evidências demonstram que a abordagem fragmentada e isolada é inefetiva e configura risco para o progresso de mulheres com câncer de mama para um pior desfecho e prognóstico desfavorável. Por isso, a estruturação da especialidade de cardio-oncologia com protocolos consolidados e equipe multidisciplinar capacitada se configuram como itens essenciais para o manejo integrado desses pacientes e seus diferentes perfis de risco.

REFERÊNCIAS

1. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66:309-325.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
3. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):e30-66.
4. Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, Emaus MJ, Baak LM, Hartman M, et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(3):537-55.

5. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology*. 2016;27(1):6-13.
6. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1122-30.
7. Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Cardio-oncology: a multidisciplinary approach for detection, prevention and management of cardiac dysfunction in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(8):1-5.
8. Lee Chuy K, Yu AF. Cardiotoxicity of contemporary breast cancer treatments. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20:51.
9. Marek J, Linhart A, Rucklová Z, Haber J, Korínek J. Cardiotoxicity of cancer therapy. *Vnitřní Lekarství*. 2011;57(5):472-484.
10. Loap P, Kirov K, Kirova Y. Cardiotoxicity in breast cancer patients treated with radiation therapy: from clinical imaging to dosimetry. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020;156:103121.
11. Buttros DAB, Nahas EAP, Branco MT, Orsatti CL, Almeida-Filho BS, Nahas-Neto J, Nahas EAP. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2019;26(5):1024-1030.
12. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32(7):831-41.
13. Yeh TL, Hsu MS, Hsu HY, Tsai MC, Jhuang JR, Chiang CJ, et al. Risk of cardiovascular diseases in cancer patients: a nationwide representative cohort study in Taiwan. *BMC Cancer*. 2022;22:1198.
14. Ng HS, Meng R, Marin TS, Damarell RC, Buckley E, Selvanayagam JB, et al. Cardiovascular mortality in people with cancer compared to the general population: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2024;13(15):e70057.
15. Guan T, Li Y, Zhang H, Yang J, Liu W, Wang K, Su M, et al. Increased risk of cardiovascular death in breast cancer patients without chemotherapy or (and) radiotherapy: a large population-based study. *Front Oncol*. 2021;10:619622.
16. Felicetti F, Fortunati N, Brignardello E. Cancer survivors: an expanding population with an increased cardiometabolic risk. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:432-42.
17. Van Westerop LLM, Arts-de Jong M, de Hullu JA, Inthout J, Hoogerbrugge N, Maas AHEM. Cardiovascular risk of BRCA1/2 mutation carriers: a review. *Maturitas*. 2016;91:135-9.
18. Mazzuti FS, Custódio IDD, Lima MTM, Carvalho KP, Pereira TSS, Molina MCB, et al. Breast cancer survivors undergoing endocrine therapy have a worrying risk factor profile for cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2021;13(4):1114.
19. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3157-65.
20. Melson JW, Bhagat AA, Jenkins SM, Bjornsson T, Herrmann J, Villarraga HR, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk and longitudinal risk factor management among patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2023;24(2):e71-e79.
21. Jones DH, Nestore M, Henophy S, Cousin J, Comtois AS. Increased cardiovascular risk factors in breast cancer survivors identified by routine measurements of body composition, resting heart rate and arterial blood pressure. *Springerplus*. 2014;3:150.
22. Hershman DL, Accordino MK, Shen S, Buono D, Crew KD, Kalinsky K, Trivedi MS, Hur C, et al. Association between nonadherence to cardiovascular risk factor medications after breast cancer diagnosis and incidence of cardiac events. *Cancer*. 2020;126(7):1541-49.
23. Conde DM, Costa-Paiva L, Martinez EZ, Pinto-Neto AM. Cardiovascular risk in postmenopausal women with and without breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:10-11.
24. Zhang M, Yang H, Xu C, Jin F, Zheng A. Risk factors for anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer treatment: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:899782.
25. Jin H, Xu J, Sui Z, Wang L. Risk factors from Framingham risk score for anthracycline cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis.

Front Cardiovasc Med. 2023;10:1101585.

26. Rozner RN, Frishman WH. Cardiovascular effects of chemotherapy used in the treatment of breast cancers. *Cardiol in Rev*. 2019;27:87-96.

27. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):938-45.

28. Jawa Z, Perez RM, Garlie L, Singh M, Qamar R, Khandheria BK, Jahangir A, Shi Y. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(44):e5195.

29. Taha AM, Odat RM, Moawad WAE, Saed SAA, Amer BE, Nguyen D, Tran L, et al. Safety of permissive cardiotoxicity of trastuzumab in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cardio-vasc Toxicol*. 2025;25(9):1369-80.

30. Foglietta J, Inno A, de Iuliis F, Sini V, Duranti S, Turazza M, Tarantini L, Gori S. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*. 2016;17(1):11-7.

31. Yoo JJ, Jung E, Kim Z, Kim B. Risk of cardiovascular events and lipid profile change in patients with breast cancer taking aromatase inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. 2023;30(2):1831-43.

32. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ*. 2018;363:k3845.

33. Matthews AA, Hinton SP, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Lund JL, Bhaskaran K. Endocrine therapy use and cardiovascular risk in postmenopausal breast cancer survivors. *Heart*. 2020;0:1-9.

34. Liu YS, Dong K, Park C. Risk of cardiovascular events with cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK 4/6) inhibitors among patients with advanced breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(11):309.

35. Díaz-Gavela AA, Figueiras-Graillet L, Luis AM, Segura JS, Ciérvide R, Peñalver EC, Couñago F, Arenas M, et al. Breast radiotherapy-related cardiotoxicity. When, how, why. Risk prevention and control strategies. *Cancers*. 2021;13:1712.

36. Zhu Q, Kirova YM, Cao L, Arsene-Henry A, Chen J. Cardiotoxicity associated with radiotherapy in breast

cancer: a question-based review with current literatures. *Cancer Treat Rev*. 2018;68:9-15.

37. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;77(4):392-401.

38. Wang Z, Wu Y, He J, Liu Y, Li Y, Zhao X, et al. Early diagnostic value of novel biomarkers for breast cancer therapy-related cardiac dysfunction. *ESC Heart Fail*. 2025;12(6):4194-4207.

39. Masum K, Sriniva S, Ramaiah B. Rare manifestation of paclitaxel-induced cardiotoxicity: a case of restrictive cardiomyopathy in an elderly breast cancer patient. *Indian Journal of Pharmacology*. 2026;58(2):150-152.

40. Banke A, Fosbol EL, Moller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, Jensen M, Schou M, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1447-1453.

41. Bhuiyan MZR, Hoque H, Alam S. Effective management of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a prospective follow-up study on alternative regimens in Bangladeshi cancer patients. *Cureus*. 2026;18(3):e104843.

42. Ling JY, Wen LM, Liu K, Yuan W, Zhong Y, Lai P, Liao Y. Cancer treatment-related cardiotoxicity, molecular mechanism, challenges, and research trends. *Discover Oncology*. 2026;17(392):1-15.

43. Nelson-Veniard M, Thambo JB. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: incidence, diagnosis and prevention. *Bulletin du Cancer*. 2015; 102(7-8):622-626.

44. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(4):233-43.

45. Monsuez JJ. Detection and prevention of cardiac complications of cancer chemotherapy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(11):593-604.

46. Toledo-Chávarri A, Duarte-Díaz A, Álvarez-Pérez Y, Padilla-Ruiz M, Jansana A, Sala M. Long-term breast cancer survivors: experiences, needs, and proposals for person-centred care. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2026;34(5):466.