

A Importância do Monitoramento e da Identificação Precoce de Cardiotoxicidade do Tratamento com Trastuzumabe no Câncer de Mama: Relato de Caso

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.570>

The Importance of Early Monitoring and Identification of Cardiotoxicity of Trastuzumab Treatment in Breast Cancer: Case Report
La Importancia del Monitoreo y de la Identificación Temprano de la Cardiotoxicidad del Tratamiento con Trastuzumab en el Cáncer de Mama: Informe de Caso

Patricia Marques Soares Valente¹; Walter Claudino Pires de Souza²; Eduardo Pinho Braga³; Thamires Ferreira Neves⁴; Thamires Lopes da Silva⁵; Wolney de Andrade Martins⁶; Selma Rodrigues de Castilho⁷

Resumo

Introdução: O câncer de mama representa a neoplasia mais frequente entre as mulheres, com elevada morbimortalidade. Com o advento de novos medicamentos, houve um aumento na sobrevida global; entretanto, o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento, pode promover cardiotoxicidade, que deve ser avaliada e monitorada durante o tratamento. O objetivo deste artigo é descrever um relato de caso de paciente que apresentou cardiotoxicidade associada ao uso de trastuzumabe e a importância do monitoramento e da identificação precoce da cardiotoxicidade por meio do monitoramento pelo ecocardiograma (ECO). **Relato do caso:** Paciente, sexo feminino, 63 anos, hipertensa, obesa, com câncer de mama, apresentou cardiotoxicidade associada ao uso de trastuzumabe, com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e desenvolveu diabetes após o tratamento. A paciente fez acompanhamento regular pelo ECO durante o tratamento, tendo sido esse processo fundamental para a detecção precoce e o manejo adequado da cardiotoxicidade associada ao uso do trastuzumabe. Foi utilizado um algoritmo na determinação da causalidade. **Conclusão:** Este estudo mostra a importância do acompanhamento da FEVE pelo ECO em pacientes submetidas à quimioterapia cardiotoxica e do monitoramento de possíveis alterações metabólicas após o tratamento oncológico.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade, Neoplasias da Mama; Trastuzumab; Tratamento Farmacológico.

Abstract

Introduction: Breast cancer represents the most common neoplasm among women, with elevated morbimortality. With the appearance of new drugs, there has been an increase of global survival; however, trastuzumab, a monoclonal antibody used in the treatment, may promote cardiotoxicity that should be evaluated and monitored during treatment. The aim of this article is to describe a case report of a patient presenting trastuzumab-associated cardiotoxicity and the importance of monitoring and early identification of cardiotoxicity through echocardiography (ECHO). **Case report:** A 63-year-old female patient, hypertensive, obese, with breast cancer, presented trastuzumab-associated cardiotoxicity, reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), who developed diabetes after the treatment. The patient underwent regular echocardiography follow-up during treatment and this process was essential for early detection and appropriate management of trastuzumab-associated cardiotoxicity. An algorithm was used to determine the causality. **Conclusion:** This study shows the importance of LVEF follow-up with ECHO in patients undergoing cardiotoxic chemotherapy, and the monitoring of possible metabolic changes after oncologic treatment.

Key words: Cardiotoxicity; Breast Neoplasms; Trastuzumab; Drug Therapy.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama representa el cáncer más común entre las mujeres, con alta morbilidad y mortalidad. Con el advenimiento de nuevos medicamentos, ha habido un aumento en la supervivencia general, sin embargo, trastuzumab, un anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento, puede promover la cardiotoxicidad, que debe evaluarse y monitorearse durante el tratamiento. El objetivo de este trabajo es describir un informe de caso de un paciente que presenta cardiotoxicidad asociada con el uso de trastuzumab y la importancia del monitoreo y la identificación temprana de la cardiotoxicidad a través del monitoreo ecocardiográfico (ECHO). **Relato del caso:** Una paciente de 63 años, hipertensa, obesa, con cáncer de mama, tenía cardiotoxicidad asociada con trastuzumab, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida y diabetes después del tratamiento. El paciente se sometió a un seguimiento ecocardiográfico regular durante el tratamiento y fue el proceso fundamental para la detección temprana y el manejo adecuado de la cardiotoxicidad asociada con el uso de trastuzumab. Se utilizó un algoritmo para determinar la causalidad. **Conclusión:** Este estudio muestra la importancia del seguimiento ECHO de la FEVI en pacientes sometidos a quimioterapia cardiotoxica, y el monitoreo de posibles cambios metabólicos después del tratamiento del cáncer.

Palabras clave: Cardiotoxicidad; Neoplasias de la Mama; Trastuzumab; Tratamiento Farmacológico.

¹ Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-6339-2385>

² Faculdade de Farmácia da UFF, Niterói (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-7567-7460>

³ Faculdade de Medicina da UFF, Niterói (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-5317-5563>

⁴ Faculdade de Farmácia da UFF, Niterói (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-1689-5681>

⁵ Faculdade de Farmácia da UFF, Niterói (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-8286-6355>

⁶ Faculdade de Medicina da UFF, Niterói (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2284-8251>

⁷ Faculdade de Farmácia da UFF, Niterói (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-0272-4777>

Endereço para correspondência: Selma Rodrigues de Castilho, Departamento de Farmácia e Administração Farmacêutica, Faculdade de Farmácia da UFF, Rua Mario Vianna, 523 - Santa Rosa, Niterói (RJ), Brasil. CEP 24241-000. E-mail: selmamarc@id.uff.br



INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente entre as mulheres no mundo ocidental e no Brasil, onde esperam-se 59.700 casos novos de câncer de mama para cada ano do biênio 2018-2019, com risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres, e representa a principal causa de morte por câncer entre as mulheres¹.

Com o advento de novos medicamentos para o tratamento do câncer de mama, houve um aumento na sobrevivência global, com destaque para o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal utilizado no câncer de mama HER2 positivo, que aumentou significativamente a sobrevivência; entretanto, pacientes tratados com trastuzumabe podem sofrer disfunção cardíaca². Essa toxicidade é frequentemente caracterizada por uma redução assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)².

A cardiotoxicidade representa uma das complicações mais temidas do tratamento do câncer, e destaca-se o desenvolvimento de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular^{2,3}. A cardiotoxicidade, segundo a FEVE, pode ser medida por vários métodos e representa um parâmetro utilizado para aferir a lesão miocárdica dos quimioterápicos³.

O objetivo deste artigo é descrever um relato de caso de paciente que apresentou redução da FEVE e destacar a importância do acompanhamento regular da FEVE pelo ecocardiograma (ECO) para a detecção precoce de cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe em pacientes com câncer de mama.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 63 anos, parda, hipertensa, em uso de captopril e hidroclorotiazida, com obesidade grau I e tabagista, procurou o serviço médico em 2015 com queixa de nódulo na mama esquerda. Realizou exame histopatológico em maio de 2015, evidenciando carcinoma ductal infiltrante na mama esquerda, segmentectomia em junho de 2015 e seis ciclos de fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida (FAC). De abril a junho de 2016, foi submetida à radioterapia (50 Gy) na fossa supraclavicular esquerda. Iniciou tamoxifeno em agosto de 2016 e trastuzumabe isolado em novembro do mesmo ano. Realizou ECO antes de iniciar o trastuzumabe, apresentando FEVE igual a 68%, e eletrocardiograma normal. Após terceiro ciclo de trastuzumabe, em fevereiro de 2017, a paciente procurou a emergência com dispneia progressiva, cansaço aos pequenos esforços e tontura. A paciente ficou internada cinco dias, e realizou novo ECO, que apresentou disfunção sistólica global moderada do ventrículo esquerdo

e FEVE igual a 44%. Iniciou tratamento com furosemina, espirolactona, anlodipino, ácido acetilsalicílico, carvedilol e manteve o captopril. *Ecodoppler*, após um mês, revelou disfunção moderada importante do ventrículo esquerdo e FEVE igual a 38%. O trastuzumabe foi suspenso por insuficiência cardíaca e a paciente encaminhada ao cardiologista. Após 2017, a paciente desenvolveu *diabetes mellitus* e iniciou metformina. O ECO em 2018 revelou disfunção diastólica do ventrículo esquerdo grau I com aumento das pressões do átrio esquerdo e FEVE igual a 56%. Em novembro de 2019, a paciente apresenta bom estado geral, com melhora da insuficiência cardíaca. Segue em acompanhamento pela Oncologia Clínica e pela Nutrição.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo sido aprovado em 14/2/2019 sob o número CAAE: 98429018.0.0000.5243. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi devidamente lido e assinado pela paciente.

DISCUSSÃO

Em uma avaliação inicial, a paciente apresentou vários fatores de risco prévios, como: sexo feminino, idade >60 anos, hipertensão arterial, obesidade grau I, uso prévio de antraciclina (doxorrubicina), radioterapia ≥50 Gy e tabagismo⁴. Desenvolveu disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e redução da FEVE após a quimioterapia, mostrando a importância da estratificação do risco inicial e do acompanhamento seriado do ECO para a identificação precoce da cardiotoxicidade⁴.

Alguns autores sugerem o uso de medicamentos cardioprotetores, porém não existem ainda evidências seguras que demonstrem o benefício do tratamento farmacológico cardioprotetor⁵.

As reações cardiovasculares, como disfunção ventricular, redução da FEVE, dispneia progressiva, cansaço aos pequenos esforços e tontura, foram avaliadas para determinação de causalidade pelo algoritmo de Naranjo⁶, sendo consideradas possíveis para trastuzumabe e duvidosas para doxorrubicina. Segundo o *Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia* da Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (Sobrafo)⁷, as reações foram consideradas graves.

Além da avaliação do escore, a paciente teve recuperação da FEVE e melhora do quadro clínico, o que confere com o padrão de cardiotoxicidade do tipo II atribuído ao trastuzumabe, em que o dano ao miocárdio é reversível³.

Conforme proposto por alguns autores, pacientes na vigência de tratamento com trastuzumabe deveriam passar por uma avaliação inicial para estratificação de fatores de risco e uma avaliação da FEVE^{3,8}.

Embora existam diferentes definições para o diagnóstico da disfunção ventricular associada ao tratamento do câncer, uma das definições mais utilizadas é a redução da FEVE abaixo de 53% ou redução de 10 % do valor basal, com ou sem sintomas, e repetindo o exame duas a três semanas depois⁴. Segundo a *Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia* da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a disfunção ventricular da FEVE representa um valor menor que 55%, ou redução de 10% a 20%, ou insuficiência cardíaca sintomática³.

Em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) disponibilizou um comunicado sobre a importância do monitoramento cardíaco durante o tratamento com trastuzumabe para redução da frequência e severidade da disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva⁹.

Nesse documento, os autores sugerem que as avaliações cardíacas devam ser realizadas no início do tratamento e repetidas a cada três semanas durante o tratamento e, em caso de redução da FEVE em dez pontos percentuais ou abaixo de 50% do exame basal, o tratamento com trastuzumabe deve ser suspenso e uma nova avaliação da FEVE deve ser realizada dentro de aproximadamente três semanas⁹. Recomenda-se que antraciclina e trastuzumabe não devam ser administrados concomitantemente no tratamento adjuvante do câncer de mama⁹.

Para pacientes que utilizaram antraciclina e trastuzumabe, recomenda-se um monitoramento adicional, que deve ser realizado anualmente por até cinco anos, a partir da última administração do medicamento, reforçando a avaliação da FEVE como método requerido para monitoramento cardíaco⁹.

O relato do caso está descrito detalhadamente na Figura 1 por meio de uma linha do tempo desde o diagnóstico do câncer de mama em 2015 até o acompanhamento pela Oncologia Clínica e Nutrição em 2019.

O acompanhamento regular da FEVE pela paciente seguiu as recomendações da literatura; entretanto, a avaliação após três meses ocorreu pela piora clínica da paciente que procurou o serviço de emergência. O ideal seria realizar o acompanhamento da FEVE após três meses regularmente e evitar assim as complicações cardiovasculares³.

Embora já exista na literatura outros métodos preditores de cardiotoxicidade mais sensíveis, a avaliação regular pela FEVE, por meio do ECO, representa um método seguro, de fácil aplicabilidade e baixo custo, que pode auxiliar no monitoramento de pacientes em tratamento com medicamentos cardiotoxícos, como o trastuzumabe⁸.

A paciente desenvolveu também *diabetes mellitus* após o tratamento do câncer de mama, o que pode sugerir uma associação entre uso do tamoxifeno e o surgimento de alterações metabólicas⁵. O tamoxifeno está associado a mudanças no perfil lipídico, como redução do colesterol total e aumento dos triglicérides⁵.

O tamoxifeno pode aumentar a incidência de *diabetes mellitus* pelo efeito inibidor do estrogênio¹⁰. Em um estudo envolvendo 14.360 pacientes sobreviventes de câncer de mama com idade superior a 65 anos, 10% das pacientes desenvolveram *diabetes mellitus* ao longo de um seguimento de 5,2 anos, indicando a necessidade de rastreamento e aconselhamento para prevenção de *diabetes mellitus* em pacientes com câncer de mama que recebem tratamento com tamoxifeno¹⁰.

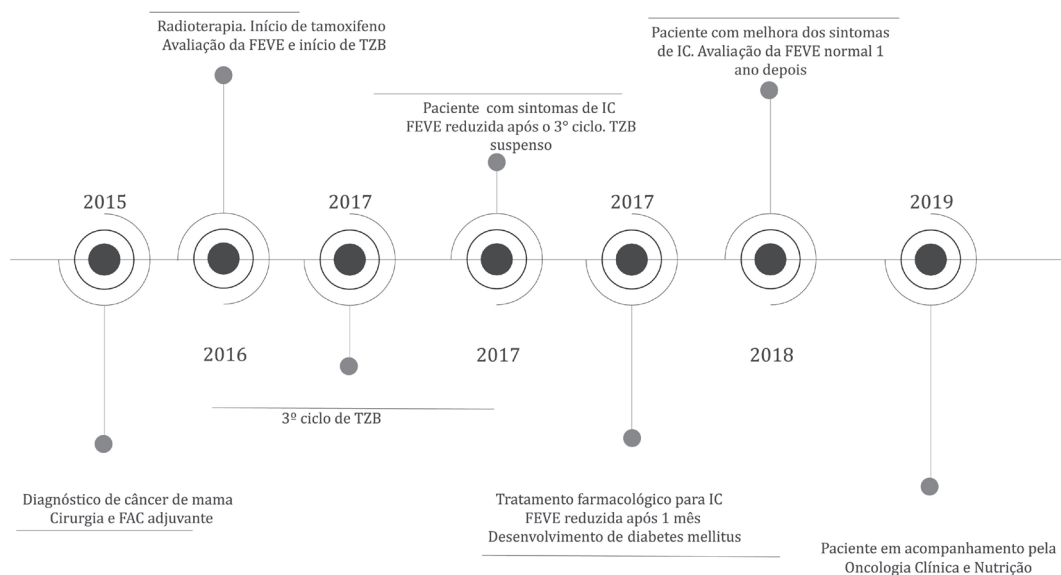


Figura 1. Linha do tempo para o tratamento e acompanhamento da cardiotoxicidade do caso clínico

Legendas: FAC: fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; TZB: trastuzumabe.

CONCLUSÃO

O caso relatado mostrou a importância do acompanhamento pelo ECO em pacientes submetidas a tratamento cardiotoxíco. O uso de algoritmos pode contribuir para a determinação da causalidade das reações cardiovasculares. O rastreamento e o aconselhamento para prevenção de *diabetes mellitus* em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno devem ser incentivados. O monitoramento e a identificação precoce da cardiotoxicidade são fundamentais para promover o encaminhamento precoce para o cardiologista e evitar as complicações cardiovasculares.

CONTRIBUIÇÕES

Patricia Marques Soares Valente, Wolney de Andrade Martins e Selma Rodrigues de Castilho contribuíram substancialmente na concepção, planejamento, análise e interpretação dos dados, na redação, na revisão crítica e na elaboração da versão final. Eduardo Pinho Braga, Thamires Lopes da Silva, Thamires Ferreira Neves e Walter Claudino Pires de Souza contribuíram substancialmente na análise e interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj) e Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq).

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019. [acesso 2019 ago. 10]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>
2. Adão R, Keulenaer G, Leite-Moreira A, et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(5):395-409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.002>
3. 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.
4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients

during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>

5. Leite AM, Macedo AVS, Jorge AJL, et al. Terapia antiplaquetária em pacientes com câncer de mama em uso de terapia hormonal: mitos, evidências e potencialidades – Revisão Sistemática. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):205-12. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180138>
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
7. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para notificação de reações adversas em oncologia. 2. ed. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas; 2011.
8. Ribeiro ML, Jorge AJL, Nacif MS, et al. Detecção precoce e monitoramento da disfunção ventricular esquerda secundária à quimioterapia do câncer pelos métodos de imagem. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(3):309-16. doi:<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20190022>
9. Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; [2000]. Comunicado do Serviço de Informações Rocher, recomendações de monitoramento cardíaco durante o tratamento com Herceptin* (trastuzumabe) para redução da frequência e severidade de disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva (ICC); 2017 jun. 12 [acesso 2019 ago. 10]; [3 telas]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/cartas-aos-profissionais-de-saude/-/asset_publisher/6Qk8g2SPhy9v/document/id/3522820/contato
10. Lipscombe LL, Fischer HD, Yun L, et al. Association between tamoxifen treatment and diabetes: a population-based study. *Cancer.* 2012;118(10):2615-22. doi:<https://doi.org/10.1002/cncr.26559>

Recebido em 4/10/2019

Aceito em 6/12/2019