

DOI: 10.35621/23587490.v7.n1.p620-635

## ESTUDO DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA PELO TRASTUZUMAB NA TERAPIA DO CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

### *STUDY OF CARDIOTOXICITY INDUCED BY TRASTUZUMAB IN HER-2 POSITIVE BREAST CANCER THERAPY*

José Isaac Alves de Andrade<sup>1</sup>  
Daniel Pinheiro Fernandes<sup>2</sup>  
Ingrid Yanne Gomes Ferreira<sup>3</sup>  
Letícia Rodrigues de Abrantes<sup>4</sup>  
Danielle Rocha Silva<sup>5</sup>

**RESUMO: OBJETIVO:** Analisar a cardiotoxicidade induzido pelo trastuzumab na terapia do câncer de mama HER2 positivo, a partir da literatura disponível. **MÉTODO:** Trata-se de uma revisão bibliográfica na qual foram utilizadas as bases de dado PubMed, SciELO e LILACS com os seguintes descritores: Trastuzumab, Cardiotoxicidade e Neoplasias da Mama. Foram utilizados os critérios de inclusão: texto completo e disponível, período de publicação compreendido entre 2014 a 2019 e nos idiomas inglês e português. Considerando os 40 artigos encontrados, 9 atendiam aos objetivos do estudo. **RESULTADOS:** A pesquisa evidenciou que embora o trastuzumab (Herceptin®) faça parte do esquema quimioterapêutico em pacientes com câncer de mama HER2 positivo, sua utilização aumenta o risco de desencadear disfunções cardíacas. Isso ocorre, pois o fármaco bloqueia a ativação do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) mediada pela *neuregulina-1* (NRG-1), resultando na diminuição de mecanismos intracelulares responsáveis pela atividade dos cardiomiócitos. Embora existam métodos e biomarcadores para avaliação da função cardíaca, ainda não são específicos para a detecção precoce dos agravos **CONCLUSÃO:** Dessa forma, os efeitos cardiotoxícos do trastuzumab podem acarretar agravos cardíacos que dificultam a sua utilização na terapêutica antitumoral, representando um desafio na garantia de um melhor prognóstico. Assim, é preocupação dos oncologistas realizar intervenções clínicas mais

<sup>1</sup> Discente do Curso Bacharelado em Farmácia pela Faculdade Santa Maria.

<sup>2</sup> Discente do Curso Bacharelado em Nutrição pela Faculdade Santa Maria.

<sup>3</sup> Discente do Curso Bacharelado em Farmácia pela Faculdade Santa Maria.

<sup>4</sup> Discente do Curso Bacharelado em Farmácia pela Faculdade Santa Maria.

<sup>5</sup> Docente e Coordenadora do Curso Bacharelado em Farmácia pela Faculdade Santa Maria. Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

adequadas frente a esse evento adverso, bem como desenvolver métodos que identifiquem precocemente essas alterações, como buscar avaliar biomarcadores cardíacos visando detectar antecipadamente o risco de danos cardíacos.

**Palavras chave:** Anticorpos Monoclonais. Receptor ErbB-2. Toxicidade.

**ABSTRACT: OBJECTIVE:** To analyze cardiotoxicity induced by trastuzumab in HER2 positive breast cancer therapy, based on the available literature. **METHOD:** This is a bibliographic review in which PubMed, SciELO and LILACS databases were used with the following descriptors: Trastuzumab, Cardiotoxicity and Breast Neoplasms. Inclusion criteria were used: full and available text, publication period from 2014 to 2019 and in English and Portuguese. Considering the 40 articles found, 9 met the objectives of the study. **RESULTS:** The research showed that although trastuzumab (Herceptin®) is part of the chemotherapy regimen in patients with HER2 positive breast cancer, its use increases the risk of triggering cardiac dysfunction. This occurs because the drug blocks the activation of human epidermal growth factor (HER2) mediated by neuregulin-1 (NRG-1), resulting in a decrease in intracellular mechanisms responsible for the activity of cardiomyocytes. Although there are methods and biomarkers for assessing cardiac function, they are not yet specific for the early detection of conditions **CONCLUSION:** Thus, the cardiotoxic effects of trastuzumab can cause cardiac problems that hinder its use in antitumor therapy, representing a challenge in ensuring a better prognosis. Thus, it is the concern of oncologists to perform more appropriate clinical interventions in the face of this adverse event, as well as to develop methods that identify these changes early, such as seeking to evaluate cardiac biomarkers in order to detect the risk of cardiac damage in advance.

**Keywords:** Antibodies Monoclonal. Receptor ErbB-2. Toxicity.

## **INTRODUÇÃO**

O câncer de mama representa um conjunto heterogêneo de doenças devido à diversidade de manifestações clínicas e morfológicas (CASTRO *et al.*, 2017). Configura-se como a neoplasia de maior incidência em mulheres no mundo, totalizando 24,2% dos casos em 2018 e sendo a causa mais comum de mortalidade por câncer em mulheres (BRASIL, 2019). No Brasil, é estimado para cada ano do triênio 2020-2022 o surgimento de 66.280 casos novos, correspondendo a um risco de 61,61 casos para cada 100.000 mulheres (INCA, 2019). Embora possua uma elevada incidência, se for diagnosticado nos estágios iniciais e realizado intervenções precocemente a sobrevida aumenta em cinco anos em 85% dos países desenvolvidos com prognóstico positivo (FERLAY *et al.*, 2015).

Os tumores do câncer de mama podem ser agrupados em subtipos moleculares definidos pelo seu padrão de expressão gênica por técnica de *microarray* de DNA ou por meio da imunohistoquímica. Em 2011, no 12<sup>th</sup> *Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel*, a classificação dos subtipos de câncer de mama através da abordagem imunohistoquímica ou hibridização fluorescente *in situ* passou a ser empregada na determinação dos esquemas terapêuticos. Foi adotada a análise dos receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP), da superexpressão dos receptores de fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) e do índice de proliferação celular (Ki-67) como marcadores tumorais para realizar essa classificação (SERRA *et al.*, 2014).

Assim, os tumores podem ser categorizados nos seguintes subtipos: luminal A, luminal B HER2 negativo, luminal B HER2 positivo, HER2 superexpresso (não luminal) e triplo negativo ou basal. A determinação desses subtipos torna-se fundamental para a escolha do tratamento mais adequado e a evolução clínica da doença. Os tumores positivos para os receptores hormonais RE e RP, como o luminal A, geralmente possuem menor tamanho, melhor prognóstico e melhor

sensibilidade a hormonioterapia quando comparada a tumores negativos para tais receptores (SARTURI; CUNHA-JÚNIOR; MORAIS, 2011).

Enquanto isso, em torno de 25% dos casos de câncer de mama detectados são HER2 positivos. Vários estudos apontam que esse receptor, responsável por regular a proliferação celular, quando se encontra amplificado (elevação da quantidade de genes HER2) ou superexpresso (aumento da quantidade de oncoproteínas HER2 presentes na superfície celular) está frequentemente associado a um prognóstico ruim caracterizado pelas células cancerosas apresentarem comportamento agressivo, com elevada taxa de proliferação e crescimento, maior poder de invasão e capacidade de desencadear metástase (CIRQUEIRA *et al.*, 2011).

Como estratégia terapêutica para mulheres com câncer de mama HER2 positivo em situação alto risco na pré-menopausa ou pós-menopausa, o Protocolo Clínico e Diretrizes de Tratamento (PCDT) do Ministério da Saúde recomenda a combinação da quimioterapia adjuvante com o trastuzumab. O trastuzumab (Herceptin®) é um anticorpo monoclonal humanizado, que atua através da ligação com o domínio extracelular da oncoproteína HER-2, bloqueando o ligante natural e regulando o receptor. Esse antineoplásico imunológico é indicado tanto para o câncer de mama inicial como em câncer de mama metastático na qual o tumor apresenta superexpressão do HER2, sendo no último caso utilizado como monoterapia em pacientes que já realizaram a quimioterapia ou em associação com outro quimioterápico, geralmente plactaxel ou docetaxel (BRASIL, 2017).

Apesar de o trastuzumab ter colaborado para um aumento na sobrevida das mulheres com câncer de mama HER2 positivo, ele apresenta alguns efeitos adversos, sendo o principal deles a cardiotoxicidade. As disfunções cardíacas, que podem ser potencializados com o uso concomitante com as antraciclinas, manifestam-se frequentemente por diminuição assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), em que na maior parte dos casos são reversíveis após a interrupção da droga. Estudos apontam que esse agravo estaria relacionado ao estresse oxidativo induzido por esse fármaco no endotélio vascular (DORES *et al.*, 2013). Portanto, é necessário a realização do monitoramento cardíaco durante a utilização do trastuzumab para diminuir a frequência e gravidade da disfunção

ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (VALENTE *et al.*, 2019).

O estudo tem por objetivo discorrer sobre a cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab na terapia dos pacientes com o câncer de mama HER2 positivo, de forma a contribuir para a promoção das discussões sobre os efeitos adversos inerentes a essa terapia.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura efetuada no período de 30 Janeiro a

25 de Fevereiro de 2020 nas bases de dados eletrônicas indexados Literatura Latino - americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Publicações Médicas (PubMed) e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) como também foram utilizados documentos e publicações do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC).

Para realização da pesquisa foram estabelecidos os seguintes descritores: “Trastuzumab”; “Cardiotoxicidade”; “Neoplasias da Mama” e suas traduções para o inglês: “Trastuzumab”; “Cardiotoxicity”; “Breast Neoplasms”. Todos os descritores utilizados para a pesquisa estão devidamente cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Para aprimorar e refinar a pesquisa, foram determinados os seguintes critérios de inclusão: a) artigos publicados nos últimos 5 anos (2015-2020); c) artigos completos de acesso aberto; d) artigos nos idiomas inglês e português. Assim como, foram definidos também critérios de exclusão, como: a) estudos duplicados entre as bases de dados; b) estudos não convenientes ao tema.

Para a busca e seleção dos artigos foram usados os seguintes procedimentos: 1) combinação dos três descritores na forma: “Trastuzumab” AND “Cardiotoxicidade” AND “Neoplasias da Mama”; e através de associações entre os termos, como: a) “Trastuzumab” AND “Cardiotoxicidade”; b) “Trastuzumab” AND

“Neoplasias da Mama”; c) “Cardiotoxicidade” AND “Neoplasias da Mama”, 2) foram selecionados e empregados os filtros, 3) foi realizada a análise dos títulos e resumos dos artigos que permaneceram após a aplicação dos filtros, na qual foram descartados aqueles que se repetiam nas bases de dados e que não condiziam à temática da pesquisa. Finalmente, foram selecionados os artigos significativos ao tema para a elaboração da revisão no intuito de examinar e debater o que existe de pertinente sobre o tema na literatura científica.

## RESULTADOS

Realizando as combinações com os descritores, sem o emprego dos critérios de inclusão e dos critérios de exclusão, foram identificados um total 3177 publicações, 1173 do BVS, 100 do LILACS e 1926 do PubMed, de acordo com a Tabela 1.

**Tabela 1** - Método de busca nas bases de dados BVS, PubMed e LILACS.

COMBINAÇÃO DE DESCRITORES	Nº DE ARTIGOS POR BASE DE DADOS
1) “ <i>Trastuzumab</i> ” AND “ <i>Cardiotoxicidade</i> ” AND “ <i>Neoplasias da Mama</i> ”	7 (SciELO) 532 (PubMed) 12 (LILACS)
2) “ <i>Trastuzumab</i> ” AND “ <i>Cardiotoxicidade</i> ”	11 (SciELO) 875 (PubMed) 14 (LILACS)
3) “ <i>Trastuzumab</i> ” AND “ <i>Neoplasias da Mama</i> ”	12 (SciELO) 6684 (PubMed) 65 (LILACS)
4) “ <i>Neoplasias da Mama</i> ” AND “ <i>Cardiotoxicidade</i> ”	8 (SciELO) 1357 (PubMed) 19 (LILACS)
<b>TOTAL = 9596 publicações</b>	

FONTE: Dados da pesquisa.

Com a aplicação dos critérios de inclusão, restaram 1458 publicações. Depois, os artigos foram avaliados segundo os critérios de exclusão. Realizada a

leitura dos títulos artigos, foram descartadas as duplicatas entre as bases de dados e após a leitura dos resumos desses estudos foram excluídos aqueles que não atendiam a proposta do tema, restando 40 publicações de interesse para a posterior leitura na íntegra.

Finalmente, depois de leitura criteriosa, foram selecionados 9 artigos que condiziam aos critérios estabelecidos. Estas publicações foram elencadas num quadro-resumo, em que foram evidenciadas as seguintes características: título do artigo, ano de publicação, autores e resultados do estudo.

**Quadro 1** - Informações sobre os artigos selecionados para a pesquisa.

TITULO	ANO	AUTORES	RESULTADOS
Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer	2018	NICOLAZZI, <i>et al.</i>	Foi visto que a cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe, diferentemente da antraciclina, está associada ao bloqueio da ativação do <i>epidermal growth factor receptor 2</i> (HER2) mediada pela <i>neuregulina-1</i> (NRG-1), que resulta em uma redução de mecanismos intracelulares cruciais para atividade dos cardiomiócitos, tais como manutenção da estrutura e função dos sarcômeros e eliminação de moléculas pró-oxidantes que estimulam a apoptose celular. Além disso, verificou-se que o estresse oxidativo leva à uma regulação positiva da angiotensina II, que é responsável por inibir NRG-1, o que impede a ligação de outros receptores da família <i>epidermal growth factor receptor tyrosine kinases</i> (ErbB), o que eleva ainda mais o estresse oxidativo nos cardiomiócitos. Adicionalmente, viu-se que um grupo de pacientes com câncer de mama metastático que receberam terapia combinada de doxorubicina e ciclofosfamida mais trastuzumabe apresentaram maior ocorrência de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) em comparação com os que receberam apenas os dois primeiros.

<p>Trastuzumab and target-therapy side effects: Is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies?</p>	<p>2016</p>	<p>RICCIO, G. et al.</p>	<p>Verificou-se que o efeito cardiotoxíco do tratamento com trastuzumabe persistiu mesmo após a finalização do tratamento. Foi evidenciado que após 3-5 anos da interrupção no tratamento com trastuzumabe, houve um aumento progressivo dos efeitos cardiotoxícos. Também foram elucidados outros mecanismos pelos quais o trastuzumabe induz a cardiotoxicidade. Como efeitos associados à alterações em genes envolvidos em funções cardíacas importantes, como adaptação da pressão, contratilidade e vasodilatação, como também em genes que regulam o reparo do DNA, apoptose e função mitocondrial. Além disso, constatou-se que o trastuzumabe elevou os níveis 4-hidroxinonenal (4-HNE) e 3-nitrotirosina (NT) no miocárdio, produtos relacionados ao estresse oxidativo, que podem gerar disfunção mitocondrial e danificar o tecido cardíaco. Sugere-se assim, que os efeitos cardiotoxícos gerados por esse medicamento podem continuar, mesmo após a finalização do tratamento.</p>
<p>Breast cancer therapy and cardiovascular risk: focus on trastuzumab</p>	<p>2015</p>	<p>SANDOO, A.; KITAS, G.; CARMICHAEL, A. R.</p>	<p>Viu-se que a inibição da via NRG-1/HER2 mediada pelo trastuzumabe, representa um ciclo vicioso que forma progressivamente espécies reativas de oxigênio (EROs), aumentando o estresse oxidativo nas células, tendo como uma das principais alterações a redução na enzima <i>endothelial nitric oxide synthase</i> (eNOS), responsável pela produção de óxido nítrico (NO), vasodilatador que inibe danos aos vasos. Tendo como consequência a disfunção endotelial, importante fator de risco associado à eventos cardiovasculares, inclusive a ICC. Sugere-se assim, que o trastuzumabe, além de induzir a apoptose celular no músculo cardíaco através do aumento do estresse oxidativo, pode também estimular o processo de disfunção endotelial, sobretudo em indivíduos com doenças cardíacas concomitantes, como a hipertensão.</p>

<p>Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies.</p>	<p>2017</p>	<p>NEMETH, et al.</p>	<p>Verificou-se que os primeiros ensaios clínicos para avaliar a eficácia do trastuzumabe demonstraram boa tolerância em todas as doses (50 à 100mg) e não foram relatados efeitos cardiotoxíco significativos. Contudo, estudos multicêntricos posteriores, em que foram utilizadas doses mais frequentes e maiores, baseadas no peso corpóreo, revelaram um número inesperado de eventos cardíacos, sendo que a maior incidência foi verificada naqueles que utilizaram o trastuzumabe e antraciclina juntos. Sugere-se então, que embora o trastuzumabe contribua para a sobrevida na vigência da doença, os pacientes devem ser investigados antes de serem selecionados para o tratamento, pois seus efeitos sobre o coração pode diminuir significativamente os benefícios da sobrevida.</p>
<p>Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTTO substudy (BIG 1-06)</p>	<p>2018</p>	<p>PONDE, N. et al.</p>	<p>Este estudo, buscou identificar alterações nos níveis de dois marcadores de dano cardíaco, a <i>troponin T</i> (TnT) e o <i>amino-terminal fragment of brain natriuretic peptide</i> (NT-proBNP), em pacientes com câncer de mama recebendo terapia anti-HER2 (lapatinibe e/ou trastuzumabe) durante 2 semanas. De uma amostra randomizada de 455 pacientes, verificou-se que houve 13 eventos cardíacos em 11 pacientes, dentre esses, 5 tiveram elevação nos níveis séricos de NT-proBNP e nenhum de TnT. Devido ao número reduzido de eventos não foi possível associar as alterações nesses biomarcadores com a cardiotoxicidade.</p>

<p>Cardiac Sympathetic Hyperactivity after Chemotherapy: Early Sign of Cardiotoxicity?</p>	<p>2015</p>	<p>GUIMARÃES <i>et al.</i></p>	<p>A finalidade dessa pesquisa foi analisar a ocorrência de alterações cardiovasculares entre pacientes com câncer de mama durante à quimioterapia com antracíclicos e trastuzumabe e apenas a antracíclico. Observou-se que o 123I-mIBG apresenta-se como um potencial marcador inicial de lesão cardíaca na avaliação da atividade simpática cardíaca em portadoras de câncer de mama sob o uso de drogas potencialmente cardiotoxícas. O uso antraciclina acarretou em uma hiperatividade adrenérgica cardíaca, sendo a frequência e intensidade muito maior quando usado com o trastuzumab.</p>
<p>A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients</p>	<p>2016</p>	<p>MATOS <i>et al.</i></p>	<p>O estudo buscou investigar se as características basais, nível <i>amino-terminal fragment of brain natriuretic peptide</i> (NT-proBNP) e parâmetros ecocardiográficos são possíveis preditores de disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe. Após a análise, os autores sugeriram que esses parâmetro não consistem em ferramentas confiáveis para detectar disfunção cardíaca precoce em quimioterapia em pacientes submetidos a trastuzumabe pós-dose baixa de adjuvante à terapia com antraciclina.</p>
<p>Risk of Congestive Heart Failure in Early Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Treatment With Trastuzumab: A Meta- Analysis</p>	<p>2016</p>	<p>LONGO <i>et al.</i></p>	<p>Realizou-se uma meta-análise para elucidar o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em pacientes com câncer de mama inicial que receberam diferentes durações de trastuzumabe adjuvante. O trastuzumab aumenta o risco de ICC de alto grau no acompanhamento a longo prazo de pacientes com HER2 positivo em comparação com os grupos controle. Percebeu-se um risco maior de ICC associada ao trastuzumab em relação a sua não utilização com uma dose de carga de 8 mg / kg e duração do tratamento de 2 anos.</p>

Pharmacodynamic modeling of cardiac biomarkers in breast cancer patients treated with anthracycline and trastuzumab regimens	2018	SCHULTINK <i>et al.</i>	A finalidade do estudo foi quantificar a cinética e a relação exposição-resposta da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), da troponina T e NT-proBNP, em pacientes com diagnóstico precoce de câncer de mama recebendo antraciclinas seguido de trastuzumab. Modelos farmacodinâmicos para troponina T e FEVE foram desenvolvidos com sucesso, identificando a concentração máxima de troponina T após o tratamento com antraciclina como um determinante significativo para o declínio da FEVE induzida por trastuzumabe. Não foi possível demonstrar que alterações no NT-proBNP estejam relacionadas com a cardiotoxicidade induzida por antraciclina ou trastuzumabe.
--	------	-------------------------	---

## DISCUSSÃO

Embora o emprego do trastuzumab nos regimes quimioterapêuticos tenha impactado no aumento da sobrevida vida de pacientes com câncer de mama HER2 positivo, o surgimento de problemas cardiovasculares devido a sua utilização acaba comprometendo a qualidade de vida e representando um potencial risco à saúde dos pacientes. Segundo estudo retrospectivo realizado pelo Comitê Independente de Revisão e Avaliação Cardíaca de diversos ensaios clínicos, as disfunções cardíacas associadas ao uso desse anticorpo geralmente são cardiomiopatias caracterizada por FEVE e sintomas e sinais associados a ICC, incluindo, entre outros, taquicardia, galope S3 ou ambos (NEMETH *et al.*, 2017).

A toxicidade ao sistema cardiovascular é decorrente de um processo de disfunção endotelial, pois o trastuzumab inibe os receptores HER2, o que impede a dimerização com o complexo neuregulina - HER4. Isso subsequentemente leva a uma redução na expressão de óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e biodisponibilidade de óxido nítrico, ao lado de um aumento concomitante de angiotensina II e espécies reativas de oxigênio. Esses processos culminam em

disfunção endotelial, manifestada por capacidade vasodilatadora reduzida, tônus vasoconstritor aprimorado e lesão endotelial (SANDOO; KITAS; CARMICHAEL, 2015).

Observou-se que o trastuzumab não provoca alterações morfológicas nos cardiomiócitos, explicando a melhora da função cardíaca após a interrupção do tratamento (NICOLAZI *et al.*, 2018). Porém, Riccio *et al* (2016) observaram que o efeito cardiotóxico nos pacientes prevaleceram mesmo após a finalização da terapia. Após 3-5 anos do tratamento com trastuzumab ter sido interrompido, foi apontado um aumento da disfunção cardíaca. Isso releva que apesar da reversibilidade da toxicidade, em alguns casos os danos provocados pelo uso do anticorpo podem persistir cronicamente, comprometendo a qualidade de vida desses pacientes.

Enquanto a literatura mundial aponta que os efeitos cardiotóxicos que acarretam na suspensão do trastuzumab tem uma incidência de 0 a 4,1%, no estudo de Santos *et al.* (2014), essa incidência chegou a 11% das participantes do estudo, apesar dessa comparação não ser adequada devido o baixo número de participantes dessa pesquisa. Os autores enfatizaram que num total de 52 pacientes, em que todas eram mulheres e possuíam idade média de 47,6 anos (26 a 64 anos), o tratamento necessitou ser suspenso em 6 (11%) em virtude da redução definitiva da fração de ejeção ventricular. Isso poderia ser influenciado pelas condições socioeconômicas menos favorecidas ou por um diagnóstico em estágios mais avançados.

Como elucidado na meta-análise de Longo *et al.* (2016), o trastuzumab aumenta significativamente em até três vezes o risco de pacientes com câncer de mama HER2 positivo desenvolverem insuficiência cardíaca congestiva de alto grau em comparação com os controles. Em decorrência do risco de cardiotoxicidade da terapia adjuvante com o trastuzumab, especialmente usado durante 2 anos, o estudo sugere que a duração ideal de uso do trastuzumab com câncer de mama inicial seja de 1 ano.

As antraciclina são agentes quimioterápicos comumente associados com o trastuzumab no tratamento do câncer de mama HER2 positivo. Essa classe também pode induzir lesões cardíacas, caracterizada por alterações estruturais nos cardiomiócitos que geralmente não são reversíveis, ao contrário da disfunção

induzida pelo trastuzumab que não é dependente da dose e é geralmente reversível. Por isso, a combinação desses dois fármacos pode exacerbar e precipitar em agravos por agirem em mecanismos distintos de danos a homeostase cardiovascular. Isso acaba implicando na interrupção do tratamento com o anticorpo, o que aumenta a possibilidade de recorrência do tumor (NICOLAZI *et al.*, 2018).

Guimarães *et al.* (2015), destacam que o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca ocorre em até 27% das pacientes que fazem o uso de antraciclina com trastuzumab. Isso estaria associado também ao fato de que a disfunção ventricular pode ser precedida por uma disfunção do sistema nervoso simpático (adrenérgico), numa tentativa do organismo manter a homeostase cardiovascular num quadro de redução do débito cardíaco na IC. Os resultados desse estudo sugeriram que a alteração na atividade simpática cardíaca medida pela cintilografia com <sup>123</sup>I-MIBG precedeu sinais clínicos de IC e a queda na FEVE. Essa hiperatividade adrenérgica pode representar o início de uma IC sintomática, caso essa disfunção neurormonal progrida.

O desenvolvimento de métodos capazes de detectar precocemente a toxicidade cardíaca no estágio inicial representa uma área importante em que faz necessários mais esforços que aprimorem os padrões atuais. Schultink *et al.* (2017) demonstraram através de modelos farmacodinâmicos para *troponina T* (TnT) e FEVE uma relação direta entre o aumento na concentração basal de TnT e da concentração de antraciclina e que altos níveis de TnT de pico são preditivos para essa alta sensibilidade ao declínio da FEVE induzida por trastuzumab. Além disso, os dados da pesquisa também revelam que alterações no NT- proBNP não são satisfatórias na detecção da cardiotoxicidade induzida por esses agentes.

Assim, é necessário investigar potenciais biomarcadores cardíacos capazes de prever a toxicidade cardíaca precocemente. Entretanto, Ponde *et al.* (2018), relataram que não foi possível ainda associar o emprego de biomarcadores cardíacos, como *troponina T* e o *amino-terminal fragment of brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) com a detecção precoce da cardiotoxicidade desencadeada pelo trastuzumab. Isso porque de 455 pacientes do estudo, apenas 11 pacientes apresentaram eventos cardíacos e somente 5 dessas tiveram elevação nos níveis séricos de NT-proBNP e nenhum de TnT. Com isso, percebe-se que a maioria dos

estudos que visam analisar a utilidade de biomarcadores, especialmente o NT-proBNP na predição da cardiotoxicidade do trastuzumabe são desapontadora. Entretanto, visto à sua ampla disponibilidade e baixo custo, o NT-proBNP ainda é bastante utilizado nos estudos.

Em contrapartida de muitos dados na literatura apontar condições cardíacas prévias aumentarem a chance de problemas cardíacos com o uso do trastuzumab, Matos *et al.* (2016) revela que fatores como idade, hipertensão arterial sistêmica, índice de massa corpórea, FEVE basal, e NT-proBNP não são preditores de disfunção cardíaca em pacientes com câncer de mama positivo para HER2 submetidas a terapia adjuvante com trastuzumabe após baixas doses de antraciclina. Nessas pacientes, foram identificados na ecocardiografia uma FEVE basal alta-normal. Uma redução na FEVE  $\geq 10\%$  em pacientes com FEVE basal alta-normal, ainda que estatisticamente significativa, não é clinicamente relevante e nem indício de disfunção cardíaca.

## **CONCLUSÃO**

O aumento da sobrevida de pacientes com câncer de mama HER2 positivo com o uso do trastuzumab e o aparecimento de reações adversas em função de sua utilização levantaram novas e importantes desafios para os médicos. Atualmente, o manejo correto e a detecção precoce da cardiotoxicidade é uma questão crítica para cardiologistas e oncologistas, especialmente porque muitos pontos ainda permanecem desconhecidos.

Assim, são necessárias mais investigações que elucidem questões acerca da disfunção endotelial em pacientes tratados com trastuzumab quando comparados a grupos não tratados com trastuzumab e controles saudáveis, bem como verificar impacto dos fatores de risco clássicos de doença cardiovascular e seu controle sobre o exposto acima. Tais dados permitirão compreender os processos que desencadeiam a ICC após a terapia com trastuzumab, o que implicará na aplicação

de possíveis intervenções farmacológicas e alternativas não farmacológicas capazes de melhorar os resultados cardiovasculares nesses pacientes.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Mario Jorge Sobreira da Silva. Instituto Nacional do Câncer (Org.). **ABC do Câncer: Abordagens Básicas para Controle do Câncer**. 5. ed. Rio de Janeiro: Coordenação de Ensino, 2019. 111 p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 30 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). **Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

CASTRO, R. C. B. *et al.* Câncer. In: COMINETTI, C.; ROGERO, M. M.; HORST, M. A. (Org.). **Genômica Nutricional: Dos Fundamentos a Nutrição Molecular**. Barueri: Manole Ltda., 2017. Cap. 25. p. 339-355.

CIRQUEIRA, M. B. *et al.* Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, v. 39, n. 10, p. 499-503, 2011.

DORES, H. *et al.* Detecção de cardiotoxicidade subclínica induzida por trastuzumabe em portadoras de câncer de mama. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 100, n. 4, p. 328-332, 2013.

FERLAY, J. *et al.*, 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, pp. E359-E386.

GUIMARÃES, S. L. P. de M. M. *et al.* Cardiac Sympathetic Hyperactivity after Chemotherapy: Early Sign of Cardiotoxicity? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p.228- 234, 2015.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em 19 de Fevereiro de 2020.

LONG, H. *et al.* Risk of Congestive Heart Failure in Early Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Treatment With Trastuzumab: A Meta-Analysis. **The Oncologist**, v. 21, n. 5, p.547-554, 2016.

MATOS, E. *et al.* A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 1, p.40-47, 2016.

NEMETH, B. T. *et al.* Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. **British journal of pharmacology**, v. 174, n. 21, p. 3727-3748, 2017.

NICOLAZZI, M. A. *et al.* Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. **European Review For Medical And Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 22, n. 7, p.2175-2185, 2018.

PONDE, Noam *et al.* Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTTO sub-study (BIG 1-06). **Breast Cancer Research And Treatment**, v. 168, n. 3, p.631-638, 2017.

RICCIO, G. *et al.* Trastuzumab and target-therapy side effects: Is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies? **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 12, n. 5, p.1124-1131, 2016.

SANDOO, A.; KITAS, G.; CARMICHAEL, A. Breast cancer therapy and cardiovascular risk: focus on trastuzumab. **Vascular Health And Risk Management**, v.11, p.223-228, 2015.

SANTOS, T. P. *et al.* Avaliação epidemiológica das pacientes com câncer de mama tratadas com trastuzumabe no Hospital de Base de Brasília. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 10, n. 36, p.55-59, 2014.

SARTURI, P. R.; JÚNIOR, A. D. C.; DE MORAIS, C. F.. Perfil imunohistoquímico do câncer de mama de pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel-Paraná. **CEP**, v. 85817, p. 050, 2012.

SERRA, K. P. *et al.* Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 12, p. 575-580, 2014.

SCHULTINK, A. H. M. de V. *et al.* Pharmacodynamic modeling of cardiac biomarkers in breast cancer patients treated with anthracycline and trastuzumab regimens. **Journal Of Pharmacokinetics And Pharmacodynamics**, v. 45, n. 3, p.431-442, 2018.

VALENTE, P. M. S. *et al.* A Importância do Monitoramento e da Identificação Precoce de Cardiotoxicidade do Tratamento com Trastuzumabe no Câncer de Mama: Relato de Caso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 3, 2019.