

Cardiotoxicidade nas Terapias Neoadjuvante e Adjuvante do Câncer de Mama

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.404>

Cardiotoxicity in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer

Cardiotoxicidad en Terapias de Câncer de Mama Neoadyuvante y Adyuvante

Livia Christina de Oliveira Pina¹; Flavia Axelband²; Maria Fernanda Barbosa³; Mario Jorge Sobreira da Silva⁴

Resumo

Introdução: O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres em todo o mundo, representando quase 25% de todos os casos de câncer. Alguns fármacos possuem características peculiares relacionadas à cardiotoxicidade. **Objetivo:** Analisar a incidência, as características clínicas e os fatores de risco associados à ocorrência de cardiotoxicidade em pacientes submetidas ao protocolo doxorrubicina e ciclofosfamida seguido ou não de taxanos e naquelas que realizaram o mesmo protocolo associado ao trastuzumabe. **Método:** Trata-se de um estudo de coorte realizado em um hospital público do Rio de Janeiro. Foram incluídas 153 pacientes que iniciaram tratamento entre os meses de setembro e novembro de 2012. A cardiotoxicidade foi definida com base nos critérios do *Cardiac Review and Evaluation Committee* e da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Foi calculado o risco relativo (RR), utilizando-se um intervalo de confiança (IC) de 95%. **Resultados:** A incidência de cardiotoxicidade foi de 17%. Observou-se queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 31,3% e 52,2% das pacientes nos grupos *human epidermal growth factor receptor-type 2* (HER-2) negativo e positivo, respectivamente. Foram identificados três casos de insuficiência cardíaca, sendo dois em pacientes HER-2 positivas. As pacientes que utilizaram trastuzumabe apresentaram maior risco de desenvolver cardiotoxicidade (RR=3,53; IC 95%: 1,84-6,79) em comparação com as mulheres do grupo HER-2 negativo. **Conclusão:** Foi possível verificar a ocorrência de casos de cardiotoxicidade em ambos os grupos com maior incidência para o grupo HER-2 positivo. **Palavras-chave:** Cardiotoxicidade; Neoplasias da Mama; Doxorrubicina; Ciclofosfamida; Trastuzumab.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common among women worldwide, accounting for almost 25% of all cancer cases. Some drugs have a peculiar characteristic related to cardiotoxicity. **Objective:** Analyze the incidence, clinical characteristics and risk factors associated with cardiotoxicity in patients undergoing protocol doxorubicin and cyclophosphamide followed or not by taxanes and in those who underwent the same protocol associated with trastuzumab. **Method:** Cohort study conducted in a public hospital in Rio de Janeiro. 153 patients were included between September and November 2012. Cardiotoxicity was defined based on the criteria of the Cardiac Review and Evaluation Committee and the Brazilian Society of Cardiology. The relative risk (RR) was calculated using a 95% confidence interval (CI). **Results:** The incidence of cardiotoxicity was 17%. Left ventricular ejection fraction decreased in 31.3% and 52.2% of the patients in the negative and positive *human epidermal growth factor receptor-type 2* (HER-2) groups, respectively. Three cases of heart failure were identified, two in HER-2 positive patients. Patients using trastuzumab had a higher risk of developing cardiotoxicity (RR=3.53; CI 95%: 1.84-6.79) compared to women in the HER-2 negative group. **Conclusion:** It was possible to verify the occurrence of cases of cardiotoxicity in both groups with higher incidence for the HER-2 positive group.

Key words: Cardiotoxicity; Breast Neoplasms; Doxorubicin; Cyclophosphamide; Trastuzumab.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es el más común entre las mujeres en todo el mundo, y representa casi el 25% de todos los casos de cáncer. Algunos medicamentos tienen característica peculiar relacionada con la cardiotoxicidad. **Objetivo:** Analizar la incidencia, las características clínicas y los factores de riesgo asociados con la cardiotoxicidad en pacientes sometidos al protocolo doxorubicina y ciclofosfamida seguidos o no por taxanos y en aquellos que se sometieron al mismo protocolo asociado con trastuzumab. **Método:** Este es un estudio de cohorte realizado en un hospital público en Río de Janeiro. Se incluyeron 153 pacientes que comenzaron el tratamiento entre septiembre y noviembre de 2012. La cardiotoxicidad se definió según los criterios del Comité de Revisión y Evaluación Cardíaca y la Sociedad Brasileña de Cardiología. El riesgo relativo (RR) se calculó utilizando un intervalo de confianza (IC) del 95%. **Resultados:** La incidencia de cardiotoxicidad fue del 17%. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuyó en el 31,3% y el 52,2% de los pacientes en los grupos *human epidermal growth factor receptor-type 2* (HER-2) negativo y positivo, respectivamente. Se identificaron tres casos de insuficiencia cardíaca, dos en pacientes con HER-2 positivo. Los pacientes que usaban trastuzumab tenían un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad (RR=3,53; IC 95%: 1,84-6,79) en comparación con las mujeres en el grupo negativo HER-2. **Conclusión:** Fue posible verificar la aparición de casos de cardiotoxicidad en ambos grupos con mayor incidencia para el grupo HER-2 positivo. **Palabras clave:** Cardiotoxicidad; Neoplasias de la Mama; Doxorrubicina; Ciclofosfamida; Trastuzumab.

¹ Grupo Oncoclínicas. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7876-6271>

² Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-9805-0425>

³ INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2018-6151>

⁴ INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0477-8595>

Endereço para correspondência: Livia Christina de Oliveira Pina. Praia de Botafogo, 300 - 10º andar - Botafogo. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 22250-905. E-mail: liviapina@yahoo.com.br



INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres em todo o mundo, representando quase 25% de todos os casos de câncer¹. Para o Brasil, foram estimados 59.700 novos casos de câncer de mama para cada ano do biênio 2018-2019².

As modalidades terapêuticas para o câncer de mama podem envolver o tratamento local (radioterapia e cirurgia) e/ou o tratamento sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica)³. O tratamento medicamentoso acarreta, na maioria das vezes, o aparecimento de diversas reações adversas que são comuns a muitos protocolos; entre elas, a cardiotoxicidade, efeito adverso bem estabelecido de vários medicamentos utilizados no tratamento de câncer de mama, como antineoplásicos antracíclicos e o anticorpo monoclonal trastuzumabe⁴.

A toxicidade cardíaca associada ao tratamento oncológico é uma fonte crescente de morbidade e mortalidade significativas e pode variar de disfunção miocárdica subclínica à insuficiência cardíaca irreversível ou mesmo à morte. Doses cumulativas e uso concomitante de terapias adjuvantes, radioterapia em tórax combinadas com outros fatores de risco, como doença cardiovascular preexistente, idade, obesidade, tabagismo, hipertensão, diabetes e inatividade física, podem aumentar a vulnerabilidade cardiovascular⁵.

Entre as diversas manifestações clínicas da cardiotoxicidade, a disfunção ventricular sistólica e diastólica assintomática ou sintomática varia entre 5% e 30%, sendo mais frequente nos pacientes que apresentam fatores de risco. A cardiotoxicidade pode ser confirmada por um dos critérios, a saber: 1) miocardiopatia com redução da medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) quer seja global ou mais gravemente acometendo o septo interventricular; 2) sintomas associados à insuficiência cardíaca; 3) sinais associados à insuficiência cardíaca, tais como galope S3, taquicardia ou ambos; 4) redução na FEVE em comparação com a basal, de pelo menos 5% até menos de 55%, com sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca concomitantes, ou redução na FEVE na faixa de pelo menos 10% até menos de 55%, sem sinais ou sintomas concomitantes^{6,7}.

Como a toxicidade pode se manifestar em qualquer momento durante o uso do medicamento ou até mesmo anos depois da finalização do tratamento, torna-se necessária a vigilância das manifestações clínicas. Na prática clínica, a modalidade de imagem (ecocardiograma, *Multigated Acquisition Scan* - MUGA Scan, ou ressonância magnética cardiovascular) é usada como principal método de detecção de cardiotoxicidade em pacientes com câncer.

O ecocardiograma tem sido a opção mais utilizada em razão do baixo custo, fácil acesso e caráter não invasivo^{7,8}.

Em virtude dos poucos estudos encontrados na literatura brasileira, que mostram a importância do monitoramento e acompanhamento na detecção da cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama, este estudo torna-se relevante para evidenciar a necessidade de se criarem estratégias para melhor vigilância dessas reações ao longo do tratamento. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi analisar a incidência, as características clínicas e os fatores de risco associados à ocorrência de cardiotoxicidade em pacientes submetidas ao protocolo doxorubicina e ciclofosfamida (AC) seguido ou não de taxanos e, também, naquelas que realizaram o mesmo protocolo associado ao trastuzumabe para os tratamentos neoadjuvante e adjuvante de câncer de mama.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de coorte realizado em um hospital especializado no tratamento do câncer de mama, situado no município do Rio de Janeiro.

O hospital possui 52 leitos ativos, quatro salas de cirurgia, centro radiológico e radioterapia, laboratório e farmácia.

Existem diversos protocolos de quimioterapia utilizados na instituição, porém são comumente usados, como primeira linha de tratamento, os esquemas de neoadjuvância e adjuvância, conforme apresentado no Quadro 1.

Para monitorar os efeitos cardiotoxícos provocados pela terapia medicamentosa do câncer de mama, o Serviço

Quadro 1. Protocolos comumente utilizados como primeira linha de tratamentos neoadjuvante e adjuvante para câncer de mama e estabelecidos na instituição investigada

Protocolos	Doses
AC → docetaxel	Doxorrubicina 60 mg/m ² IV + ciclofosfamida 600 mg/m ² IV 4 ciclos a cada 21 dias, seguidos de docetaxel 100 mg/m ² IV 4 ciclos a cada 21 dias
HER-2 positivo: AC → docetaxel e trastuzumabe	As pacientes seguem o esquema anterior, porém, ao iniciar docetaxel, associa-se trastuzumabe 8 mg/kg dose de ataque, seguido de 6 mg/kg IV a cada 3 semanas até completar 1 ano de trastuzumabe
Pacientes sem condições clínicas de receber docetaxel	AC seguido de paclitaxel 80 mg/m ² IV semanal por 12 semanas

Legendas: AC = doxorubicina e ciclofosfamida; HER-2 = *human epidermal growth factor receptor-type 2*; IV = intravenoso.

de Oncologia Clínica do hospital sugere que os exames de ecocardiograma sejam realizados antes do primeiro ciclo do protocolo AC. Nos casos em que as pacientes utilizam o trastuzumabe, o monitoramento deve ser feito antes de iniciar o tratamento com o anticorpo monoclonal e também a cada três meses durante a terapia.

O período de seleção de pacientes para a pesquisa deu-se entre os meses de setembro a novembro de 2012. O cálculo amostral considerou uma estimativa anual de 400 pacientes, uma margem de erro de 5% e um intervalo de confiança de 95%, resultando em uma amostra de 153 pacientes.

Foram incluídas no estudo todas as pacientes em tratamentos neoadjuvante e adjuvante de câncer de mama, submetidas, no mínimo, a quatro ciclos do protocolo AC, seguido ou não de docetaxel (ou paclitaxel), sendo elas *human epidermal growth factor receptor-type 2* (HER-2) positivo ou negativo. Foram excluídas do estudo aquelas que por algum motivo tiveram mudança no protocolo terapêutico por progressão de doença (mudança para tratamento paliativo) ou por outro tipo de toxicidade relacionada ao tratamento, e as pacientes que foram selecionadas para algum estudo de pesquisa clínica. Todas as pacientes HER-2 negativo foram acompanhadas até o último ciclo de taxanos, caso tenha sido feito. Já as pacientes que fizeram tratamento com trastuzumabe (HER-2 positivo) foram acompanhadas até o final do tratamento.

Inicialmente, foi feita uma identificação do número de pacientes em tratamento com protocolo AC no período correspondente à pesquisa. Para realizar essa triagem, foram utilizados os mapas de registro mensal de quimioterapia, nos quais os farmacêuticos anotam diariamente todos os pacientes em tratamento e os respectivos medicamentos e doses utilizados.

Feita a seleção prévia das pacientes que iniciaram tratamento quimioterápico naquele período, as principais informações obtidas do prontuário foram transcritas para um diário de campo, no qual constaram as seguintes informações: número de identificação do paciente em ordem numérica crescente; número da matrícula do paciente; resultado imuno-histoquímico para HER-2; presença de cardiotoxicidade; valor da FEVE; sintomas; interrupção do tratamento; conduta do tratamento após interrupção, se necessário; data de realização do ecocardiograma; frequência do ecocardiograma conforme preconizado pela instituição.

Todos os dados foram compilados em uma planilha criada no *software Excel* na versão *Microsoft® Office Excel 2003* para organização e análise posterior dos resultados encontrados durante o estudo. Nessa planilha, os nomes das pacientes foram sequenciados por meio de codificação numérica para não expor a sua identificação, na qual somente o pesquisador principal teve acesso.

A incidência de cardiotoxicidade foi avaliada de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Cardiac Review and Evaluation Committee* (CREC) e por meio do levantamento das principais manifestações clínicas cardiotóxicas descritas pela *I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia*⁶. Dessa forma, para obtenção dos dados, verificaram-se os laudos dos exames de ecocardiograma anexados em prontuários realizados na instituição ou fora dela, ou por meio eletrônico (on-line) pelo portal Intranet. No decorrer da leitura dos prontuários, foi observado, se houve ou não, presença de sintomas descritos ao longo da terapia medicamentosa⁹.

Em se tratando de uma pesquisa na qual se busca identificar a ocorrência de cardiotoxicidade, a incidência foi considerada alta se os casos de insuficiência cardíaca tiverem sido superiores aos encontrados nos estudos clínicos de fase III^{10,11}.

Foi calculado o risco relativo (RR) de cardiotoxicidade, utilizando-se um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Para verificar a frequência de realização do exame de ecocardiograma conforme preconizado pela instituição inicialmente, foi feita uma comparação entre as datas do início dos ciclos da terapia com as datas de realização dos exames. Feito isso, foi detectado o número de pacientes que realizou o exame antes do primeiro ciclo de AC, quantas fizeram o exame antes do docetaxel e trastuzumabe e quantas realizaram com frequência de três meses.

O perfil de redução da FEVE foi analisado segundo os critérios estabelecidos pelo CREC. Logo, foi considerada cardiotoxicidade quando a redução da FEVE em comparação com a basal foi de pelo menos 5% até menos de 55% com sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca concomitantes; ou quando a redução na FEVE esteve na faixa de pelo menos 10% até menos de 55% sem sinais ou sintomas concomitantes⁹.

Na análise do perfil de redução da FEVE, foi feita uma comparação entre os valores absolutos obtidos por meio do exame de ecocardiograma realizado antes do primeiro ciclo de AC e o último exame realizado no período correspondente à pesquisa.

Foi considerado critério adequado para interrupção ou suspensão do tratamento, se as condutas médicas tiverem seguido as recomendações descritas na literatura, a saber: 1) se, no grupo HER-2 negativo, houver redução de mais de 10% associada à FEVE menor que 50%; 2) se, durante a terapia com trastuzumabe, houver redução sintomática da FEVE entre 10% a 15% e abaixo de 55%; ou 3) nos casos em que se observou redução de mais de 16% independentemente se o valor absoluto da FEVE estiver ou não dentro do limite de normalidade^{12,13}.

Com base nas recomendações da literatura como critério para descontinuar o tratamento, foi verificado

se houve algum caso de interrupção ou suspensão no tratamento por causa da ocorrência de efeito cardiotoxíco a partir do relato médico feito em prontuário.

O projeto de pesquisa foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), sob o número de parecer 339793. Foi autorizada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Conforme a Declaração de Helsinque, os resultados apresentados estão de acordo com os princípios éticos que regem a pesquisa clínica realizada com seres humanos e garantem a confidencialidade das informações obtidas durante o estudo.

RESULTADOS

Após a realização da triagem, verificou-se que 165 pacientes iniciariam o protocolo AC. Ao longo do acompanhamento dessas pacientes, 12 delas foram retiradas do estudo após a aplicação dos critérios de exclusão; das quais, sete apresentaram progressão de doença e, por isso, foram submetidas a outro protocolo; quatro apresentaram outras toxicidades ao tratamento; e uma paciente foi inserida em um estudo de pesquisa clínica, restando um total de 153 pacientes. As principais causas de exclusão foram a progressão de doença detectada durante os ciclos de AC, ocasionando mudança do protocolo de tratamento e intolerância à quimioterapia em razão das reações, como neutropenia febril antes de completar o quarto ciclo de AC.

Das 153 pacientes incluídas, 130 (85%) pertenciam ao grupo HER-2 negativo e 23 (15%) ao HER-2 positivo. A mediana de idade foi de 48 (26-76) anos para o grupo HER-2 negativo e de 56 (25-71) anos para HER-2 positivo. Analisando-se os dois grupos,

verificou-se que a maioria das pacientes não apresentava nenhuma comorbidade prévia. Esses resultados mostram a característica de homogeneidade entre os dois grupos.

A incidência de cardiotoxicidade foi de 17%, totalizando 26 pacientes do total do estudo, conforme a Tabela 1. Em relação às principais manifestações clínicas observadas no grupo HER-2 negativo, observou-se que, das 16 pacientes que apresentaram cardiotoxicidade, 13 (81,2%) tinham disfunção ventricular diastólica, sendo que um caso ocorreu antes do quarto ciclo de AC e os demais foram detectados poucos meses depois do término do tratamento. Dessas, 11 pacientes tiveram disfunção ventricular diastólica grau I; uma, grau II; e uma, grau III. Após o quarto ciclo de AC, uma paciente evoluiu para disfunção diastólica grau II com aumento do volume do átrio esquerdo e aspecto ecocardiográfico sugestivo de endocardite marfântica mitral e aórtica. Nesse grupo, também se observou que uma das pacientes que apresentou disfunção diastólica grau III evoluiu para um quadro de insuficiência cardíaca.

Em outro caso, uma paciente apresentou alterações na repolarização ventricular e uma, isquemia do miocárdio após queixa de dor pericardial irradiado para o membro superior esquerdo após o último ciclo de docetaxel.

No grupo HER-2 positivo, oito pacientes desenvolveram disfunção diastólica, sendo sete delas com disfunção diastólica grau I e uma com disfunção diastólica grau II, esta desenvolveu insuficiência cardíaca meses após o início da terapia com trastuzumabe. Segundo registro de prontuários, todas elas apresentaram cansaço aos pequenos esforços após o primeiro ciclo de trastuzumabe. Além disso, nesse grupo, houve mais uma ocorrência de uma paciente que desenvolveu insuficiência cardíaca após primeiro mês de tratamento com trastuzumabe.

Tabela 1. Principais características entre os grupos do estudo (HER-2 negativo e HER-2 positivo)

Características	HER-2 (-) (n=130)	HER-2 (+) (n=23)	Total (n=153)
Estadiamentos			
1	5 (3,8%)	2 (8,7%)	7 (4,6%)
2	38 (29,2%)	8 (34,8%)	46 (30,0%)
3	87 (67,0%)	13 (56,5%)	100 (65,4%)
Tratamentos			
Neoadjuvante	81 (62,3%)	13 (56,5%)	94 (61,4%)
Adjuvante	49 (37,7%)	10 (43,5%)	59 (38,6%)
Eventos			
Insuficiência cardíaca	1 (0,1%)	2 (8,7%)	3 (2,0%)
Disfunção diastólica	13 (10,0%)	8 (34,8%)	21 (13,7%)
Cardiotoxicidade	16 (12,3%) ^{a,b}	10 (43,5%) ^b	26 (17,0%) ^{a,b}

Legenda: HER-2 = *human epidermal growth factor receptor-type 2*.

Notas: ^aincluídos os casos de repolarização ventricular e isquemia do miocárdio; ^buma paciente, em cada subgrupo, apresentou dois eventos cardiotoxícos (insuficiência cardíaca e disfunção diastólica).

Em nenhum dos grupos, foram observados casos de disfunção ventricular sistólica.

As pacientes que utilizaram trastuzumabe apresentaram maior risco de desenvolver cardiotoxicidade (RR=3,53; IC 95%: 1,84-6,79; $p < 0,001$) em comparação às mulheres do grupo HER-2 negativo.

Em relação à frequência de realização do exame de ecocardiograma, no grupo HER-2 negativo, 118 (90,8%) pacientes realizaram o ecocardiograma antes do primeiro ciclo de AC e, no outro grupo, 19 (82,6%) pacientes fizeram o exame antes do primeiro ciclo de AC (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência de pacientes que realizaram o exame de ecocardiograma de acordo com a diretriz estabelecida pela instituição investigada

Itens avaliados	HER-2 (-)	HER-2 (+)
	n (%)	n (%)
Antes do 1º ciclo de AC	118 (90,8)	19 (82,6)
Antes do 1º ciclo de docetaxel e trastuzumabe	-	17 (74,0)
Frequência de três meses de realização do exame de ecocardiograma	-	16 (69,5)

Legendas: AC = doxorubicina e ciclofosfamida; HER-2 = *human epidermal growth factor receptor-type 2*.

Observou-se que, das 67 pacientes do grupo HER-2 negativo que realizaram mais de um exame de ecocardiograma durante o período da pesquisa, 26 (38,8%) pacientes não tiveram redução da FEVE, 21 (31,3%) pacientes tiveram queda da FEVE e 20 (29,9%) destas não possuíam informação sobre a FEVE no prontuário, impossibilitando a comparação com o valor basal. No grupo HER-2 positivo, todas as 23 pacientes realizaram mais de um exame de ecocardiograma e 12 (52,2%) pacientes tiveram redução da FEVE, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Faixas de valores da FEVE observada nos grupos do estudo

Faixas de valores da FEVE	HER-2 (-)	HER-2 (+)
	n (%)	n (%)
≤ 5	15 (71,4)	7 (58,3)
6-9	4 (19,1)	3 (25,0)
≥ 10	2 (9,5)	2 (16,7)
TOTAL	21 (100,0)	12 (100,0)

Legendas: FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HER-2 = *human epidermal growth factor receptor-type 2*.

Uma paciente do grupo HER-2 negativo teve uma redução assintomática de 13%, na qual a FEVE basal era de 80% e, ao final da quimioterapia, reduziu para 67%, mantendo-se dentro do limite da normalidade. Outra paciente do mesmo grupo teve redução sintomática de

32% com valor da FEVE menor do que 55%. No grupo HER-2 positivo, duas pacientes tiveram redução de 11%, mantendo-se os valores dentro da normalidade, sendo uma assintomática e outra sintomática.

Verificou-se apenas um caso de interrupção do tratamento por conta de cardiotoxicidade ao longo de todo o estudo. A paciente, após realizar o primeiro ciclo de trastuzumabe, apresentou queda sintomática de mais 10% da FEVE, valor que se manteve dentro dos valores de referência. Entretanto, o laudo médico de uma dessas pacientes atestava um leve aumento do átrio esquerdo com demais cavidades de dimensões normais, função sistólica do ventrículo esquerdo global e segmentar preservada, disfunção diastólica estágio I (padrão de redução do relaxamento ventricular) e leve envolvimento fibrocálcico mitroaórtico com insuficiência mitral leve aórtica discreta. Além disso, essa paciente apresentava hipertensão arterial, diabetes e obesidade, e fazia uso de betabloqueador, hipoglicemiante e diurético antes de iniciar a terapia.

DISCUSSÃO

Conforme observado neste estudo, a ocorrência total de insuficiência cardíaca foi de 2%, sendo inferior ao estudo de fase III randomizado *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-31 (2,7%) e superior ao estudo *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG) 006 (1,2%). Os resultados do presente estudo mostram que a incidência de insuficiência cardíaca foi de 0,1% no grupo HER-2 negativo, resultado inferior aos estudos NSABP B-31 (1,2%) e BCIRG-006 (0,4%). No grupo HER-2 positivo, o resultado do presente estudo apresentou uma incidência alta (8,7%) comparada com NSABP B-31 (3,8%) e BCIRG-006 (1,9%)^{10,11}.

Baseado nesses achados, nota-se que, nos três estudos, a incidência de insuficiência cardíaca é maior no grupo que utilizou trastuzumabe, confirmando a hipótese de haver um efeito potencializador da cardiotoxicidade quando o trastuzumabe é utilizado após o uso de outros fármacos com potencial cardiotoxíco.

Diversos estudos multicêntricos randomizados mostraram que a adição de trastuzumabe a esquemas contendo antraciclina de maneira sequencial manteve os eventos de insuficiência cardíaca abaixo de 4%. Além disso, os investigadores do ensaio BCIRG-006 relataram que um efeito tóxico subclínico persistiu por vários anos em pacientes que desenvolveram disfunção cardíaca no braço do estudo que recebeu trastuzumabe e antraciclina⁷.

Ao verificar os resultados anteriores, notou-se que os exames de ecocardiograma não foram realizados em todas as pacientes. O melhor resultado alcançado foi no grupo

HER-2 negativo, em que mais de 90% das pacientes realizaram o exame antes do primeiro ciclo de AC. Nos demais itens, observou-se que uma parcela das pacientes não realizou o ecocardiograma antes do primeiro ciclo de trastuzumabe e nem o acompanhamento a cada três meses conforme o estabelecido pela instituição.

De acordo com os *guidelines*, na terapia com antraciclina, recomenda-se o monitoramento cardiológico antes e ao final do tratamento, independente da dose de administração. Para as doses de 240 mg/m², o controle deve ser feito com seis meses e um ano após o tratamento; e, depois do quinto ano do término do tratamento, o monitoramento passa a ser conforme indicação médica^{6,14}.

O risco de cardiomiopatia e de insuficiência cardíaca cresce exponencialmente com o aumento da dose cumulativa de antraciclina e, portanto, os pacientes que recebem altas doses de antraciclina devem ser monitorados quanto às reduções assintomáticas na FEVE ou insuficiência cardíaca. Tanto os dados observacionais como os dados de ensaios clínicos mostram que o tratamento com antraciclina, seguidas por trastuzumabe, está associado a riscos mais elevados de FEVE reduzida e insuficiência cardíaca em comparação com o agente isolado¹⁵.

Quanto ao uso do trastuzumabe, o monitoramento cardíaco deve ser realizado antes de iniciar a terapia medicamentosa, mensurando a FEVE basal como base de comparação dos efeitos cardiotoxicos ao longo do tratamento. Para isso, é necessário monitorá-los a cada três meses. Após a conclusão do tratamento, os exames devem ser acompanhados a cada seis meses por dois anos por ecocardiograma ou MUGA Scan^{12,16}.

Observadas essas diretrizes, torna-se importante avaliar as razões pelas quais tais rotinas de seguimento não foram cumpridas, principalmente aquelas em uso de trastuzumabe que precisam ser reavaliadas a cada três meses. Com isso, é necessário estabelecer rotinas de monitoramento mais criteriosas para um acompanhamento mais eficiente, a fim detectar precocemente essas reações adversas.

Os resultados mostraram que a redução da FEVE foi mais pronunciada no grupo HER-2 positivo (52,2% vs. 31,3%). Com isso, notou-se que o grupo que fez uso de trastuzumabe após quimioterapia com doxorrubicina, ciclofosfamida e taxano teve maior queda da FEVE do que o grupo que não fez trastuzumabe. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo BCIRG-006¹⁷.

Constatou-se também que uma paciente (8,3%) do grupo HER-2 positivo teve redução de 9% com valor abaixo de 55%. Esse resultado foi superior ao estudo de Dores et al.¹⁸, que constataram que 3,3% das pacientes tiveram FEVE abaixo de 55%. Nowsheen et al.¹⁹ demonstraram que 73,2% das pacientes que tinham

FEVE basal normal e que foram submetidas ao tratamento com trastuzumabe após uso de antraciclina tiveram uma redução da FEVE em mais de 10%, caracterizando o efeito cumulativo e potencializador desses medicamentos quanto à cardiotoxicidade.

Ao avaliar a cardiotoxicidade, considerando redução assintomática $\geq 10\%$ com menos de 55% conforme estabelecido pelo CREC, verificou-se que nenhuma das pacientes do atual estudo se enquadraram nesse critério. Diferentemente desse resultado, no estudo NSABP B-31, 17% das pacientes tiveram queda assintomática da FEVE $\geq 10\%$ para menos de 55% no grupo HER-2 negativo. No grupo HER-2 positivo, a porcentagem foi de 34%¹⁷.

A interrupção do tratamento por trastuzumabe em virtude do efeito cardiotoxicos tem sido alvo de estudos. Aitelhaj et al.²⁰ verificaram que 23% dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado, sendo que nove receberam tratamento medicamentoso com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas do receptor de angiotensina. Hussain et al.²¹ mostraram que, das 23 pacientes que continuaram com trastuzumabe, 61% toleraram trastuzumabe sem evento cardíaco, 26% desenvolveram FEVE (intervalo 25% a 42%) levando à interrupção do trastuzumabe e 13% desenvolveram um evento cardíaco.

Para minimizar os riscos quanto à interrupção de tratamento por conta da cardiotoxicidade, faz-se necessário avaliar os fatores de risco que possam contribuir para o surgimento dessa reação. Os benefícios do trastuzumabe devem ser maiores que o risco se o paciente tiver boas condições de saúde e não apresentar fatores de risco. Na presença de um ou dois fatores, estes devem ser controlados antes da administração do trastuzumabe; entretanto, se houver três ou mais fatores, o risco-benefício deve ser avaliado e os profissionais devem monitorar a função cardíaca frequentemente a cada três meses¹².

Além disso, a idade, a FEVE basal e o monitoramento da FEVE após a quimioterapia devem ser considerados como fatores de riscos para o desenvolvimento subsequente da cardiotoxicidade e esses parâmetros devem ser considerados e observados ao longo da terapia¹³.

Nesse sentido, cabe destacar que a conduta médica adotada na instituição estudada parece ter sido adequada, já que foi considerada não apenas a redução da FEVE, mas também a presença dos fatores de risco que poderiam trazer malefícios à paciente ao longo do tratamento. Dessa forma, torna-se relevante ter conhecimento dos fatores de risco que o paciente apresenta, bem como o seu controle com terapia anti-hipertensiva além do monitoramento cardiovascular trimestral.

A principal limitação encontrada no estudo foi a falta de realização dos exames de ecocardiograma conforme

recomendado pela instituição gerando resultados subnotificados. Destaca-se, ainda, que o RR identificado pode ter sido superestimado, pois, em razão do tamanho amostral, não foi possível realizar ajuste de possíveis variáveis de confundimento.

Apesar dessas limitações, constatou-se que o método utilizado na pesquisa foi adequado e se baseou em critérios estabelecidos pelo CREC, órgão reconhecido internacionalmente para avaliação da cardiotoxicidade, e pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Além disso, os resultados desta pesquisa demonstraram a relevância de se determinar a incidência de reações cardiotoxícas em situação de vida real. Todavia, o desfecho deste trabalho mostrou-se compatível com resultados da literatura, ratificando a importância do monitoramento e acompanhamento de pacientes com câncer de mama na terapia com medicamentos cardiotoxícos.

CONCLUSÃO

Foi possível verificar a ocorrência de casos de cardiotoxicidade em ambos os grupos com maior incidência para o grupo HER-2 positivo. As pacientes que utilizaram trastuzumabe apresentaram maior risco de desenvolver cardiotoxicidade em comparação as mulheres do grupo HER-2 negativo. Verificou-se também um efeito potencializador da cardiotoxicidade quando a doxorubicina e o trastuzumabe foram utilizados na terapia anticâncer, demonstrado pela maior incidência de casos de insuficiência cardíaca e maior variação da queda da FEVE relatadas neste estudo em comparação com o grupo HER-2 negativo.

CONTRIBUIÇÕES

Lívia Christina de Oliveira Pina contribuiu substancialmente na concepção ou no planejamento do estudo; na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; assim como na redação e/ou revisão crítica e na aprovação final da versão publicada. Flávia Axelband e Maria Fernanda Barbosa contribuíram na concepção e no desenho do estudo; na revisão crítica com contribuição intelectual; e na aprovação final da versão para publicação. Mario Jorge Sobreira da Silva contribuiu na análise e interpretação dos dados da pesquisa; na revisão crítica com contribuição intelectual; e na aprovação final da versão para publicação.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Costa LLN, Sardinha AHL, Verzaro PM, et al. Mortalidade por câncer de mama e condições de desenvolvimento humano no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2019;65(1):e-12050. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n1.50>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2017. [acesso 2019 jul. 13]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/index.asp>.
3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. [acesso 2019 ago. 06]. Disponível em: conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_DDT_CarcionomadeMama_Julho_2018.pdf
4. Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, et al. Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. *Arq Bras Cardiol* 2018;110(2):140-150. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180021>
5. Gavila J, Segui MA, Calvo L, et al. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(1):91-104. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-016-1508-y>
6. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 Supl 1):1-52.
7. Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, et al. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol.* 2017;174(21):3727-3748. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13643>
8. Klein R, Nadouri D, Osler E, et al. Diastolic dysfunction can precede systolic dysfunction on MUGA in cancer patients receiving trastuzumab-based therapy. *Nucl Med Commun.* 2019 Jan;40(1):22-29. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0000000000000941>
9. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1215-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1215>
10. Rayson D, Richel D, Chia S, et al. Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1530-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn292>

11. Romond EH, Jeong JH, Rastogi D, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3792-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.40.0010>
12. Moss LS, Starbuck MF, Mayer DK, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(6):676-85. doi: <http://dx.doi.org/10.1188/09.ONF.676-685>.
13. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jan;149(2):489-95. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-014-3253-7>
14. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-75. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.121>
15. Upshaw JN. Cardio-oncology: protecting the heart from curative breast cancer treatment. *Gland Surg*. 2018;7(4):350-65. doi: <http://dx.doi.org/10.21037/gs.2017.11.09>
16. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity. *Target Oncol*. 2011 Dec;6(4):189-95. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11523-011-0203-8>
17. Gonzalez-Angulo AM, Hortobágyi GN, Esteva, FJ. Adjuvant therapy with trastuzumab for HER-2/neu-positive breast cancer. *Oncologist*. 2006;11(8):857-67. doi: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.11-8-857>
18. Dorés H, Abecasis J, Correia MJ, et al. Detecção de cardiotoxicidade subclínica induzida por trastuzumabe em portadoras de câncer de mama. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Apr;100(4):328-32. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20130050>
19. Nowsheen S, Aziz K, Park JY, et al. Trastuzumab in female breast cancer patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018 Aug 7;7(15):e008637. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.008637>
20. Aitelhaj M, LKhouyaali S, Rais G, et al. Cardiac safety of the adjuvant trastuzumab in a Moroccan population: observational monocentric study of about 100 patients. *BMC Res Notes*. 2013;6:339. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-6-339>
21. Hussain Y, Drill E, Dang CT, et al. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 May;175(1):239-46. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-019-05139-6>

Recebido em 15/8/2019

Aceito em 11/11/2019