



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Cardiotoxicidade associada ao tratamento do câncer de mama: o papel
do ventrículo direito**

Aluno: Géris Mazzutti

Orientadora: Professora Dra Ângela B.S.Santos

Porto Alegre, 21 de Junho de 2021.

CIP - Catalogação na Publicação

Mazzutti, Géris
Cardiotoxicidade associada ao tratamento do câncer
de mama: o papel do ventrículo direito / Géris
Mazzutti. -- 2021.
43 f.
Orientadora: Ângela Barreto Santiago Santos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Câncer de mama. 2. Cardiotoxicidade. 3.
Trastuzumabe. 4. Strain miocárdico. 5. Ventrículo
direito. I. Santos, Ângela Barreto Santiago, orient.
II. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ignácio e Neuza, que não mediram esforços para formar a base onde todas as conquistas atuais estão alicerçadas, forneceram mais que simples lições, foram verdadeiros exemplos de vida.

À minha esposa Milene, companheira de todos os momentos. Obrigado por todo amor, incentivo e compreensão. Teu apoio foi fundamental e sem você os resultados não seriam os mesmos. Essa conquista é nossa!

À minha filha Laura, que optou por chegar ao mundo em tempos desafiadores: pós-graduação e pandemia. A transformação de vida que me proporcionastes não é possível descrever em palavras. Aprendi a redefinir prioridades e perceber a importância de pequenas atitudes que podem tornar nossos dias melhores.

Aos colegas do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, parceiros nessa jornada, cujo objetivo final sempre será proporcionar o melhor para nossos pacientes. Caminharmos juntos tornou tudo mais fácil. O meu sincero agradecimento a todos.

À minha orientadora, Ângela, um verdadeiro exemplo a ser seguido. Incentivadora, sempre muito construtiva em suas intervenções. Tens na dedicação e disponibilidade duas características de extrema importância para que todo este trabalho se tornasse realidade.

Muito obrigado!

SUMÁRIO

ABREVIATURAS.....	5
INTRODUÇÃO.....	6
HIPÓTESES	14
OBJETIVOS.....	15
REFERÊNCIAS.....	16
ARTIGO ORIGINAL PARA PUBLICAÇÃO.....	22
<i>ABSTRACT</i>	23
<i>INTRODUCTION</i>	24
<i>METHODS</i>	25
<i>RESULTS</i>	28
<i>DISCUSSION</i>	29
<i>CONCLUSION</i>	30
<i>FIGURES AND TABLES</i>	32
<i>REFERENCES</i>	39
CONCLUSÃO.....	43

ABREVIATURAS

eGRF	Taxa de filtração glomerular estimada;
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo;
HER2	Receptor epidérmico humano 2 do fator de crescimento;
RMC	Ressonância magnética cardíaca;
SLG	<i>Strain</i> longitudinal global;
SLG VD	<i>Strain</i> longitudinal global do ventrículo direito;
SLG VE	<i>Strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo;
TAPSE	Excursão sistólica do ânulo tricúspide;
TTZ	Trastuzumab;
VD	Ventrículo direito;
VE	Ventrículo esquerdo;
VFA	Varição fracional da área;

Introdução

Os avanços no tratamento do câncer são responsáveis por um expressivo aumento na expectativa de vida dos pacientes oncológicos e, de forma concomitante, pelo aumento na incidência de efeitos adversos relacionados a esses tratamentos.^{1,2} A disfunção miocárdica resultante da exposição a terapias para o câncer, cardiotoxicidade, adquire especial importância, tanto em decorrência dos parafeitos precoces, iniciados durante o tratamento, como também por danos tardios, com apresentação clínica meses ou anos após o término do tratamento. Estratégias que busquem prevenção, diagnóstico e tratamento precoces da cardiotoxicidade são de fundamental importância, evitando muitas vezes uma evolução para quadro de insuficiência cardíaca irreversível, com piora da qualidade de vida e redução da sobrevida,³ assim como, evitando também comprometer a manutenção e o sucesso terapêutico do tratamento contra o câncer.⁴ A escolha de estratégias de tratamento oncológico efetivas e com menor potencial cardiotoxicidade tem se mostrado um desafio para oncologistas e cardiologistas, constituindo-se terreno fértil para a consolidação da Cardio-Oncologia como uma nova área de atuação médica, estando sua existência intimamente ligada ao fato dos pacientes em tratamento oncológico serem considerados um grupo de alto risco cardiovascular, com necessidades e demandas peculiares.⁵

Câncer de mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum do sexo feminino e uma das neoplasias mais prevalentes no mundo.⁶ A mortalidade por câncer de mama apresenta redução gradual na América do Norte e Europa, predominantemente em decorrência da detecção precoce do câncer e terapias mais efetivas. Na América do Sul, África e Ásia, a incidência de câncer de mama mantém curva ascendente, muito provavelmente por mudanças no estilo de vida que agregam maior risco, como também pela dificuldade de

implementação de programas de rastreamento populacional. Diferentemente dos países desenvolvidos, nesses continentes a mortalidade pela doença ainda não demonstra sinais de redução, provavelmente devido à dificuldade de acesso ao diagnóstico precoce e tratamento otimizados.⁷ O câncer de mama precoce, sem metástases à distância, é uma doença potencialmente curável.⁶ Após o diagnóstico, as opções terapêuticas precisam ser definidas em equipe multidisciplinar. O tratamento cirúrgico primário, que por décadas foi o tratamento prioritário, pode não ser a melhor opção inicial para todos os pacientes.⁸ Características biológicas do tumor, como presença ou ausência de receptores celulares, influenciam no prognóstico da doença, bem como nas opções terapêuticas. A presença do receptor epidérmico humano 2 do fator de crescimento (HER 2), presente em 15 a 20% das neoplasias malignas de mama, indica que o tratamento sistêmico e direcionado a este receptor agrega benefício prognóstico e revela-se uma terapia potencialmente menos tóxica.⁹

Cardiotoxicidade

Além do tratamento cirúrgico, diferentes regimes terapêuticos envolvendo quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e terapias alvo, são opções consideradas no tratamento do câncer de mama.⁶ Doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel e paclitaxel, entre outros, são quimioterápicos comumente utilizados.⁹ O estadiamento da doença, estimativa do risco oncológico e a perspectiva de benefício de cada tratamento, costumam ser avaliados em conjunto com o potencial de toxicidade para a melhor definição da estratégia terapêutica. Esquemas quimioterápicos que incluam antraciclinas e taxanos, pela maior redução de risco oncológico, permanecem como escolhas prioritárias em pacientes com neoplasias de maior volume tumoral ou envolvimento linfonodal.⁶ O trastuzumab (TTZ), protótipo da terapia anti-HER2, foi testado em diversos ensaios

clínicos randomizados, demonstrando que, sua adição ao tratamento quimioterápico padrão, por um ano, foi capaz de melhorar de forma significativa a sobrevida livre de doença.^{10,11,12}

*Antraciclina*s

A cardiotoxicidade por antraciclina, cuja principal representante é a doxorrubicina, decorre de alterações estruturais nos cardiomiócitos levando à morte celular (cardiotoxicidade tipo 1).¹³ Esse fenômeno é geralmente irreversível e mediado, em parte, por radicais livres de oxigênio, gerados em reações ferro-dependentes. Os radicais livres de oxigênio levam à peroxidação da membrana do miócito e ao influxo de cálcio para o intracelular, que como consequência, determina o dano permanente ao miócito.¹⁴ Outros mecanismos têm sido identificados, incluindo distúrbios na função da topoisomerase, enzima envolvida na transcrição e replicação do DNA. Existem duas isoenzimas topoisomerasas: a topoisomerase 2- α (Top 2- α), superexpressa em tumores rapidamente proliferativos e a topoisomerase 2- β (Top 2- β), expressa em células quiescentes. Em humanos, os cardiomiócitos expressam somente a Top 2- β . A cardiotoxicidade por antraciclina é possivelmente mediada, também, pela sua ligação ao DNA e Top 2- β resultando em um complexo de clivagem que determina a morte celular e consequente dano cardíaco.¹⁵ O risco de cardiotoxicidade por antraciclina é dose-dependente, aumentando de forma significativa com doses cumulativas elevadas. A incidência de cardiotoxicidade, que varia de 3 a 5% com dose cumulativa de 400 mg/m², aumenta para 7% a 26% com 550 mg/m² e 18% a 48% na dose de 700 mg/m².¹⁶

Trastuzumab

O Trastuzumab, anticorpo monoclonal com alvo na porção extracelular do receptor HER2, tem demonstrado benefício prognóstico no tratamento de tumores HER2+, principalmente quando associado à quimioterapia.^{17,18} O Trastuzumab não está associado a efeitos adversos típicos da quimioterapia como: alopecia, supressão medular, náuseas e vômitos, tendo na cardiotoxicidade seu principal efeito adverso.¹⁹ Alvo primário da ação do trastuzumab, o receptor HER2, é a porção transmembrana do fator de crescimento tirosina kinase ErbB2 e está relacionado ao crescimento, proliferação e reparo celular.²⁰ Tumores HER2+ tem um fenótipo de elevada proliferação, com aumento na capacidade de disseminação e estímulo à angiogênese. Estes tumores estão associados a menor resposta à terapia hormonal e a elevado risco de metástases, recorrência e morte.¹⁰ De maneira oposta à antraciclina, que determina dano celular direto e irreversível, a citotoxicidade do trastuzumab envolve a inibição de sinais de transdução, neoangiogênese e reparo ao DNA.¹⁶ Estudos prévios sugerem que o trastuzumab bloqueia a ativação da neoregulina-1 (NRG-1) que determina redução de mecanismos intracelulares do cardiomiócito como a capacidade de manter a estrutura e função dos sarcômeros e eliminação de subprodutos proapoptóticos da produção de ATP.²¹ A cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab não é dose-dependente e costuma ser reversível com a suspensão do tratamento (cardiotoxicidade tipo 2). A capacidade de exacerbar ou mesmo desencadear o dano miocárdico relacionado à exposição prévia à antraciclina, através da interferência em mecanismos da homeostase e vias fisiológicas do reparo e sobrevivência celular, explicam o risco aumentado de cardiotoxicidade com a associação do trastuzumab e antraciclinas.¹⁶

Definição de Cardiotoxicidade

A atual definição de cardiotoxicidade relacionada ao tratamento do câncer é baseada prioritariamente na redução da função sistólica do ventrículo esquerdo, avaliada através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O ponto de corte utilizado na maioria dos estudos consiste em uma queda maior que 10 pontos percentuais (10% de redução absoluta na FEVE), ultrapassando o limite inferior da normalidade (<53%)²² ou um valor < 50%.²³.

O ecocardiograma bidimensional, por ser um exame não invasivo, seguro, com boa reprodutibilidade e de baixo custo, é a modalidade de imagem mais comumente utilizada para monitorar a função cardíaca durante e depois do tratamento com drogas potencialmente cardiotoxícas.²⁴ No entanto, a avaliação da FEVE apresenta baixa sensibilidade para detectar alterações sutis da função ventricular,²⁵ seja por presunções geométricas da cavidade ventricular no cálculo da FEVE, inadequada visualização de bordas endocárdicas, variabilidade das medidas e dependência da pré-carga. Além disso, parte do diagnóstico de disfunção miocárdica é feito tardiamente, com quadros de insuficiência cardíaca já irreversíveis.²⁶ Na busca por medidas mais confiáveis e robustas para diagnóstico precoce de cardiotoxicidade através do ecocardiograma, o *strain* miocárdico por *speckle tracking* tem se destacado.²³ A avaliação do *strain* miocárdico consiste na medida da deformação miocárdica através do rastreamento de mínimas partículas de imagem (*speckles*), que pode ser feita em múltiplos planos (longitudinal, circunferencial e radial), utilizando imagens ecocardiográficas rotineiras, sendo um parâmetro menos dependente de variáveis fisiológicas como a pré-carga ventricular. Particularmente, o *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLG VE) tem se mostrado útil na detecção da disfunção sistólica subclínica, com valor prognóstico adicional à FEVE em diferentes cenários clínicos como valvulopatias, miocardiopatias e

na avaliação de cardiotoxicidade.^{27,28,29} Metanálise e revisões sistemáticas, incluindo grande número de publicações na Cardio-Oncologia, sugerem que o SLG VE seja utilizado para detecção de dano miocárdico precoce (cardiotoxicidade subclínica), podendo ser considerado atualmente um dos principais preditores de cardiotoxicidade.³⁰ Com isso, as diretrizes incorporaram a análise do SLG VE na avaliação de cardiotoxicidade.^{22,23} A Sociedade Brasileira de Cardiologia, em seu posicionamento sobre uso de multimodalidades de imagem na Cardio-Oncologia, publicado este ano, sugere que uma queda relativa de 12% do SLG VE em relação ao exame basal, ou ainda, um SLG VE com valor absoluto $> -17\%$, identificaria cardiotoxicidade subclínica no VE.³¹ Recente estudo, mostrou que o SLG VE pode, inclusive, ser usado como guia para a terapia cardioprotetiva em pacientes de alto risco para cardiotoxicidade.³²

Acometimento do ventrículo direito na cardiotoxicidade

A função do ventrículo direito (VD) é reconhecida por ser um importante indicador prognóstico nas doenças cardíacas³³ e um dos principais fatores associados à capacidade de exercício e desenvolvimento de dispneia em pacientes com insuficiência cardíaca.³⁴ A toxicidade por quimioterápicos no VD foi descrita desde os primeiros estudos que avaliaram, por biópsia endomiocárdica, o efeito cardiotóxico das antraciclina na década de 1970.³⁵ Comparativamente ao VE, o VD tem sido pouco estudado e mesmo monitorado, durante e após o tratamento do câncer. O acometimento do VD no paciente oncológico pode ocorrer por diferentes mecanismos. Alguns estudos identificaram alteração na função do VD, previamente ao uso de drogas anti-neoplásicas, provavelmente relacionados à própria neoplasia e ao estado pró-inflamatório.³⁶ No entanto, o efeito cardiotóxico dessas drogas sobre o VD revela-se o mecanismo mais prevalente e relevante, objeto de grande interesse atualmente na área da Cardio-

Oncologia.⁵ Mecanismos fisiopatológicos, tais como estrutura frágil, menor espessura parietal e menor número de miofibrilas, são descritos como potenciais fatores relacionados a uma maior sensibilidade do VD à cardiotoxicidade.³⁷

Em decorrência da complexidade anatômica do VD, muitos estudos usaram ressonância magnética cardíaca (RMC) para avaliação da função VD na cardiotoxicidade, considerada o padrão-ouro para avaliação da função ventricular, mas com uso limitado pelo seu alto custo e menor disponibilidade, em relação à ecocardiografia.³⁸ Barthur *et al.*, estudando pacientes em uso de trastuzumab, demonstrou que, mesmo na ausência de cardiotoxicidade sobre o VE, o tratamento com trastuzumab esteve relacionado à redução da função sistólica e aumento dos volumes sistólico e diastólico do VD por RMC.³⁹ O estudo de Grover *et al.*, avaliou mulheres em tratamento para neoplasia de mama com antraciclina e/ou trastuzumab, com seguimento de 12 meses e reavaliações periódicas com RMC, demonstrou que uma redução maior que 10% na fração de ejeção foi mais prevalente no VD comparativamente ao VE.³⁷ Os estudos da função do VD pelos métodos tradicionais da ecocardiografia: excursão sistólica do ânulo tricúspide (TAPSE), onda S' e variação fracional da área (VFA), mostram dados concordantes com os encontrados pela RMC. Boczar *et al.*, utilizando ecocardiografia, estudaram 49 pacientes com câncer de mama em uso de antraciclina e mostraram uma redução da função do VD avaliada pela alteração da VFA (48,3% para 42,1%; p = 0,01) durante os primeiros 3 meses de terapia oncológica.⁴⁰ De forma similar, Calleja *et al.*, avaliaram 40 mulheres com câncer de mama tratadas com trastuzumab, associado ou não à antraciclina, e verificaram um declínio da VFA (47% para 42%; p = 0,01).⁴¹ Tanindi *et al.*, durante avaliação da função do VD por TAPSE e onda S', demonstraram redução da função de VD associado ao uso de drogas anti-neoplásicas.⁴² No entanto, buscando medidas ecocardiográficas mais confiáveis, robustas e precoces, que sejam comparáveis ao padrão-ouro (RMC), o estudo

do *strain* de VD vem ganhando espaço na avaliação do VD.⁴³ Na Cardio-Oncologia, estudos têm demonstrado que tanto o *strain* da parede livre do VD como o *strain* longitudinal global do ventrículo direito (SLG VD), apresentam forte correlação com a fração de ejeção do VD acessada por RMC e demonstram maior sensibilidade na detecção de disfunção miocárdica subclínica, quando comparado a parâmetros ecocardiográficos tradicionais.³⁹ Keramida *et al.*, em publicação recente, avaliaram de forma longitudinal, por 12 meses, o efeito do trastuzumab sobre o VD através do SLG VD e mostraram que uma variação de -14,8% no valor do SLG VD foi capaz de prever cardiotoxicidade com uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 70,8%.⁴⁴ Estudos como o de Calleja *et al.*,⁴¹ e Boczar *et al.*,⁴⁰ embora apresentando um número limitado de participantes e com curto tempo de seguimento, apresentam resultados semelhantes, com redução do SLG VD associado ao tratamento quimioterápico e com valor prognóstico para cardiotoxicidade. A associação entre a redução do SLG VD e sintomas clínicos, como dispneia durante o tratamento oncológico, demonstrada por Chang *et al.*,⁴⁵ reforça a importância de uma adequada avaliação do VD no cenário clínico da Cardio-Oncologia.

A identificação de cardiotoxicidade no VD de forma simultânea ao VE,³⁷ pode sugerir um efeito uniforme das drogas anti-neoplásicas no miocárdico, tornando não apenas o VE, mas também o VD, alvo de monitoramento durante o tratamento oncológico. O número limitado de estudos nessa área, principalmente com monitoramento da função do VD por um tempo maior (acima de 1 ano) e utilização do *strain* miocárdico em cenário de cardiotoxicidade subclínica, ainda deixam lacunas no conhecimento do papel do VD na cardiotoxicidade.

Hipóteses

A função do ventrículo direito reduz gradualmente durante o tratamento com trastuzumab em pacientes com câncer de mama, especialmente quando avaliado por *strain* miocárdico pelo método de *speckle tracking*, e a redução da função do ventrículo direito é maior em pacientes que desenvolvem cardiotoxicidade subclínica do ventrículo esquerdo, comparado aos pacientes que não desenvolvem.

Objetivos

1. Em pacientes com câncer de mama e uso de trastuzumab, avaliar a função miocárdica do ventrículo direito por diferentes métodos ecocardiográficos, incluindo *strain* miocárdico por *speckle tracking*, durante 1 ano de tratamento com essa droga;
2. Em pacientes com câncer de mama e uso de trastuzumab, comparar a função miocárdica do ventrículo direito quanto à presença ou ausência de cardiotoxicidade subclínica no ventrículo esquerdo.

Referências

- ¹Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, Farnault L, Charbonnier A, Mirabel M, Champiat S, Cohen-Solal A, Cohen A, Dolladille C, Thuny F (2020) Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *Journal of the American Heart Association*, 9(18), e018403. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018403>
- ²Jemal A, Ward E, Thun M (2010) Declining death rates reflect progress against cancer. *PLoS One*, 5(3), e9584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009584>
- ³Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, Cipolla CM (2016) Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(4), 309–325. <https://doi.org/10.3322/caac.21341>
- ⁴Sardesai S, Sukumar J, Kassem M, Palettas M, Stephens J, Morgan E, Addison D, Baliga R, Stover DG, VanDeusen J, Williams N, Cherian M, Lustberg M, Wesolowski R, Ramaswamy B (2020) Clinical impact of interruption in adjuvant Trastuzumab therapy in patients with operable HER-2 positive breast cancer. *Cardio-Oncology (London, England)*, 6(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s40959-020-00081-9>
- ⁵Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, Cohen Solal A, Zamorano JL, Jerusalem G, Moonen M, Aboyans V, Bax JJ, Asteggiano R (2019) Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *European Heart Journal*, 40(22), 1756–1763. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
- ⁶Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F, ESMO Guidelines Committee (2015) Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 Suppl 5, v8–v30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
- ⁷Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A (2015) Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- ⁸Harbeck N, Gnant M (2017) Breast cancer. *Lancet (London, England)*, 389(10074), 1134–1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
- ⁹Waks AG, Winer EP (2019) Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 321(3), 288–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
- ¹⁰Piccini-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353(16), 1659–1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>

¹¹Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Wolmark N (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353(16), 1673–1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>

¹²Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I Breast Cancer International Research Group (2011) Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 365(14), 1273–1283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383>

¹³Cole MP, Chaiswing L, Oberley TD, Edelmann SE, Piascik MT, Lin SM, Kiningham KK, St Clair DK (2006) The protective roles of nitric oxide and superoxide dismutase in adriamycin-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Research*, 69(1), 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.07.012>

¹⁴Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET (2012) Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature Medicine*, 18(11), 1639–1642. <https://doi.org/10.1038/nm.2919>

¹⁵Vejjongsang P, Yeh ET (2014) Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 95(1), 45–52. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.201>

¹⁶Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferrri A, Masetti R, Landolfi R, Favuzzi A (2018) Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(7), 2175–2185. https://doi.org/10.26355/eurrev_201804_14752

¹⁷Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Antón A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(19), 4265–4274. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.173>

¹⁸Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V, Morales S, Barton C, Ghahramani P (2005) Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(10), 2162–2171. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.014>

¹⁹Bell R (2002) What can we learn from Herceptin trials in metastatic breast cancer?. *Oncology*, 63 Suppl 1, 39–46. <https://doi.org/10.1159/000066200>

-
- ²⁰Harbeck N, Ewer MS, De Laurentiis M, Suter TM, Ewer SM (2011) Cardiovascular complications of conventional and targeted adjuvant breast cancer therapy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 22(6), 1250–1258. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq543>
- ²¹Kuramochi Y, Guo X, Sawyer DB (2006) Neuregulin activates erbB2-dependent src/FAK signaling and cytoskeletal remodeling in isolated adult rat cardiac myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 41(2), 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.04.007>
- ²²Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Lancellotti P (2014) Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 27(9), 911–939. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
- ²³Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip G, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, ESC Scientific Document Group (2016) 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37(36), 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- ²⁴Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, Farnault L, Charbonnier A, Mirabel M, Champiat S, Cohen-Solal A, Cohen A, Dolladille C, Thuny F (2020) Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *Journal of the American Heart Association*, 9(18), e018403. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018403>
- ²⁵Suwatanaviroj T, He W, Mirhadi E, Paakanen R, Pituskin E, Paterson I, Choy J, Becher H (2018) Variability of left ventricular volume and ejection fraction measurements using contrast echocardiography: The influence of the left ventricular length measurements in a large cohort of patients during monitoring cardiotoxic effects of chemotherapy. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 35(3), 322–328. <https://doi.org/10.1111/echo.13783>
- ²⁶Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM (2015) Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131(22), 1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
- ²⁷Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, Burrell LM, Srivastava PM (2012) Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause

mortality in patients with aortic stenosis. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*, 13(10), 827–833. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes115>

²⁸Reant P, Mirabel M, Lloyd G, Peyrou J, Lopez Ayala JM, Dickie S, Bulluck H, Captur G, Rosmini S, Guttman O, Demetrescu C, Pantazis A, Tome-Esteban M, Moon JC, Lafitte S, cKenna, WJ (2016) Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, 102(10), 741–747. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308576>

²⁹Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen AV, Voss A, Schellberg D, Zugck C, Galuschky C, Giannitsis E, Hegenbart U, Ho AD, Katus HA, Schonland SO, Hardt SE (2012) Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(12), 1067–1076. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.043>

³⁰Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, Thavendiranathan P (2019) Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiology*, 4(10), 1007–1018. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952>

³¹Melo MGT, Paiva MG, Santos MVG, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, Brandão SCS, Callafrio CC, Goldwasser D, Gripp EA et al. (2021) Brazilian Position Statement on the Use Of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 56. <https://doi.org/10.36660/abc.20200266>

³²Thavendiranathan P, Negishi T, Somers E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH, SUCCOUR Investigators (2021) Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(4), 392–401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020>

³³Merlo M, Gobbo M, Stolfo D, Losurdo P, Ramani F, Barbati G, Pivetta A, Di Lenarda A, Anzini M, Gigli M, Pinamonti B, Sinagra G (2016) Prognostic Impact of the Evolution of RV Function in Idiopathic DCM. *JACC. Cardiovascular imaging*, 9(9), 1034–1042. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.027>

³⁴Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*, 117(13), 1717–1731. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584>

³⁵Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR (1978) Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treatment Reports*, 62(6), 857–864

³⁶Haarmark C, Haase C, Jensen MM, Zerahn B (2016) Pre-chemotherapy values for left and right ventricular volumes and ejection fraction by gated tomographic radionuclide

angiography using a cadmium-zinc-telluride detector gamma camera. *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of The American Society of Nuclear Cardiology*, 23(1), 87–97. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0177-5>

³⁷Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, Joerg L, Kotasek D, Cheong K, Joshi R, Joseph MX, DePasquale C, Koczwara B, Selvanayagam JB (2013) Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: a prospective study using novel cardiac imaging and biochemical markers. *International Journal of Cardiology*, 168(6), 5465–5467. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.246>

³⁸Jeong D, Patel A, Francois CJ, Gage KL, Fradley MG (2017) Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Oncology. *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*, 24(2), 147–160. <https://doi.org/10.1177/107327481702400207>

³⁹Barthur A, Brezden-Masley C, Connelly KA, Dhir V, Chan KK, Haq R, Kirpalani A, Barfett JJ, Jimenez-Juan L, Karur GR, Deva DP, Yan AT (2017) Longitudinal assessment of right ventricular structure and function by cardiovascular magnetic resonance in breast cancer patients treated with trastuzumab: a prospective observational study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: official Journal of The Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 19(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0356-4>

⁴⁰Boczar KE, Aseyev O, Sulpher J, Johnson C, Burwash IG, Turek M, Dent S, Dwivedi G (2016) Right heart function deteriorates in breast cancer patients undergoing anthracycline-based chemotherapy. *Echo Research and Practice*, 3(3), 79–84. <https://doi.org/10.1530/ERP-16-0020>

⁴¹Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, Shariat M, Bedard PL, Amir E, Rakowski H, McDonald M, Delgado D, Thavendiranathan P (2015) Right Ventricular Dysfunction in Patients Experiencing Cardiotoxicity during Breast Cancer Therapy. *Journal of Oncology*, 2015, 609194. <https://doi.org/10.1155/2015/609194>

⁴²Tanindi A, Demirci U, Tacoy G, Buyukberber S, Alsancak Y, Coskun U, Yalcin R, Benekli M (2011) Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy. *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 12(11), 834–840. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/je142>

⁴³Ayach B, Fine NM, Rudski LG (2018) Right ventricular strain: measurement and clinical application. *Current Opinion in Cardiology*, 33(5), 486–492. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000540>

⁴⁴Keramida K, Farmakis D, Bingcang J, Sulemane S, Sutherland S, Bingcang RA, Ramachandran K, Tzavara C, Charalampopoulos G, Filippiadis D, Kouris N, Nihoyannopoulos P (2019) Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *European Journal of Heart Failure*, 21(4), 529–535. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1385>

⁴⁵Chang WT, Shih JY, Feng YH, Chiang CY, Kuo YH, Chen WY, Wu HC, Cheng JT, Wang JJ, Chen ZC (2016) The Early Predictive Value of Right Ventricular Strain in

Epirubicin-Induced Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Acta Cardiologica Sinica*, 32(5), 550–559. <https://doi.org/10.6515/acs20151023a>

CONCLUSÃO

A correta identificação do dano cardíaco em tempo hábil para tratamento sem interferência no prognóstico oncológico é um grande desafio da interação Cardio-Oncologia. Mecanismos de avaliação e acompanhamento da cardiotoxicidade sobre o VE são mais estudados e melhor compreendidos comparativamente ao VD. As características anatômicas e funcionais do VD, além da importância fisiológica da função de VD como preditora de capacidade funcional e de qualidade de vida, constituem um cenário clínico de extrema relevância na Cardio-Oncologia. A limitação dos métodos ecocardiográficos rotineiros na avaliação de VD, além da capacidade do SLG em detectar dano miocárdico precoce, aumentam as perspectivas futuras para sua ampla utilização na prática clínica. Em nosso estudo, a função do VD apresentou redução durante o tratamento com trastuzumab, contudo, sem diferenças quanto à presença ou ausência de cardiotoxicidade subclínica sobre o VE. O valor prognóstico da deterioração da função do VD durante a terapia com trastuzumab ainda necessita de mais estudos.