

Insuficiência cardíaca induzida pelo tratamento quimioterápico do câncer de mama HER-2 Positivo: uma revisão de escopo

Chemotherapy-induced heart failure of HER-2 Positive breast cancer: a scoping review

Insuficiencia cardíaca inducida por quimioterapia del cáncer de mama HER-2 Positivo: una revisión del alcance

Received: 06/16/2022 | Reviewed: 06/24/2022 | Accept: 06/29/2022 | Published: 07/08/2022

Trinnye Luizze Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-7492>

Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança de Mossoró, Brazil

E-mail: santosluizze@gmail.com

Walquiria da Silva Pedra Parreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-9798>

Centro Universitário de Valença, Brazil

E-mail: walquiriapparreira@gmail.com

José Alencar Formiga Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0155-0341>

Universidade Federal de Campina Grande, Brazil

E-mail: j.alen@hotmail.com

Jonathan Ballico de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0021-3714>

Universidade Federal de Goiás, Brazil

E-mail: jonbmoraes@gmail.com

Wild Kern Vieira Diniz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0285-1506>

Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança de Mossoró, Brazil

E-mail: wilddiniz@hotmail.com

Jaqueline Giselle Farias Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8430-0198>

Centro Universitário Cesmac, Brazil

E-mail: jaque.fernandes@hotmail.com

Michelle de Lima Brito Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1416-6103>

Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança de Mossoró, Brazil

E-mail: x_chelleslima@yahoo.com.br

Enzo Macêdo Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9291-4130>

Universidade de Pernambuco, Brazil

E-mail: enzo.macedo@upe.br

Alyssa Castelo Branco Alencar Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8605-1076>

Centro Universitário Christus, Brazil

E-mail: alyssaalencar@outlook.com

Resumo

O câncer de mama corresponde a neoplasia que mais afeta mulheres em todo mundo. Dentre os tratamentos mais consagrados para essa patologia, e principalmente para o subtipo imunohistoquímico com hiperexpressão da proteína Her-2, inclui-se a utilização de quimioterápicos, sobretudo antibióticos antineoplásicos e drogas monoclonais. Contudo, essas terapias podem induzir eventos de cardiotoxicidade e insuficiência cardíaca. O presente estudo objetiva avaliar os aspectos relacionados ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca decorrente do tratamento quimioterápico para o câncer de mama Her-2 positivo. Para essa Revisão de Escopo, realizada através das plataformas PubMed e Science Direct entre 2020 e 2022, os descritores eleitos foram "Heart Failure", "Breast Cancer", "Her-2" e "Ejection Fraction", associados ao operador booleano "AND". Os critérios de inclusão consistiram em 1) ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios, revisões e meta-análises; 2) trabalhos sobre a indução da insuficiência cardíaca decorrente do tratamento para o câncer de mama Her-2 positivo, 3) estudos que avaliaram os danos da cardiotoxicidade e 4) artigos acerca do manejo clínico da insuficiência cardíaca. Os critérios de exclusão consistiram em inadequações ao tema, relatos de casos e estudos com animais, além de textos fora do limite temporal. Observou-se que a insuficiência cardíaca após o uso de quimioterapia atuou como preditor de morbimortalidade grave. Os

eventos adversos decorrentes do uso de antineoplásicos para a neoplasia mamária Her-2 positiva variaram desde queda na fração de ejeção, até quadros de morte súbita. A descontinuação desses medicamentos ainda permanece como tópico a ser elucidado, bem como a aplicação das estratégias de cardioproteção.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Genes HER-2; Câncer de mama; Volume sistólico.

Abstract

Breast cancer is the neoplasm that most affects women worldwide. Among the most established treatments for this pathology, and especially for the immunohistochemical subtype with overexpression of the Her-2 protein, is the use of chemotherapeutic agents, especially antineoplastic antibiotics and monoclonal drugs. However, these therapies can induce cardiotoxicity and heart failure events. The present study aims to evaluate aspects related to the development of heart failure resulting from chemotherapy treatment for Her-2 positive breast cancer. For this Scope Review, carried out through the PubMed and Science Direct platforms between 2020 and 2022, the descriptors chosen were "Heart Failure", "Breast Cancer", "Her-2" and "Ejection Fraction", associated with the boolean operator "AND". Inclusion criteria consisted of 1) clinical trials, controlled and randomized trials, reviews and meta-analyses; 2) studies on the induction of heart failure resulting from treatment for Her-2 positive breast cancer, 3) studies that evaluated the damage caused by cardiotoxicity, and 4) articles on the clinical management of heart failure. Exclusion criteria consisted of inadequacies to the topic, case reports and studies with animals, in addition to texts outside the time limit. It was observed that heart failure after the use of chemotherapy acted as a predictor of severe morbidity and mortality. Adverse events resulting from the use of antineoplastic drugs for Her-2 positive breast cancer ranged from a drop in ejection fraction to sudden death. The discontinuation of these drugs still remains a topic to be elucidated, as well as the application of cardioprotection strategies.

Keywords: Heart failure; HER-2 Genes; Breast cancer; Stroke volume.

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia que más afecta a las mujeres a nivel mundial. Entre los tratamientos más establecidos para esta patología, y en especial para el subtipo inmunohistoquímico con sobreexpresión de la proteína Her-2, se encuentra el uso de agentes quimioterápicos, especialmente antibióticos antineoplásicos y fármacos monoclonales. Sin embargo, estas terapias pueden inducir eventos de cardiotoxicidad e insuficiencia cardíaca. El presente estudio tiene como objetivo evaluar aspectos relacionados con el desarrollo de insuficiencia cardíaca resultante del tratamiento quimioterápico del cáncer de mama Her-2 positivo. Para este Scope Review, realizado a través de las plataformas PubMed y Science Direct entre 2020 y 2022, los descriptores elegidos fueron "Heart Failure", "Breast Cancer", "Her-2" y "Ejection Fraction", asociado al operador booleano "AND". Los criterios de inclusión consistieron en 1) ensayos clínicos, ensayos controlados y aleatorizados, revisiones y metanálisis; 2) estudios sobre la inducción de insuficiencia cardíaca resultante del tratamiento del cáncer de mama Her-2 positivo, 3) estudios que evaluaron el daño causado por la cardiotoxicidad y 4) artículos sobre el manejo clínico de la insuficiencia cardíaca. Los criterios de exclusión consistieron en insuficiencias al tema, informes de casos y estudios con animales, además de textos fuera del límite de tiempo. Se observó que la insuficiencia cardíaca posterior al uso de quimioterapia actuó como predictor de morbilidad severa. Los eventos adversos resultantes del uso de medicamentos antineoplásicos para el cáncer de mama positivo para Her-2 variaron desde una caída en la fracción de eyección hasta la muerte súbita. La suspensión de estos fármacos sigue siendo un tema por dilucidar, así como la aplicación de estrategias de cardioprotección.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; Genes HER-2; Neoplasias de la mama; Volumen sistólico.

1. Introdução

O câncer de mama (CM) é o tumor maligno mais incidente em mulheres ao longo do mundo, representando um importante agravo de saúde pública para os países desenvolvidos e em desenvolvimento, incluindo o Brasil (Mazzutti, 2021). Conforme as estatísticas mais recentes e ofertadas pelo INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva), estima-se que entre o triênio de 2020-2022, cerca de 66.280 novos casos de câncer de mama incidam no cenário nacional, por ano (INCA, 2019). Desse modo, os indicadores epidemiológicos acerca dessa doença apontam para uma conjuntura preocupante, caracterizada por uma intensa morbimortalidade exercida frente à população feminina (Al-Sadawi, *et al.*, 2021).

Com o avançar dos anos, o tratamento para o câncer de mama foi alvo de progresso significativo. As técnicas cirúrgicas tornaram-se mais conservadoras e seguras, estando associadas à quimiorradioterapia adjuvante ou neoadjuvante, a depender do estágio em que se encontra a doença. O uso da terapia hormonal, por sua vez, associada ou não aos antibióticos antineoplásicos (antraciclina), constitui-se como uma das evidências mais concretas que norteiam o tratamento do câncer de

mama Her-2 positivo, modalidade essa que inclusive ganhou a vanguarda das terapêuticas oncológicas atuais (Schoffel, *et al.*, 2022). Não obstante, a literatura sugere que dentre todos os subtipos de câncer de mama, até 30% apresentam positividade para o fator Her-2 (Schettini, *et al.*, 2020).

A presença do receptor tirosina quinase, HER-2/neu, pertencente à família dos fatores de crescimento epidérmico, relaciona-se intrinsecamente com o desenvolvimento da neoplasia mamária. De modo geral, outras definições também podem ser adotadas para a definição desse elemento, incluindo as nomenclaturas c-erbB-2; ERBB2; e ErbB-2. Em contextos não patológicos, esse receptor codifica a expressão de proteínas que promovem a multiplicação das células epiteliais. Contudo, na presença de mutação, gera-se uma resposta amplificadora, que assim acelera a desorganização celular. Por isso, a história natural do câncer de mama com fator HER-2 positivo vincula-se ao desenvolvimento de tumores mais agressivos e com pior prognóstico (Eiger, *et al.*, 2020)

Aprovado pela FDA em 2013 como uma terapia quimioterápica eficiente, promissora e revolucionária, o Trastuzumabe (TZB) configura-se como uma excelente medicação monoclonal e específica para o combate da hiperexpressão desencadeada pela proteína Her-2 (Wedam, *et al.*, 2020). Nos casos mais graves, o uso dessa medicação pode ser encorajado, sobretudo em pacientes que já foram sensibilizadas por quimioterapia prévia, através do uso de antraciclinas e de ciclofosfamida (agente citotóxico imunossupressor), ou mesmo após exposição inicial por radiação ionizante. Apesar de representarem terapêuticas de custo elevado, essas drogas ganharam a linha de frente para o tratamento do câncer de mama Her-2 positivo, embora sabidamente possam induzir insuficiência cardíaca (IC) por cardiotoxicidade (Hajjar, *et al.*, 2020).

Em análise, as estatísticas mais recentes e oriundas da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) apontam que a insuficiência cardíaca representa a maior causa de hospitalização na população idosa, sendo também responsável por 21% das hospitalizações do contexto nacional (Fernandes, *et al.*, 2020). Apesar das elucidações científicas em relação às condutas de tratamento com margem de segurança razoável, a IC decorrente da quimioterapia utilizada para a neoplasia mamária representa um agravo adicional, de difícil manejo, e que resulta em um fator de pior prognóstico quando associado ao câncer. Dessa forma, a falência cardíaca, em situações progressivas e irreversíveis, está vinculada ao desencorajamento do uso dessas terapias anticancerígenas, mesmo com a presença e a evolução tumoral de um subtipo imunohistoquímico potencialmente letal (Karlstaedt, *et al.*, 2021).

Ainda assim, as evidências científicas apontam que uma menor sobrevida diante do diagnóstico de câncer de mama com hiperexpressão de Her-2 associa-se às mulheres de etnia afrodescendente e portadoras de maior risco cardiovascular (De Sanctis, *et al.*, 2021). A exposição cumulativa frente às terapias anti-tumorais, sobretudo em pacientes com distúrbios cardiovasculares prévios e descompensados, corrobora significativamente para os eventos de lesão miocárdica por falência, que impedem a manutenção eficaz do débito cardíaco, bem como a capacidade do coração de atender as necessidades de perfusão sem sinais de desgaste (Anjos, *et al.*, 2021).

O manejo de pacientes portadores de insuficiência cardíaca decorrente das terapias de combate à neoplasia mamária representa atualmente um grande desafio para a Cardio-Oncologia, e por isso requer atenção especial em saúde (Padegimas, *et al.*, 2020). Por fim, compreendida a relevância da temática, o objetivo do presente trabalho é discorrer acerca das principais evidências e aspectos literários relacionados ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca em decorrência do tratamento quimioterápico para o câncer de mama Her-2 positivo.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de escopo de literatura. Destaca-se que a revisão em questão se construiu por um processo fragmentado em etapas, sendo estas: definição de pesquisadores interessados; elaboração e registro do protocolo; delimitação e

ajuste do objetivo e as questões de pesquisa; definição e ajuste dos critérios de inclusão e exclusão com os objetivos e questões norteadora de pesquisa; descrição do método planejado para a busca e seleção de evidências; busca das evidências em 03 (três) etapas; seleção dos estudos em 03 (três) etapas; extração das evidências encontradas, após a análise dos estudos; e mapeamento e resumo das evidências.

A questão norteadora do estudo foi: “quais aspectos relacionam-se ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca induzida pelo tratamento quimioterápico do câncer de mama Her-2 positivo?”. Para esse estudo, utilizou-se a estratégia PEO para delimitar a revisão de escopo, sendo esta um acrônimo representado no presente estudo como: P) população - mulheres portadoras de neoplasia de mama Her-2 positiva; E) exposição - tratamento quimioterápico; O) desfecho - insuficiência cardíaca. O levantamento bibliográfico foi realizado de forma online, durante os anos de 2020 a 2022, por meio das bases U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMED), ScienceDirect. Os descritores obtidos nas ferramentas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) foram: ‘Heart Failure’, ‘Breast Cancer’, ‘Her-2’ e ‘Ejection Fraction’, associados exclusivamente ao operador booleano ‘AND’. Dentre os descritores selecionados para a composição da presente Revisão de Escopo, e indexados nas ferramentas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) incluem-se: Heart Failure., HER-2 Genes; Breast Cancer; Volume Sistólico.

Os critérios de inclusão consistiram em 1) meta análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e controlados, coortes, estudos de caso controle, revisões de escopo e revisões narrativas; 2) trabalhos que abordassem a indução da insuficiência decorrente do tratamento do câncer de mama Her-2 positivo, 3) estudos que avaliaram os danos da cardiotoxicidade e as alterações da fração de ejeção ventricular associada ao uso de quimioterapia e 4) textos que abordaram o uso combinado de quimioterapia e radioterapia, além do manejo clínico da insuficiência cardíaca induzida pela neoplasia mamária com fator Her-2 positivo também foram incluídos. Os critérios de exclusão consistiram em artigos fora do limite temporal estabelecido, relatos de casos, estudos com animais, bem como artigos que não avaliaram a indução da insuficiência cardíaca, ou ainda que não consideraram o subtipo Her-2 positivo durante as análises. Artigos que avaliaram o uso restrito e isolado de radioterapia e cirurgia, ou apenas os efeitos adversos extra cardiovasculares também foram excluídos.

Por meio do software Rayyan, utilizado para a seleção, realizou-se a remoção das duplicatas entre as bases de dados elegíveis. Dois membros da equipe realizaram a busca e o julgamento dos trabalhos foi realizado em dois computadores com endereços de protocolo de internet diferentes, utilizando os mesmos descritores e filtros. Em caso de discrepância entre os resultados, um terceiro pesquisador auxiliou na elaboração da busca, minimizando a probabilidade de ocorrência de vieses. Foram elencados ao todo 388 artigos. Os títulos e resumos dos artigos foram lidos e analisados quanto à consistência metodológica e à adequação ao recorte temático de insuficiência cardíaca induzida pelo tratamento quimioterápico do câncer de mama Her-2 positivo.

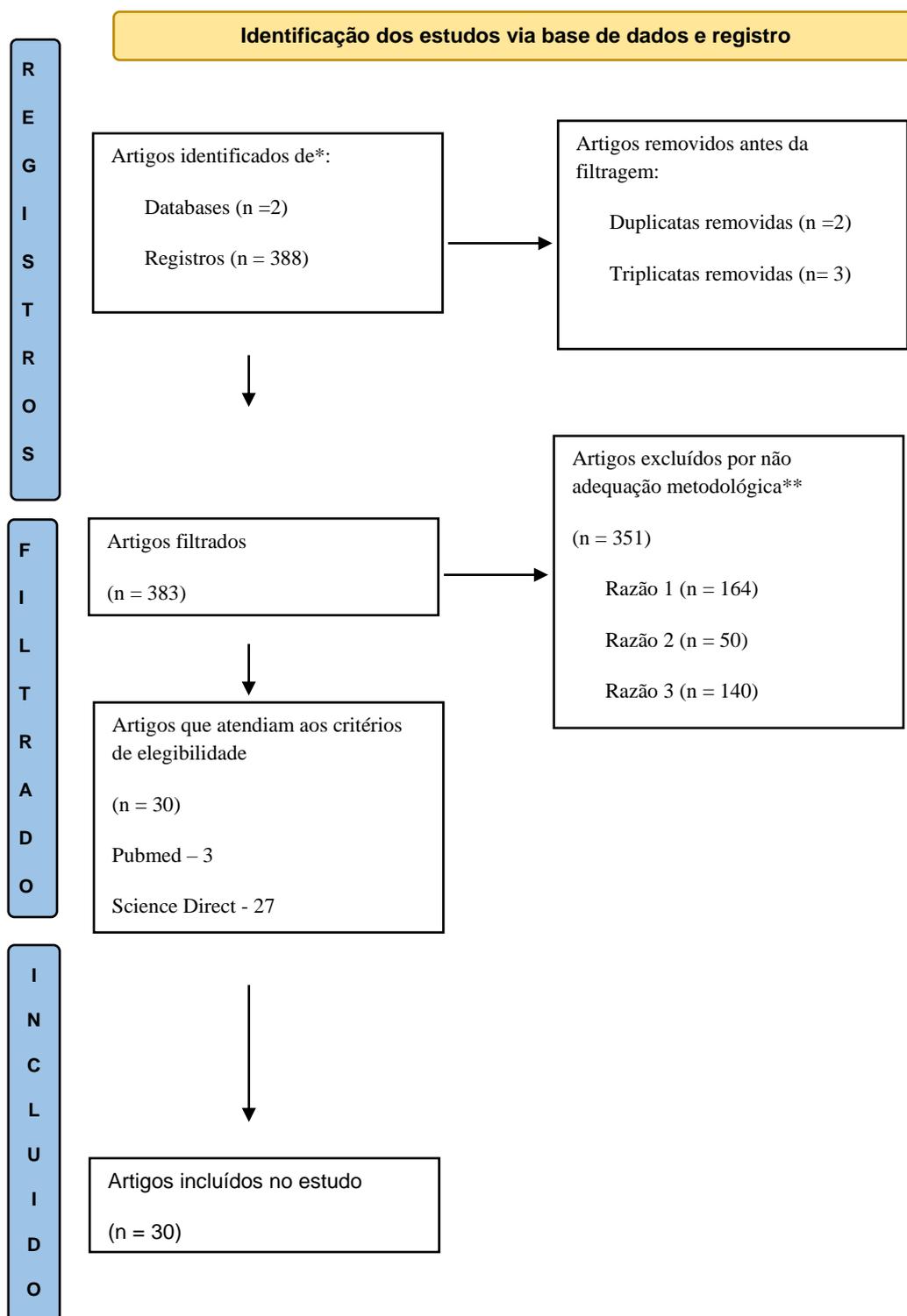
Ainda na metodologia, foi adicionado e referenciado (tanto ao longo do texto, como no final, na lista de referências), o principal autor responsável pelo suporte metodológico para a presente Revisão de Escopo. No caso, determinou-se que o autor foi Hajjar, et al. (2020).

3. Resultados e Discussão

Limitando-se o tempo de publicação para os últimos dois anos e após excluir o material com duplicatas e triplicatas, 383 artigos foram obtidos para leitura na íntegra. Ao avaliar o material que não contemplou a temática e a perspectiva do estudo, foram selecionados 3 textos correspondentes ao PubMed e 28 textos correspondentes à plataforma Science Direct,

totalizando 31 estudos, os quais foram selecionados para compor a amostra da presente revisão e para serem avaliados na íntegra, conforme Figura 1.

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa de literatura com base na declaração do PRISMA.



*Artigos filtrados das plataformas Pubmed e Science Direct. **Por inadequação metodológica entende-se estudos com animais (razão 1), editoriais (razão 2) ou não adequação ao tema proposto (razão 3). Fonte: Autores (2022).

No tocante ao idioma, todos os artigos gerados estavam em língua inglesa, não havendo textos em espanhol. Os achados foram agrupados em quatro categorias, denominadas “Cardiotoxicidade induzida pela associação entre quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de mama Her-2 positivo”, “Classificação, fatores de risco e agravos relacionados à insuficiência cardíaca induzida pelo tratamento do câncer de mama com hiperexpressão de fator HER-2/neu”, “Métodos de imagem na avaliação da insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia” e “Descontinuação da terapia quimioterápica, manejo e controle de danos cardiovasculares”.

3.1 Cardiotoxicidade induzida pela associação entre quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de mama Her-2 positivo

Mediante as análises encontradas na literatura, a avaliação da lesão miocárdica induzida pelo tratamento quimioterápico para o câncer de mama constitui-se como um ponto crucial para a compreensão dos desfechos clínicos, sobretudo porque a insuficiência cardíaca é considerada uma via final resultante dos processos que agridem o coração, incluindo-se o uso das terapias anti-tumorais (Dempsey, *et al.*, 2021). As antraciclina, quando associadas aos anticorpos monoclonais, costumam desencadear cardiotoxicidade devido ao comprometimento do débito cardíaco, gerando decréscimo da função contrátil, bem como o aumento da resistência vascular periférica (Blancas, *et al.*, 2020).

As análises feitas a partir da combinação entre Doxorrubicina (Dox) e Trastuzumab sugerem que esse primeiro quimioterápico, pertencente à classe das antraciclina, afeta os cardiomiócitos utilizando mecanismos equivalentes ao das células cancerígenas, induzindo dano ao DNA de cardiomiócitos e ativando a formação de matriz extracelular (Zhang, *et al.*, 2020). O Trastuzumab, por sua vez, promove o silenciamento do gene ERBB2, conduzindo a morte de cardiomiócitos por formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Isso é particularmente preocupante quando o Trastuzumab é utilizado em combinação com a Dox, uma vez que o dano às células cardíacas é exercido de forma sinérgica e potencialmente mais severa (Xia, *et al.*, 2020)

O estudo de Anjos e colaboradores, assim como a análise de Pecoraro, também corroboram em relação às consequências cardiovasculares promovidas através da associação entre Doxorrubicina e Trastuzumab (Anjos, *et al.*, 2021). Ainda que por curto prazo, essa combinação é capaz de ativar vias de sinalização não seletivas. Devido a esse mecanismo, outros tipos celulares, incluindo células progenitoras cardíacas, células endoteliais, fibroblastos e leucócitos são constantemente ativados e mobilizados, promovendo o comprometimento da função cardíaca, gerando um processo de falência, em muitas das vezes irreversível (Pecoraro, *et al.*, 2020). Corroborando para esses achados, os estudos retrospectivos baseados nessas populações indicam que as taxas e o impacto da cardiotoxicidade induzida por trastuzumab pode ser maior em pacientes do "mundo real", comparativamente ao que se menciona nos ensaios clínicos (Diaz, *et al.*, 2020).

Similarmente, o estudo de Öztürk e coautores, avaliou 225 pacientes que haviam recebido terapia anticancerígena cardiotoxica para avaliar o CardTox-Score, um preditor altamente discriminativo para o desenvolvimento da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. Em seus achados, o Score demonstrou que todas as modalidades de terapia anticancerígena, exceto a cirurgia do câncer, poderiam levar à miocardiotoxicidade. Como característica basal relacionada a essa lesão, encontra-se o desenvolvimento de insuficiência cardíaca aguda, sobretudo após utilização de terapia quimioterápica combinada e aditiva (Öztürk, *et al.*, 2021). Considerando esse cenário e as diretrizes estabelecidas pela American College of Cardiology (ACC) e pela American Heart Association (AHA), demonstra-se que associado ao quadro oncológico, a IC está diretamente vinculada aos eventos de descompensação aguda (Maddox, *et al.*, 2021).

No estudo de Yu e colaboradores, que abrangeu 212 pacientes em tratamento para o câncer de mama Her-2 positivo, foi possível observar que em média 172 pacientes foram expostos à associação entre Antraciclina e Trastuzumab. Para o grupo

que foi alvo de tratamento inicial com Antraciclina e seguimento posterior com Trastuzumab, constatou-se que a FEVE (Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo) antes do estabelecimento da terapia esteve compatível com parâmetros normais para a maioria desses pacientes, com valores médios de 60%. O estudo sugeriu que uma FEVE mais alta antes do tratamento oncológico ocasionou menores riscos de cardiotoxicidade e indução de insuficiência cardíaca a longo prazo (Yu, *et al.*, 2018).

Comparativamente, o ensaio clínico aberto, randomizado, multicêntrico de Tan *et al.*, (2021) analisou pacientes com 18 anos ou mais portadores Her-2 positivo na mama, operável, localmente avançado ou inflamatório, no estágio II-IIIc. Indivíduos com uma FEVE de 55% ou mais foram designados aleatoriamente para receber pertuzumab intravenoso, associado ao trastuzumab. O tratamento revelou eficácia, tendo como principal benefício a resposta completa à patologia mamária, induzindo, contudo, lesão miocárdica por cardiotoxicidade. Apesar desse efeito adverso, os resultados desse ensaio apontaram que os benefícios da terapia combinada superaram o risco cardíaco observado (Tan, *et al.*, 2021).

De acordo com o estudo de Rawat, por sua vez, foi possível constatar que as doses de exposição cumulativas dos agentes antracíclicos promovem disfunção ventricular esquerda, sobretudo quando acima de 400 mg/m². A análise proposta por esse estudo também foi capaz de demonstrar que a terapia combinada induz cardiotoxicidade através de vias distintas entre si. Isoladamente, o uso de Trastuzumabe, Bevacizumab e de Cisplatina, promove, respectivamente, o dano mitocondrial, o descontrole da pressão arterial sistêmica e a degeneração oxidativa por estresse. Quando em associação, esses quimioterápicos atuam como precursores sinérgicos de injúria cardiovascular (Rawat, *et al.*, 2021).

3.2 Classificação, fatores de risco e agravos relacionados à insuficiência cardíaca induzida pelo tratamento do câncer de mama com hiperexpressão de fator HER-2/neu

De forma geral, a insuficiência cardíaca (IC) pode ser classificada em relação aos valores relacionados a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), em: (1) IC com fração de ejeção reduzida, (ICFER, com FEVE < 40%), IC com fração de ejeção normal ou preservada (ICFER ou ICFEN, com FEVE ≥ 50%), e IC com fração de ejeção limítrofe (ou ICFEL, com FEVE entre 40% e 49%). Dentre as outras formas que nos permitem classificar essa doença, encontra-se a estratificação funcional NYHA (estabelecida pela New York American Heart Association), que caracteriza o perfil de gravidade do paciente a partir do estado funcional (Rohde, *et al.*, 2018).

Levando-se em consideração a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia direcionada à superexpressão do fator ERBB2 no tecido mamário, a bibliografia científica aponta que a insuficiência cardíaca decorrente desse quadro pode ser caracterizada como primária ou secundária. Quando primária, a causa fundamental seria resultante da exposição direta e dose-dependente de quimioterapia, que induz a apoptose de cardiomiócitos, por inibição das vias de proteção do músculo cardíaco, a exemplo da via da neuregulina. A insuficiência secundária, quando relacionada à terapia oncológica, abrange a descompensação prévia da hipertensão arterial sistêmica (HAS), bem como a presença de cardiomiopatia dilatada, e também dos quadros sobrejacentes às miocardiopericardites, endocardites e isquemias progressas (Calvillo-Argüelles, *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado na cidade de Nova York, com mulheres portadoras de câncer de mama Her-2 positivo e que fizeram uso do Trastuzumab, foi possível evidenciar que o declínio da função cardíaca esteve diretamente relacionado à existência de fatores de risco prévios, incluindo a exposição às antraciclina, bem como a presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, hiperlipidemia e obesidade descompensadas. Em análise, esse estudo também evidenciou que os casos mais graves de insuficiência cardíaca estiveram vinculados às pacientes negras, que assim apresentaram uma incidência de 7%, diferentemente das pacientes caucasianas e também observadas no curso deste ensaio clínico, e que detiveram uma incidência de 2% (Al-Sadawi, *et al.*, 2021).

Nas mulheres, o avanço da idade representa um fator de maior risco para desenvolvimento do câncer de mama e das doenças cardiovasculares (DCVs) (Hajjar, *et al.*, 2020). Dessa forma, e considerando a análise sistemática de Battisti e colaboradores, estimou-se que dentre 43.338 mulheres portadoras de neoplasia mamária com Her-2 positivo, e com idade entre 66 e 80 anos, a incidência de falência cardiovascular após exposição quimioterápica aos antracíclicos, atingiu, em 10 anos de observação, um valor de 38%, evidenciando-se assim a necessidade de observação clínica e monitoramento a longo prazo dessas pacientes (Battisti, *et al.*, 2021).

Ainda em relação às mulheres mais idosas, a literatura aponta que o uso de quimioterápicos nessa população é limitado, havendo poucas evidências atuais e plausíveis para o fornecimento de uma margem de segurança sustentada (Kolberg, *et al.*, 2020). A análise sistemática proposta por Battisti e colaboradores também demonstrou que mulheres com mais de 65 anos, com HER-2/neu hiperexpresso no tecido mamário, costumam não obter melhora de sobrevivência através do uso de capecitabina isolada (Battisti, *et al.*, 2021). Em outra avaliação, o uso de Trastuzumab, além de ser potencial indutor de IC congestiva, esteve associado ao risco de hipotensão ortostática em idosas, aumentando, portanto, o risco de traumas e quedas associados, eventos considerados como agravantes de prognóstico (Wang, *et al.*, 2020).

Por não conseguir realizar a manutenção de débito e de perfusão após a exposição quimioterápica, o coração com falha por insuficiência, ao longo do tempo, distende a sua musculatura e reduz sua eficiência de ejeção. Como consequência, os folhetos bicúspides da valva mitral também se distendem, acompanhando o remodelamento miocárdico e gerando sobrecarga de câmaras esquerdas. Assim, e devido a ineficiência da coaptação mitral, o sangue reflui para o leito atrial, acumulando-se e gerando lesão direta nas vias de condução elétrica. Por isso, essas pacientes também apresentam maior risco para o desenvolvimento de fibrilação atrial (F.A). Para essas situações, além da avaliação de continuidade ou interrupção da terapia antineoplásica, considera-se efetivar o tratamento para IC com a adição de medicações digitálicas ou através do uso de anticoagulação plena (Blancas, *et al.*, 2020).

Na análise retrospectiva, proposta por Nack e colaboradores, foi possível observar que a exposição ao Trastuzumabe, após radioterapia inicial, foi capaz de induzir cardiotoxicidade com declínio e disfunção da contratilidade do músculo cardíaco. Dentre as manifestações mais graves que foram encontradas, evidenciou-se a indução de insuficiência cardíaca congestiva grave (ICC) e de morte súbita (Nack, *et al.*, 2020). Comparativamente, o estudo de He e autores, observou ao longo de 9 anos, o uso de Trastuzumabe associado às antraciclina em neoadjuvância para a neoplasia mamária. Essa análise evidenciou a indução do declínio da FEVE para níveis menores que 50%, bem como a presença de sinais precoces de insuficiência cardíaca congestiva, incluindo a dispnéia aos esforços (He, *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, os avanços da Cardio-Oncologia têm permitido a predição de doenças cardiovasculares com estabelecimento precoce e com sintomatologia insidiosa. Por isso, cada vez mais o seguimento de pacientes portadoras de carcinoma mamário positivo para o c-erbB-2 tem sido feito mediante análise de biomarcadores, sendo o NT-proBNP uma ferramenta laboratorial imprescindível. Até o presente momento, a literatura científica sugere que os níveis desta proteína, quando acima de 300 pg/ml, sugerem que pacientes expostas ao Trastuzumab se tornam mais vulneráveis ao risco de insuficiência cardíaca grave, associada à cardiomiopatia dilatada e com menores chances de recuperação (Blancas, *et al.*, 2020).

3.3 Métodos de imagem na avaliação da insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia

Wang e colaboradores, em uma coorte prospectiva realizada no Hospital da Universidade Médica de Hebei, na China, avaliaram grupos de pacientes com câncer de mama encaminhados para quimioterapia com antraciclina associadas ou não ao Trastuzumab. Cada paciente foi submetido ao exame 3D-VCGs (vetorcardiografia tridimensional) e ecocardiograma antes do

início da quimioterapia, bem como ao final de todos os ciclos. Diante disso, foi possível constatar que a quimioterapia não induziu uma mudança significativa da fração de ejeção, e por isso a FEVE deteve baixa sensibilidade para a detecção precoce de cardiotoxicidade subclínica. Desse modo, a aplicação desses exames foi significativa para a detecção precoce de anormalidades eletrofisiológicas como principais preditores de disfunção miocárdica, em detrimento do uso isolado da FEVE (Wang, *et al.*, 2021).

Bouwer e coautores, por sua vez, evidenciaram que a análise crítica das imagens cardíacas provenientes do ecocardiograma, bem como a avaliação de biomarcadores consiste como uma opção fidedigna de avaliação da IC induzida pelo tratamento do câncer de mama HER2-positivo, e tratado com Trastuzumab. As evidências sugerem que a utilização da ecocardiografia com técnica de rastreamento de manchas parece ser promissora para detecção de danos miocárdicos em fase inicial. Além do uso desse artifício, o rastreio dos primeiros sinais de lesão miocárdica também prescinde da quantificação de biomarcadores cardíacos, sendo a mieloperoxidase (MPO) e a Troponina de Alta Sensibilidade (TnT-hs) os marcadores mais promissores para essa investigação clínica. A frequência ideal de monitoramento cardíaco durante a terapia de trastuzumab ainda não foi estabelecida como consenso, contudo, a literatura aponta que a avaliação deve ocorrer em média a cada 3 meses, para pacientes em uso de Trastuzumab para câncer de mama Her-2 em estágio inicial (Bouwer, *et al.*, 2020).

O escaneamento através da aquisição de múltiplos portais (MUGA) é uma modalidade de imagem frequentemente usada para avaliação da FEVE durante os ciclos de quimioterapia com o Trastuzumabe. No entanto, dentre as limitações dessa técnica, incluem-se a sua precisão questionável, a presença de uma reprodutibilidade modesta, a exposição cumulativa à radiação e as informações limitadas sobre disfunção cardíaca estrutural. Foi possível constatar que a adição de Trastuzumab à quimioterapia com antraciclina melhorou a sobrevivência geral dos pacientes com tumores Her-2 positivos em aproximadamente 33%, com uma redução de 50% na recidiva tumoral. Por esta razão, o manejo da disfunção cardíaca deve considerar primeiro o início de terapias cardioprotetoras, evitando assim que os tratamentos oncológicos unidirecionais sejam os principais responsáveis pelo prognóstico. Segundo os autores, todos os pacientes devem ser submetidos a um ecocardiograma de base abrangente para incluir o mínimo de conjunto de dados transtorácicos com suas medidas cardio-oncológicas (Dobson, *et al.*, 2021).

Os protocolos de Cardio-Oncologia direcionam o seguimento clínico mediante a realização de ecocardiografia seriada ao longo do tempo, de modo que sejam avaliados os volumes bidimensionais (2D) e tridimensionais (3D), a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a tensão longitudinal global (GLS), o tamanho do ventrículo direito (VD) e a função sistólica, bem como a velocidade regurgitante tricúspide (TRV) e a medição da pressão arterial. Assim, o papel da triagem ecocardiográfica transtorácica nesse contexto é avaliar a função cardíaca na linha de base e diagnosticar os agravos relacionados à disfunção cardíaca decorrente da terapia do câncer, ainda que no estágio mais precoce possível (Padegimas, *et al.*, 2020).

De forma geral, (Elghazawy, *et al.*, 2020) corrobora ao afirmar que a FEVE 3D detém reprodutibilidade superior, comparativamente a FEVE 2D, sendo ambas utilizadas em pacientes submetidos à terapia anticancerígena para Her-2 positivo em tecido mamário. Os declínios na FEVE geralmente são acompanhados por uma mudança significativa na tensão longitudinal global (Dobson, *et al.*, 2021). Portanto, se esse fator for normal na presença de uma FEVE reduzida, uma revisão dos ecocardiogramas para reavaliar a precisão de todas as medições é recomendada. Os autores concluíram que todos os pacientes com cardiotoxicidade confirmada requerem encaminhamento a um serviço de Cardio-Oncologia (dos Santos Cesário, *et al.*, 2021).

3.4 Descontinuação da terapia quimioterápica, manejo e controle de danos cardiovasculares

De modo geral, as evidências literárias recomendam que o Trastuzumab seja mantido temporariamente ou mesmo descontinuado em pacientes que desenvolvem disfunção sistólica ventricular esquerda (Ghasemi, *et al.*, 2021). Valores de FEVE entre 50% e 54% geram um limite característico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, devendo-se sempre considerar o impacto do risco benefício, sobretudo ao que concerne à manutenção desse quimioterápico em doses plenas (Blaes, *et al.*, 2020).

Deve ser considerado também que a descontinuação temporária de Trastuzumab e de antraciclina pode estar relacionada ao desenvolvimento de eventos adversos graves, incluindo principalmente os quadros de citopenia e neutropenia febril, bem como de pneumonias graves e redução abrupta da função cronotrópica e inotrópica positiva do coração. O manejo terapêutico dessas medicações, quando associadas aos anticoagulantes, ainda é alvo de muitas discussões na literatura, não havendo um consenso em relação à melhor conduta terapêutica para os diferentes subgrupos de risco que esses pacientes podem compor. Por isso, a individualização da terapia, levando-se em consideração também o estágio do câncer de mama Her-2, e o controle por meio de avaliações seriadas a longo prazo, envolvendo tanto métodos laboratoriais como os de imagem se faz imprescindível (Koulaouzidis, *et al.*, 2021).

Os ensaios clínicos também apontam que o uso de Carvedilol em pacientes em uso de quimioterapia por antraciclina e Trastuzumab pode ser benéfico, sobretudo devido a sua capacidade de impedir o declínio da função do ventrículo esquerdo. Na tentativa de se reduzir a cardiotoxicidade, esse betabloqueador de terceira geração também exerce efeitos antioxidantes, inibindo assim a liberação de peroxidase lipídica e de espécies reativas de oxigênio. Contudo, o uso de Carvedilol também pode aumentar a concentração de medicamentos quimioterápicos por quimiotaxia. Para os pacientes que fazem uso de Afatinibe (uma droga quimioterápica alternativa), as posologias de manutenção podem aumentar sob uso de betabloqueadores, gerando toxicidade medicamentosa (Martha, *et al.*, 2020).

O manejo da insuficiência cardíaca em pacientes oncológicos também utiliza muitas das prerrogativas já estipuladas para as populações não oncológicas. Atuantes na redução da mortalidade, o Sarcubitril - Valsartana, os Inibidores de SGLT-2, os Inibidores do Sistema Renina - Angiotensina - Angiotensinogênio (ISRAAs), e os beta - bloqueadores seletivos, como o bisoprolol, metoprolol e carvedilol se fazem extremamente necessários para a melhoria da performance cardíaca (Demissei, *et al.*, 2020). Especificamente em relação ao Carvedilol, os trabalhos científicos também reiteram a sua importância para evitar as elevações globais de troponinas e os parâmetros de disfunção diastólica (Martha, *et al.*, 2020).

Contudo, muitos ensaios clínicos ainda questionam a eficácia da utilização de Enalapril como estratégia cardiotetora para a neoplasia mamária Her-2 positiva. Mediante os achados de um dos estudos avaliados, observou-se que o uso de Enalapril previamente a terapia com antraciclina não é capaz de evitar a elevação de troponinas, e por isso os desfechos em relação a insuficiência cardíaca não são alterados (Padegimas, *et al.*, 2020). No que tange respeito às terapias com uso de células mesenquimais alogênicas (allo-MSC), principalmente para pacientes com Her-2 hiperexpresso na mama e com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada, o estudo de Bolli, *et al.*, 2020 comprova o benefício dessa técnica. De forma geral, as evidências relacionadas a essa terapia sugerem que com o acompanhamento de oncologistas e cardiologistas, a allo-MSCs é segura para pacientes com lesão cardíaca estrutural.

4. Conclusão

Com base no presente estudo, destaca-se a importância da compreensão acerca das principais evidências relacionadas ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca em decorrência do tratamento quimioterápico para o câncer de mama Her-2 positivo. Apesar dos benefícios que o uso de antineoplásicos traz para o manejo dos quadros oncológicos, suas repercussões

deletérias são evidentes para a função cardiovascular, sobretudo nos pacientes que são submetidos à terapia a longo prazo. Os estudos analisados apontam que a cardiotoxicidade e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca descompensada correspondem aos principais efeitos relacionados ao uso de quimioterapia com agentes antibióticos e monoclonais. Associado a esse processo, esses indivíduos também apresentam uma piora da qualidade de vida, além de possuírem maior risco de seqüela cardiovascular grave por arritmias, comprometimento valvar, síncope e morte súbita.

As principais limitações do presente estudo remetem as divergências encontradas na literatura, sobretudo devido às fortes recomendações de individualização das terapias. Não obstante, outras limitações incluíram o período curto de seguimento dos pacientes que foram observados, bem como a discrepância entre consensos acerca da toxicidade aceitável para as drogas quimioterápicas. Em decorrência disso, optou-se por realizar uma revisão de escopo, abarcando-se o maior número possível de estudos e, conseqüentemente, de populações estudadas. Vale ressaltar, ainda, que não houve conflito de interesses entre os autores do presente estudo.

Em relação às perspectivas futuras, espera-se que mais estudos sejam realizados, permitindo, dessa forma, o estabelecimento de uma maior fidedignidade para os protocolos terapêuticos e para as condutas clínicas. Ao que concerne aos trabalhos futuros, sugere-se que os riscos da cardiotoxicidade e da insuficiência cardíaca sejam avaliados com maiores casuísticas e grupos populacionais, assim como sejam analisadas novas estratégias de cardioproteção e de terapias farmacogenéticas.

Referências

- Al-Sadawi, M., Hussain, Y., Copeland-Halperin, R. S., Tobin, J. N., Moskowitz, C. S., Dang, C. T., ... & Anthony, F. Y. (2021). Racial and Socioeconomic Disparities in Cardiotoxicity Among Women With HER2-Positive Breast Cancer. *Am. J. Cardiol.*, *147*, 116-121.
- Anjos, M., Fontes-Oliveira, M., Costa, V. M., Santos, M., & Ferreira, R. (2021). An update of the molecular mechanisms underlying doxorubicin plus trastuzumab induced cardiotoxicity. *Life Sci.*, *280*, 119760.
- Battisti, N. M. L., Joshi, K., Nasser, M. S., & Ring, A. (2021). Systemic therapy for older patients with early breast cancer. *Cancer Treat. Rev.*, *100*, 102292.
- Blaes, A., Manisty, C., & Barac, A. (2020). How to follow, manage and treat cardiac dysfunction in patients with Her2+ breast cancer. *Cardio Oncology*, *2*(4), 661-665.
- Blancas, I., Martín-Pérez, F. J., Garrido, J. M., & Rodríguez-Serrano, F. (2020). NT-proBNP as predictor factor of cardiotoxicity during trastuzumab treatment in breast cancer patients. *Breast*, *54*, 106-113.
- Bolli, R., Perin, E. C., Willerson, J. T., Yang, P. C., Traverse, J. H., Henry, T. D., & Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). (2020). Allogeneic mesenchymal cell therapy in anthracycline-induced cardiomyopathy heart failure patients: the CCTRN SENECA trial. *Cardio Oncology*, *2*(4), 581-595.
- Bouwer, N. I., Jager, A., Liesting, C., Kofflard, M. J., Brugts, J. J., Kitzen, J. J., & Levin, M. D. (2020). Cardiac monitoring in HER2-positive patients on trastuzumab treatment: a review and implications for clinical practice. *Breast*, *52*, 33-44.
- Calvillo-Argüelles, O., Abdel-Qadir, H., Suntheralingam, S., Michalowska, M., Amir, E., & Thavendiranathan, P. (2020). Trastuzumab-related cardiotoxicity and cardiac care in patients with HER2 positive metastatic breast cancer. *Am. J. Cardiol.*, *125*(8), 1270-1275.
- Demissei, B. G., Adusumalli, S., Hubbard, R. A., Denduluri, S., Narayan, V., Clark, A. S., & Ky, B. (2020). Cardiology involvement in patients with breast cancer treated with trastuzumab. *Cardio Oncology*, *2*(2), 179-189.
- Dempsey, N., Rosenthal, A., Dabas, N., Kropotova, Y., Lippman, M., & Bishopric, N. H. (2021). Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res. Treat.*, *188*(1), 21-36.
- De Sanctis, R., Giordano, L., D'Antonio, F., Agostinetto, E., Marinello, A., Guiducci, D., & Santoro, A. (2021). Clinical predictors of cardiac toxicity in HER2-positive early breast cancer patients treated with adjuvant sc versus iv trastuzumab. *Breast*, *57*, 80-85.
- Diaz, L. S. P., Schuman, M. L., Aisicovich, M., Toblli, J. E., Pirola, C. J., Landa, M. S., & García, S. I. (2020). Short-term doxorubicin cardiotoxic effects: involvement of cardiac Thyrotropin Releasing Hormone system. *Life Sci.*, *261*, 118346.
- Dobson, R., Ghosh, A. K., Ky, B., Marwick, T., Stout, M., Harkness, A., & British Society of Echocardiography (BSE) and the British Society of Cardio-Oncology (BCOS). (2021). BSE and BCOS Guideline for transthoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. *Cardio Oncology*, *3*(1), 1-16.

- dos Santos Cesário, J. M., de Paula Flauzino, V. H., de Oliveira Fernandes, L., Gomes, D. M., & da Silva Vitorino, P. G. (2021). Assistência de enfermagem aos pacientes com cardiotoxicidade induzidas por quimioterápicos. *RSD*, 10(6), e34210615355-e34210615355.
- Eiger, D., Franzoi, M. A., Pondé, N., Brandão, M., De Angelis, C., Nogueira, M. S., & de Azambuja, E. (2020). Cardiotoxicity of trastuzumab given for 12 months compared to shorter treatment periods: a systematic review and meta-analysis of six clinical trials. *ESMO open*, 5(1), e000659
- Fernandes, A. D., Fernandes, G. C., Mazza, M. R., Knijnik, L. M., Fernandes, G. S., Vilela, A. T. D., & Chaparro, S. V. (2020). Insuficiência cardíaca no Brasil subdesenvolvido: análise de tendência de dez anos. *Arq. Bras. Cardiol.*, 114, 222-231.
- Ghasemi, K., Vaseghi, G., & Mansourian, M. (2021). Pharmacological interventions for preventing anthracycline-induced clinical and subclinical cardiotoxicity: A network meta-analysis of metastatic breast cancer. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 27(2), 414-427.
- Hajjar, L. A., Costa, I. B. S. D. S. D., Lopes, M. A. C. Q., Hoff, P. M. G., Diz, M. D. P. E., Fonseca, S. M. R., & Kalil, R. (2020). Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia–2020. *Arq. Bras. Cardiol.*, 115, 1006-1043.
- He, X., Dai, X., Ji, J., Liu, H., Shi, G., & Yeung, S. C. J. (2022). Nine-Year Median Follow-up of Cardiotoxicity and Efficacy of Trastuzumab Concurrently with Anthracycline-Based and Anthracycline-Free Neoadjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Clin. Breast Cancer*, 22(1), e80-e90.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019
- Karlstaedt, A., Barrett, M., Hu, R., Gammons, S. T., & Ky, B. (2021). Cardio-oncology: Understanding the intersections between cardiac metabolism and cancer biology. *JACC Basic Transl Sci.*, 6(8), 705-718.
- Kolberg, H. C., Colleoni, M., Demetriou, G. S., Santi, P., Tesch, H., Fujiwara, Y., ... & Hanes, V. (2020). Cardiac safety of the trastuzumab biosimilar ABP 980 in women with HER2-positive early breast cancer in the randomized, double-blind, active-controlled LILAC study. *Drug Saf*, 43(3), 233-242.
- Koulaouzidis, G., Yung, A. E., Yung, D. E., Skonieczna-Żydecka, K., Marlicz, W., Koulaouzidis, A., & Charisopoulou, D. (2021). Conventional cardiac risk factors associated with trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cancer*, 45(5), 100723.
- Maddox, T. M., Januzzi Jr, J. L., Allen, L. A., Breathett, K., Butler, J., Davis, L. L., ... & Youmans, Q. R. (2021). 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 77(6), 772-810.
- Martha, J. W., Soedarsono, D. A., Iqbal, M., Astuti, A., Martanto, E., Akbar, M. R., & Sumantra, I. G. (2020). The effect of prophylactic carvedilol on subclinical left ventricular dysfunction after 1 cycle FAC chemotherapy in breast cancer patients. *IJC Heart Vasc.*, 29, 100575.
- Mazzutti, G. (2021). Cardiotoxicidade associada ao tratamento do câncer de mama: o papel do ventrículo direito.
- Nack, E., Koffer, P. P., Blumberg, C. S., Leonard, K. L., Huber, K. E., Fenton, M. A., ... & Hepel, J. T. (2020). New cardiac abnormalities after radiotherapy in breast cancer patients treated with Trastuzumab. *Clin. Breast Cancer*, 20(3), 246-252.
- Öztürk, C., Valdiyev, D., Becher, U. M., Weber, M., Nickenig, G., & Tiyerili, V. (2021). A novel scoring system to estimate chemotherapy-induced myocardial toxicity: risk assessment prior to non-anthracycline chemotherapy regimens. *IJC Heart Vasc.*, 33, 100751.
- Padegimas, A., Clasen, S., & Ky, B. (2020). Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc. Med.*, 30(1), 22-28.
- Pecoraro, M., Pinto, A., & Popolo, A. (2020). Trastuzumab-induced cardiotoxicity and role of mitochondrial connexin43 in the adaptive response. *Toxicol In Vitro*, 67, 104926.
- Rawat, P. S., Jaiswal, A., Khurana, A., Bhatti, J. S., & Navik, U. (2021). Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed. Pharmacother.*, 139, 111708.
- Rohde, L. E. P., Montera, M. W., Bocchi, E. A., Clausell, N. O., Albuquerque, D. C. D., Rassi, S., ... & Martins, W. D. A. (2018). Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq. Bras. Cardiol.*, 111(3), 436-539.
- Schettini, F., Pascual, T., Conte, B., Chic, N., Brasó-Maristany, F., Galván, P., ... & Prat, A. (2020). HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.*, 84, 101965.
- Schoffel, A., Thavendiranathan, P., Patrikar, A., Lee, D., & Abdel-Qadir, H. M. (2022). HEART FAILURE CARE AFTER EARLY-STAGE BREAST CANCER: A POPULATION-BASED MATCHED COHORT STUDY. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 79(9_Supplement), 1906-1906.
- Tan, A. R., Im, S. A., Mattar, A., Colomer, R., Stroyakovskii, D., Nowecki, Z., ... & FeDeriCa study group. (2021). Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.*, 22(1), 85-97.
- Wang, J., Niu, S., Dong, W., Wei, L., Ou, L., Zhang, T., ... & Fang, Y. (2020). A randomized phase I clinical trial comparing the pharmacokinetic, safety, and immunogenicity of potential biosimilar recombinant human HER2 monoclonal antibody for injection and trastuzumab in healthy Chinese adults. *Expert Opin Investig Drugs*, 29(7), 755-762.
- Wang, Y., Yin, X., Liang, X., Chen, Y., Pan, S., Chen, Z., ... & Liu, T. (2021). Three-dimensional vectorcardiographic characteristics of breast cancer patients treated with chemotherapy. *J Electrocardiol.*, 67, 23-30.
- Wedam, S., Fashoyin-Aje, L., Gao, X., Bloomquist, E., Tang, S., Sridhara, R., ... & Beaver, J. A. (2020). FDA approval summary: Ado-trastuzumab emtansine for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 26(16), 4180-4185.
- Yu, A. F., Moskowit, C. S., Lee Chuy, K., Yang, J., Dang, C. T., Liu, J. E., ... & Steingart, R. M. (2020). Cardiotoxicity surveillance and risk of heart failure during HER2 targeted therapy. *Cardio Oncology*, 2(2), 166-175.