

## QUIMIOTERAPIA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A CARDIOTOXICIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

CHEMOTHERAPY AND ITS ASSOCIATION WITH CARDIOTOXICITY: AN  
INTEGRATIVE REVIEW

QUIMIOTERAPIA Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARDIOTOXICIDAD: UNA REVISIÓN  
INTEGRADORA

Thiago Mendes dos Santos<sup>1</sup>  
Ana Beatriz Ferreira da Silva<sup>2</sup>  
Beatriz Gonçalves Santiago<sup>3</sup>  
Daniella Lavranos Leal<sup>4</sup>  
Matheus de Castro Fernandes Andrade<sup>5</sup>  
Lahis Werneck Villagra<sup>6</sup>

**RESUMO:** Este artigo aborda novas metodologias no tratamento de neoplasias, resultando em aumento na sobrevida dos pacientes e na qualidade de vida, mas também os efeitos colaterais advindos dessa intervenção, com ênfase à cardiotoxicidade, sobretudo relacionada à classe das antraciclinas. O objetivo do artigo consiste em analisar o efeito tóxico dos quimioterápicos ao nível do sistema cardiovascular, bem como analisar possibilidades de mitigar tais efeitos, a fim de manter a eficácia do tratamento e a segurança do paciente. A metodologia incluiu uma revisão integrativa da literatura, utilizando-se as bases de dados PubMed e LILACS. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 31 artigos relevantes. O estudo constatou que há correlação do tratamento quimioterápico com a cardiotoxicidade e que em doses cumulativas, pode causar disfunção ventricular esquerda, principalmente em pacientes com idade avançada, múltiplas comorbidades, predisposição genética e uso de outras terapias concomitantes. Destacam-se as antraciclinas, principalmente a doxorrubicina, tendo sido citados outros fármacos: nivolumabe (miocardite fulminante e arritmias potencialmente fatais) e trastuzumabe (em associação com as antraciclinas). As conclusões indicam que há correlação clara entre tratamento quimioterápico e a cardiotoxicidade, além do aumento de biomarcadores cardíacos e, diante disso, são necessárias abordagens multidisciplinares, com o intuito de preservar a função cardíaca e melhorar os desfechos dos pacientes em questão.

3471

**Palavras-chave:** Quimioterapia. Cardiotoxicidade. Antraciclinas.

<sup>1</sup>Discente de Medicina. Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS) - Bolsista De Iniciação Científica pelo CNPq.

<sup>2</sup>Discente de Medicina. Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

<sup>3</sup>Discente de Medicina. Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

<sup>4</sup>Discente de Medicina. Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

<sup>5</sup>Discente de Medicina. Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

<sup>6</sup>Docente de Medicina. Médica pela Universidade de Vassouras – Coordenadora da Liga de Cardiologia.

**ABSTRACT:** This article addresses new methodologies in the treatment of neoplasms, resulting in increased patient survival and quality of life, but also the side effects arising from this intervention, with an emphasis on cardiotoxicity, particularly related to the anthracycline class. The objective of the article is to analyze the toxic effects of chemotherapy agents on the cardiovascular system, as well as to explore possibilities for mitigating these effects in order to maintain treatment efficacy and patient safety. The methodology included an integrative literature review using the PubMed and LILACS databases. After applying the inclusion and exclusion criteria, 31 relevant articles were selected. The study found a correlation between chemotherapy treatment and cardiotoxicity and that, in cumulative doses, it can cause left ventricular dysfunction, especially in patients with advanced age, multiple comorbidities, genetic predisposition, and use of other concomitant therapies. Anthracyclines stand out, especially doxorubicin, with other drugs mentioned: nivolumab (fulminant myocarditis and potentially fatal arrhythmias) and trastuzumab (in association with anthracyclines). The conclusions indicate that there is a clear correlation between chemotherapy treatment and cardiotoxicity, in addition to the increase in cardiac biomarkers. Therefore, multidisciplinary approaches are necessary to preserve cardiac function and improve outcomes for the patients in question. The article aims to discuss the appreciation of the brand's defense strategy and its reputation for the corporate institution's image in the face of attacks and criticisms of the quality of its products and services, inevitably exposing its brands in social networks. The work evaluates the interaction of the organizations with the users in order to fulfill the mission of defending their brand in the face of judgments that may negatively expose the products and services of the brand that over the years struggles to survive the current economic situations of the country.

**Keywords:** Chemotherapy. Cardiotoxicity. Anthracyclines.

**RESUMEN:** Este artículo aborda nuevas metodologías en el tratamiento de neoplasias, lo que resulta en una mayor supervivencia y calidad de vida de los pacientes, así como los efectos secundarios derivados de esta intervención, con énfasis en la cardiotoxicidad, particularmente relacionada con las antraciclinas. El objetivo del artículo es analizar los efectos tóxicos de los agentes quimioterapéuticos en el sistema cardiovascular, así como explorar las posibilidades de mitigar estos efectos para mantener la eficacia del tratamiento y la seguridad del paciente. La metodología incluyó una revisión bibliográfica integradora utilizando las bases de datos PubMed y LILACS. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 31 artículos relevantes. El estudio encontró una correlación entre la quimioterapia y la cardiotoxicidad, y que, en dosis acumuladas, puede causar disfunción ventricular izquierda, especialmente en pacientes de edad avanzada, con múltiples comorbilidades, predisposición genética y uso de otras terapias concomitantes. Destacan las antraciclinas, en particular la doxorrubicina, junto con otros fármacos mencionados: nivolumab (miocarditis fulminante y arritmias potencialmente mortales) y trastuzumab (en asociación con antraciclinas). Las conclusiones indican que existe una clara correlación entre el tratamiento quimioterapéutico y la cardiotoxicidad, además del aumento de los biomarcadores cardíacos. Por lo tanto, se requieren enfoques multidisciplinarios para preservar la función cardíaca y mejorar la evolución de los pacientes en cuestión.

3472

**Palabras clave:** Quimioterapia. Cardiotoxicidad. Antraciclinas.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os avanços no tratamento oncológico transformaram significativamente o prognóstico de diversos tipos de câncer, resultando em aumentos expressivos nas taxas de sobrevida dos pacientes. A introdução de terapias-alvo, imunoterapias

e protocolos quimioterápicos mais precisos, junto com o aperfeiçoamento das técnicas de radioterapia e cirurgia oncológica, permitiram intervenções mais eficazes. Esses progressos não só aumentaram a eficácia do combate às neoplasias, como também contribuíram para uma melhora considerável na qualidade de vida dos pacientes durante e após o tratamento. No entanto, à medida que a sobrevida a longo prazo se torna mais comum, crescem também as preocupações com os efeitos colaterais tardios e crônicos dos tratamentos antineoplásicos, sobretudo os que afetam o sistema cardiovascular.

Entre os diversos efeitos adversos associados às terapias oncológicas, destaca-se a cardiototoxicidade, especialmente a induzida pelas antraciclinas, como a doxorrubicina. Esses agentes quimioterápicos são amplamente utilizados no tratamento de neoplasias hematológicas, como leucemias e linfomas, bem como em diversos tumores sólidos, incluindo câncer de mama, sarcomas e câncer de pulmão. Sua eficácia citotóxica se deve à capacidade de interagir com o DNA tumoral e inibir a topoisomerase II, promovendo apoptose celular. No entanto, esse mecanismo também está associado à geração de espécies reativas de oxigênio e ao acúmulo mitocondrial nos cardiomiócitos, fatores que contribuem diretamente para o desenvolvimento de lesões miocárdicas.

A cardiotoxicidade relacionada ao uso de antraciclinas pode se manifestar de forma aguda ou crônica, sendo esta última a mais temida por sua associação com disfunção ventricular persistente, insuficiência cardíaca congestiva e aumento da mortalidade cardiovascular entre sobreviventes do câncer (Henriksen et al., 2023). Essa toxicidade representa um importante fator limitante do tratamento oncológico, podendo exigir a interrupção precoce da quimioterapia ou a redução de sua dose, o que impacta negativamente o controle da doença. Além disso, mesmo quando assintomática, a disfunção cardíaca subclínica pode evoluir silenciosamente, tornando imperativa a implementação de estratégias preventivas e de monitoramento rigoroso (Lee et al., 2021).

Frente a esse desafio, têm sido propostos diversos métodos para a detecção precoce e o manejo da cardiotoxicidade. A avaliação de biomarcadores cardíacos, como o NT-proBNP (peptídeo natriurético tipo B N-terminal) e a troponina T cardíaca de alta sensibilidade, tem se mostrado promissora como ferramenta preditiva, capaz de detectar lesões miocárdicas em estágios iniciais, mesmo antes de alterações estruturais serem evidenciadas. Adicionalmente, exames de imagem como a ecocardiografia com strain longitudinal global, a ressonância

magnética cardíaca e parâmetros obtidos por eletrocardiograma (ECG) também desempenham papel crucial na vigilância cardiológica durante e após o tratamento (Rüger et al., 2020). A integração dessas ferramentas em protocolos clínicos multidisciplinares contribui para um acompanhamento mais eficaz dos pacientes em risco.

Nesse contexto, surgem iniciativas como os programas de reabilitação cardio-oncológica (COPRe), que associam acompanhamento cardiológico, prática supervisionada de exercícios físicos e intervenções educativas com o objetivo de preservar a função cardíaca e melhorar o prognóstico global dos pacientes (Díaz-Balboa et al., 2024). Além disso, o uso de medicamentos cardioprotetores, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), betabloqueadores e dexrazoxano, tem sido estudado como estratégia para minimizar os danos cardíacos sem comprometer a eficácia antitumoral das antraciclinas.

Dante desse panorama, torna-se essencial entender os mecanismos fisiopatológicos da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas e outros agentes quimioterápicos, assim como identificar e validar abordagens terapêuticas eficazes para sua prevenção, detecção precoce e manejo clínico. A cardioproteção, nesse cenário, deve ser integrada como parte do cuidado oncológico de forma individualizada, levando em conta os fatores de risco de cada paciente, seu histórico cardiovascular e a intensidade do tratamento antineoplásico. O presente artigo tem como objetivo revisar criticamente a literatura científica atual sobre o tema, com foco nas abordagens terapêuticas disponíveis e nas perspectivas futuras para mitigar os efeitos cardiotóxicos da quimioterapia, promovendo um equilíbrio entre eficácia oncológica e segurança cardiovascular.

3474

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, sendo um estudo qualitativo, retrospectivo e transversal. As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram: National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Aplicaram-se os seguintes termos registrados nos descritores em ciências da saúde (DeCs): “Cardiotoxicity” e “Chemotherapy”, inserindo-se o operador booleano “AND.” Utilizaram-se os critérios de inclusão: últimos 5 anos (2020-2025); artigos do tipo ensaios clínicos controlados; textos completos e gratuitos e foram excluídos textos duplicados ou que não abordavam o tema escolhido, de acordo com a leitura dos títulos e seus respectivos resumos,

envolvendo outros aspectos que não se enquadrem à cardiototoxicidade relacionada ao uso de quimioterápicos. Os resultados foram analisados de acordo com os artigos selecionados, de forma descritiva.

## RESULTADOS

Os artigos encontrados no Pubmed e LILACS totalizaram 11.313, dentre os quais 11.165 artigos no Pubmed e 148 artigos no LILACS. Foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão e, com isso, obtiveram-se 30 artigos do Pubmed e 1 artigo do LILACS, de acordo com a relevância frente ao tema em questão, tais quais foram excluídos após leitura de títulos e resumos. Os 31 estudos selecionados foram de ensaios clínicos controlados conforme o Fluxograma (Figura 1).

A análise dos estudos incluídos nesta revisão aponta uma correlação clara entre o uso de agentes quimioterápicos e o surgimento de eventos adversos cardiovasculares, com destaque na cardiototoxicidade relacionada às antraciclinas, principalmente a doxorrubicina. Dados de ensaios clínicos e estudos observacionais apontam que até mesmo doses cumulativas consideradas seguras podem acarretar a disfunção ventricular esquerda (Kalam et al., 2020). Isso sugere que fatores como idade avançada, presença de comorbidades, predisposição genética e o uso simultâneo de outras terapias têm um papel importante na vulnerabilidade do paciente (Zamorano et al., 2022).

Uma constatação frequente foi a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante a terapia, um dado fundamental para o monitoramento médico, sobretudo através do ecocardiograma (Kalam et al., 2020). Adicionalmente, diversas pesquisas demonstraram elevações nas concentrações séricas de troponina e NT-proBNP, revelando danos miocárdicos não aparentes, mesmo sem manifestações clínicas (Cardinale et al., 2020). Esse aumento precoce dos biomarcadores enfatiza a relevância de exames laboratoriais aliados ao acompanhamento por imagem.

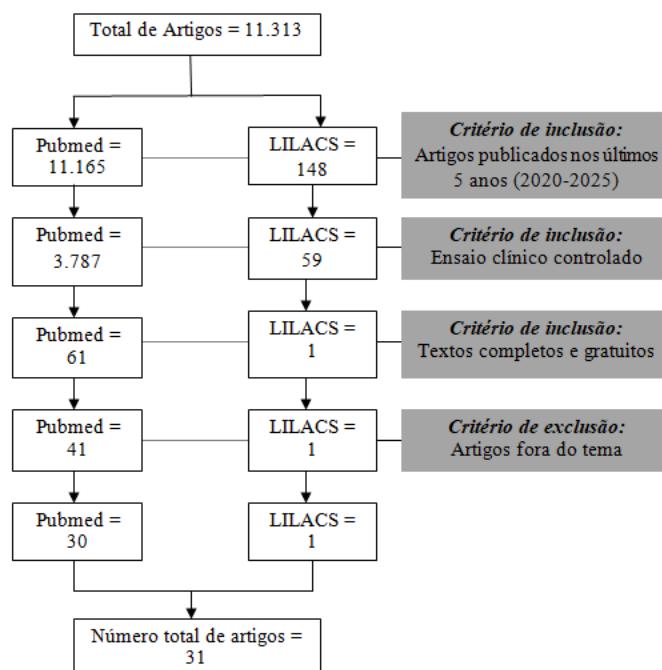
A relação entre trastuzumabe e cardiototoxicidade também foi amplamente documentada. Ainda que seus efeitos geralmente sejam reversíveis com a interrupção do tratamento, a combinação com antraciclinas se mostrou especialmente preocupante, aumentando a incidência de disfunção cardíaca em pacientes com câncer de mama HER2 positivo (Pituskin et al., 2021; Lyon et al., 2022).

No que diz respeito aos inibidores de checkpoint imunológico, como o nivolumabe, os estudos observados apontaram uma menor ocorrência de eventos cardiovasculares quando comparado com as antraciclinas. Por outro lado, episódios graves, como miocardite fulminante e arritmias potencialmente fatais, foram relatados, especialmente em pacientes que não apresentavam sinais clínicos (Heinzerling et al., 2020).

Além disso, os dados mostraram um aumento significativo na colaboração entre cardiologia e oncologia, o que está levando à consolidação da cardio-oncologia como uma subespecialidade. Várias diretrizes já sugerem a avaliação de fatores de risco antes do tratamento e umacompanhamento multidisciplinar durante e após o uso de medicamentos que podem impactar a saúde do coração (Zamorano et al., 2022; Lancellotti et al., 2020). Por fim, alguns estudos também destacaram intervenções promissoras para prevenir e reduzir os efeitos adversos, como programas de reabilitação cardio-oncológica (Díaz-Balboa et al., 2024), além do uso de medicamentos cardioprotetores, como inibidores da ECA, betabloqueadores e dexrazoxano (Curigliano et al., 2020). Essas abordagens, embora ainda estejam em processo de validação mais ampla, têm demonstrado um grande potencial para preservar a função cardíaca sem comprometer os resultados oncológicos.

**Tabela 1-** Fluxograma dos artigos selecionados para o estudo nas bases de dados PubMed e LILACS.

3476



**Fonte:** SANTOS TM, et al., 2025.

## DISCUSSÃO

A associação entre quimioterapia e cardiototoxicidade tem sido amplamente investigada, especialmente diante da crescente sobrevida de pacientes oncológicos. O reconhecimento precoce dos efeitos adversos cardiovasculares tornou-se essencial na prática clínica, visto que a insuficiência cardíaca relacionada ao uso de agentesantineoplásicos compromete o prognóstico do paciente (Curigliano et al., 2020). Os estudos analisados demonstram que a cardiotoxicidade pode ocorrer mesmo em doses seguras, isso evidencia que o risco não depende exclusivamente da quantidade acumulada do fármaco, mas também de fatores genéticos, a idade do paciente, presença de comorbidades e da combinação de agentes terapêuticos (Zamorano et al., 2022).

Entre os quimioterápicos avaliados, destaca-se a doxorrubicina, no qual a toxicidade miocárdica é bem documentada. Ensaios clínicos randomizados recentes apontam que o uso desse agente está associado à disfunção ventricular esquerda, mesmo após curto período de exposição, sendo a fração de ejeção um marcador importante de monitoramento avaliado através do ecocardiograma (Kalam et al., 2020). Além disso, foi observada elevação de biomarcadores cardíacos, como troponina e BNP, em pacientes submetidos ao tratamento, indicando lesão subclínica mesmo na ausência de sintomas evidentes (Cardinale et al., 2020). Esses achados sustentam a importância do rastreio laboratorial e ecocardiográfico contínuo durante o tratamento oncológico.

3477

O trastuzumabe, amplamente utilizado no câncer de mama HER2 positivo, também mostrou relevante impacto cardiovascular. Diferentemente da cardiotoxicidade irreversível induzida pelas antraciclinas, os efeitos do trastuzumabe costumam ser reversíveis com a interrupção do tratamento, o que ressalta a necessidade de vigilância e intervenção precoce (Pituskin et al., 2021). A literatura consultada ainda sugere que a cardiotoxicidade é potencializada quando há associação entre trastuzumabe e antraciclinas, reforçando a importância de esquematerapêuticos individualizados também qual se adequa melhor a clínica do paciente (Lyon et al., 2022).

Em relação aos inibidores de checkpoint imunológico, como o nivolumabe, embora a incidência de eventos cardiovasculares seja menor, os casos descritos em ensaios clínicos indicam miocardites fulminantes e arritmias graves, que podem ser fatais (Heinzerling et al., 2020). Tais manifestações são frequentemente subdiagnosticadas, uma vez que seus sintomas podem ser atribuídos à progressão da neoplasia ou a efeitos colaterais inespecíficos.

Outro ponto de destaque é a necessidade de maior integração entre oncologia e cardiologia, formando a chamada cardio-oncologia. Essa abordagem multidisciplinar tem ganhado espaço na literatura recente e busca prevenir, diagnosticar precocemente e tratar de forma eficaz os eventos adversos cardíacos induzidos por terapias antineoplásicas (Lancellotti et al., 2020). A adoção de protocolos de avaliação pré-tratamento, com investigação de fatores de risco e exames cardiológicos, já é recomendada em diversas diretrizes internacionais (Zamorano et al., 2022).

Diante disso, os achados dos ensaios clínicos analisados reforçam a urgência de estratégias preventivas, como a utilização de agentes cardioprotetores em regimes de alto risco e o acompanhamento longitudinal dos pacientes mesmo após o término da quimioterapia. A evolução dos tratamentos oncológicos exige, portanto, uma atenção proporcional aos seus efeitos sistêmicos, especialmente sobre o sistema cardiovascular, a fim de garantir não apenas a sobrevida, mas também a qualidade de vida dos pacientes.

## CONCLUSÃO

Com base nesta revisão integrativa, constatou-se que a cardiototoxicidade associada ao uso de quimioterápicos representa uma complicação relevante na prática oncológica, especialmente em relação às antraciclinas, como a doxorrubicina, e ao trastuzumabe. A literatura analisada demonstra que a disfunção ventricular e a elevação de biomarcadores cardíacos podem ocorrer mesmo em pacientes sem sintomas aparentes e sob doses consideradas seguras, sendo influenciadas por fatores como idade, comorbidades e terapias combinadas. Ainda que menos prevalentes, eventos cardíacos graves também foram observados em pacientes submetidos à imunoterapia. Diante disso, evidencia-se a importância da vigilância cardiológica durante todo o tratamento antineoplásico, além da integração entre oncologia e cardiologia, com estratégias de monitoramento precoce e uso racional de medidas cardioprotetoras. Conclui-se, portanto, que abordagens multidisciplinares são essenciais para preservar a função cardíaca e otimizar os desfechos clínicos dos pacientes oncológicos.

3478

## REFERÊNCIAS

- AVILA MS, et al. Renin-angiotensin system antagonists and beta-blockers in prevention of anthracycline cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Feb, 2023; 120 (5) ;e20220298.

2. CAO L, et al. A randomized trial of early cardiotoxicity in breast cancer patients receiving postoperative IMRT with or without serial cardiac dose constraints. *International Journal of Cancer*. Mar, 2025; 156 (6): 1213-1224.
3. CHOW EJ, et al. Late health outcomes after dexrazoxane treatment: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. Feb, 2022; 128 (4): 788-796.
4. ČIBUNIENE E, et al. Ivabradine for the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in female patients with primarily breast cancer: A prospective, randomized, open-label clinical trial. *Medicina (Kaunas)*. Dec, 2023; 59 (12):2140.
5. DÍAZ-BALBOA E, et al. Exercise-based cardio-oncology rehabilitation for cardiotoxicity prevention during breast cancer chemotherapy: The ONCORE randomized controlled trial. *Progress in Cardiovascular Diseases*. Jul-Aug, 2024; 85:74-81.
6. HENRIKSEN PA, et al. Multicenter, prospective, randomized controlled trial of high-sensitivity cardiac troponin I-guided combination angiotensin receptor blockade and beta-blocker therapy to prevent anthracycline cardiotoxicity: the cardiac CARE Trial. *Circulation*. Nov, 2023; 148 (21): 1680-1690.
7. INBARAJ G, et al. Effects of an 18-week integrated yoga program on cardiac autonomic function in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Integrative Cancer Therapies*. Jan-Dec, 2023; 22: 15347354231168795.
8. JONES RL, et al. Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity in patients with advanced soft-tissue sarcoma treated in the ANNOUNCE phase III randomized trial. *Clinical Cancer Research*. Jul, 2021; 27 (14): 3861-3866.
9. JUNG W, et al. Risk-guided cardioprotection with carvedilol in patients with breast cancer (CCT guide): a phase 1 randomized clinical trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. Jun, 2025; 211 (2):293-305.
10. KETTANA KM, et al. Possible protective effect of rosuvastatin in chemotherapy-induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Medical Oncology*. Jul, 2024; 41(8):196.
11. KIRKHAM AA, et al. Cardiac and cardiometabolic phenotyping of trastuzumab-mediated cardiotoxicity: a secondary analysis of the MANTICORE trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacother*. Feb, 2022; 8(2):130-139.
12. LEE M, et al. Candesartan and carvedilol for primary prevention of subclinical cardiotoxicity in breast cancer patients without a cardiovascular risk treated with doxorubicin. *Cancer Medicine*. Jun, 2021; 10 (12): 3964-3973.
13. LI X, et al. Preventing effect of astragalus polysaccharide on cardiotoxicity induced by chemotherapy of epirubicin: A pilot study. *Medicine (Baltimore)*. Aug, 2022; 101(32):e30000.

14. LIU ZY, et al. Development and validation of a diagnostic nomogram to predict the anthracycline-induced early cardiotoxicity in children with hematological tumors. *Cardiovascular Toxicology*. Sep, 2022; 22(9): 802-812.
15. LIVI L, et al. Cardioprotective strategy for patients with nonmetastatic breast cancer who are receiving an anthracycline-based chemotherapy: A randomized clinical trial. *JAMA Oncology*. Oct, 2021; 7 (10): 1544-1549.
16. LOPES RD, et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprorelin in patients with prostate cancer: The primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation*. Oct, 2021; 144 (16): 1295-1307.
17. MEATTINI I, et al. Cardioprotection in patients with anthracycline-treated breast cancer: final analysis from the  $2 \times 2$  randomized, placebo-controlled, double-blind SAFE trial. *European Society for Medical Oncology Open*. Jun, 2025; 10 (6): 105116.
18. NEGISHI T, et al. Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 3-year results of the SUCCOUR Trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*. Mar, 2023; 16 (3): 269-278.
19. OHLSEN TJD, et al. Primary care utilization and cardiovascular screening in adult survivors of childhood cancer. *JAMA Network Open*. Dec, 2023; 6(12):e2347449.
20. OSATAPHAN N, et al. Effects of metformin and donepezil on the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*. Aug, 2023; 13 (1):12759. 3480
21. OZACAN M, et al. Sustained alternate-day fasting potentiates doxorubicin cardiotoxicity. *Cell Metabolism*. Jun, 2023; 35 (6): 928-942.e4.
22. RIZK SI, et al. Randomized, placebo-controlled, triple-blind clinical trial of ivabradine for the prevention of cardiac dysfunction during anthracycline-based cancer therapy. *Journal of the American Heart Association*. May, 2025; 14 (10):e039745.
23. RUGER AM, et al. Cardiotoxicity and cardiovascular biomarkers in patients with breast cancer: Data from the GeparOcto-GBG 84 trial. *Journal of the American Heart Association*. Dec, 2020; 9 (23):e018143.
24. TAJSTRA M, et al. Sacubitril/valsartan for cardioprotection in breast cancer (MAINSTREAM): design and rationale of the randomized trial. *ESC Heart Failure*. Oct, 2023; 10 (5): 3174-3183.
25. THAVENDIRANATHAN P, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacother*. Sep, 2023; 9 (6): 515-525.
26. THAVENDIRANATHAN P, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. Feb, 2021; 77(4): 392-401.

27. VAN DER VOORT A, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: A secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, phase 3 trial. *JAMA Oncology*. Jul, 2021; 7 (7): 978-984.
28. WERIDA RH, et al. Role of alpha-lipoic acid in counteracting paclitaxel- and doxorubicin-induced toxicities: a randomized controlled trial in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. Sep, 2022; 30 (9): 7281-7292.
29. WIHANDONO A, et al. The role of lisinopril and bisoprolol to prevent anthracycline induced cardiotoxicity in locally advanced breast cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Sep, 2021; 22 (9): 2847-2853.
30. XU T, et al. Assessment of prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of chemoradiation therapy-induced cardiotoxicity in patients with non-small cell lung cancer: A secondary analysis of a prospective randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Nov, 2021; 111(4): 907-916.