

CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADA À TERAPIA ANTINEOPLÁSICA MAMÁRIA COM TRASTUZUMABE

Patrícia Hiromi Nishiwaki Tavares¹, Andressa Duarte², Rafael Poloni³,
Kacio Felipe Silva Souza³

A neoplasia mamária é uma doença genética caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. O CA de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e com maior incidência entre as mulheres sendo 25% dos casos positivo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2). O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, foi a primeira terapia-alvo contra a via HER-2 e seu uso mudou a história natural do CA de mama HER-2+, resultando em aumento da sobrevida do paciente. Entretanto, há uma preocupação com o potencial de eventos adversos causados pelo trastuzumabe. Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar artigos científicos que demonstraram cardiotoxicidade associada à terapia antineoplásica com trastuzumabe, além de evidenciar a importância da avaliação do sistema cardiovascular previamente ao tratamento com o anticorpo monoclonal trastuzumabe. Para tanto, foi desenvolvido um levantamento bibliográfico, abrangendo estudos já realizados sobre a temática, partindo de uma pesquisa descritiva em que foram analisados e identificados os riscos da cardiotoxicidade associada à terapia antineoplásica com trastuzumabe e seus prováveis efeitos adversos. Foram expostos os conceitos e os casos de neoplasia mamária, a definição de trastuzumabe e sua associação com os taxanos abordaram-se sobre a cardiotoxicidade, bem como a forma de como evitá-la e por fim, a incidência de casos de pacientes tratados com trastuzumabe. Concluiu-se que uma das maneiras de evitar a cardiotoxicidade é fazer o uso de trastuzumabe sem antraciclinas, e associá-lo a toxinas, pois esses conjugados direcionam os agentes citotóxicos para antígenos específicos de tumores alvo, além de realizar tratamentos de curto prazo.

Palavras-Chave: Anticorpo Monoclonal Trastuzumabe. Fator HER-2. Tratamento Precoce.

Breast cancer is a genetic disease characterized by the uncontrolled growth of cells that invade tissues and organs. Breast CA is the second most common in the world and increased incidence among women, with 25% of positive cases for human epidermal growth factor receptor (HER-2). Trastuzumab, a humanized monoclonal antibody, is the first targeted therapy against HER-2 pathway and its use has changed the natural history HER-2 breast CA +, resulting in increased patient survival. However, there is concern about the potential for adverse events caused by trastuzumab. In this context, this study aims to evaluate scientific articles that showed cardiotoxicity associated with antineoplastic therapy with trastuzumab, also highlights the importance of evaluating the cardiovascular system prior to treatment with trastuzumab monoclonal antibody. Thus, a literature was developed, covering studies conducted on the subject, from a descriptive study in which they analyzed and identified the risks of cardiotoxicity associated with antineoplastic therapy with trastuzumab and its likely adverse effects. Concepts and cases of breast cancer were exposed, the definition of trastuzumab and its association with taxanes is approached on the cardiotoxicity as well as the way of how to avoid it and finally, the incidence of patients treated with trastuzumab. It was concluded that one way to avoid cardiotoxicity is to make the use of trastuzumab without anthracyclines, and associate it with toxins because these conjugates direct cytotoxic agents to specific antigens target tumors, and perform short-term treatments.

Keywords: Monoclonal antibody Trastuzumab. Factor HER-2. Early treatment.

¹ Aluna do Curso de Farmácia – Faculdade Estácio do Amazonas. Av. Constantino Nery, Nº 3693, Manaus-AM, Brasil, CEP: 69050001. Email: patricia_hiromi_xp@hotmail.com.

² Doutoranda pela Universidade de São Paulo-Ribeirão. Ribeirão-Preto-SP. Email: 87andressaduarte@gmail.com.

³ Professores da Faculdade Estácio do Amazonas. Av. Constantino Nery, Nº 3693, Manaus-AM, Brasil. CEP: 69050001. Email: rafaelpolonifarma@gmail.com; kaciofelipe@gmail.com.

1. INTRODUÇÃO

A neoplasia é uma forma de proliferação celular não controlada pelo organismo. Há duas formas de neoplasias: benignas ou malignas. Estas, por sua vez, variam de acordo com seu potencial de causar danos ao indivíduo. Uma das principais características das neoplasias é a proliferação celular (SCHNEIDER *et al.*, 2015).

Na maioria das neoplasias, há aumento da expressão de genes, o que é utilizado para caracterização da mesma (VIEIRA *et al.*, 2008).

A neoplasia mamária é uma condição comum, sendo o segundo tipo mais frequente de neoplasia no mundo. O número de casos novos registrados de neoplasia mamária no Brasil em 2014 foi de 57.120 casos, com um risco estimado de 75 mil casos a cada 100 mil mulheres. Acredita-se que a cada ano cerca de 20% dos casos novos de neoplasias em mulheres são de mama (INUMARU, 2011). Além de ser uma das principais causas de morte entre mulheres, a sua incidência aumenta com a idade. A atual questão que se impõe é saber qual o modo mais eficaz no tratamento destas mulheres (DE BROT, 2009).

De acordo com marcadores imunoistoquímicos, as neoplasias mamárias malignas são divididas em cinco grupos: lumial A, lumial B, superexpressão de HER-2, basal e normal-like (VIEIRA *et al.*, 2008).

Nas neoplasias mamárias, o gene HER-2 se encontra amplificado e/ou com maior expressão protéica em aproximadamente 20% das neoplasias mamárias, o que está associada ao pior prognóstico da doença. O HER-2 é um receptor de proteína situado na membrana da célula (VIEIRA *et al.*, 2008).

Agentes quimioterápicos com alvo no receptor HER-2 e sua via de ação revolucionaram o tratamento desse tipo de neoplasia. O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, foi a primeira terapia-alvo contra a via HER-2 e seu uso mudou a história natural da neoplasia mamária HER-2+, resultando em um aumento da sobrevida das pacientes submetidas à terapia com esse agente (DE BROT, 2009).

A utilização do trastuzumabe no tratamento adjuvante de mulheres com neoplasia mamária HER-2+ está baseada em sólidas evidências científicas. Foi demonstrado que o uso

deste medicamento promove uma redução no risco de recidiva da ordem de 25% a 52% nestas pacientes (MARTINS, *et al.*, 2008). Os benefícios do trastuzumabe no tratamento da neoplasia mamária são inegáveis. Entretanto, juntamente aos benefícios, há presença de efeitos adversos importantes. A cardiotoxicidade é um dos fins adversos mais expressivos do tratamento oncológico, responsável por uma apreciável morbimortalidade. Entre outros acontecimentos dos medicamentos quimioterápicos no sistema cardiovascular, enfatiza-se pela sua maior frequência e gravidade o acontecimento de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular sistólica (HUDIS, 2007).

Alguns medicamentos, comumente utilizados no manejo da insuficiência cardíaca, têm mostrado efeito benéfico sobre a cardiotoxicidade relacionada aos antineoplásicos (ROSA *et al.*, 2016). Antraciclinas, anticorpos monoclonais, fluoropirimidinas, taxanos, agentes alquilantes, alcalóides Vinka foram relatados como indutores de diferentes manifestações clínicas de cardiotoxicidade (VIEIRA *et al.*, 2008). Entretanto, há carência de estudos com foco na avaliação do efeito desses sobre a eficácia terapêutica antineoplásica. No tratamento da cardiotoxicidade em conjunto com agentes quimioterápicos, betabloqueadores e inibidores de enzima de conversão de angiotensina mostram ser efetivos (MOLINARO, *et al.*, 2015).

Em particular, cedo, marcadores sensíveis da disfunção cardíaca que podem prever essa forma de cardiomiopatia antes de fração de ejeção (EF) é reduzida e estão se tornando cada vez mais importantes, juntamente com novas estratégias terapêuticas e cardioprotetores, na tentativa de proteger os pacientes cardiooncológicos desde o desenvolvimento de congestiva insuficiência cardíaca (MOLINARO, *et al.*, 2015). O tratamento precoce da disfunção ventricular é fundamental, uma vez que existe correlação entre o tempo de tratamento da disfunção ventricular e recuperação da função cardíaca (COLOMBO *et al.*, 2013).

Apesar dos benefícios proeminentes em sobrevida relacionados ao tratamento anti-HER-2, foi notado um significativo aumento na toxicidade cardíaca, reportados em estudos

clínicos com trastuzumabe (MANTARRO *et al.*, 2015). Trastuzumab prolonga a sobrevivência em mulheres com cancro da mama positivo para HER2, mas pode aumentar o risco de doença cardíaca. Após o início trastuzumab, cerca de três em cada 100 pacientes desenvolvem grave cardiotoxicidade após 2 anos.

Os pacientes incluídos em estudos de coorte, que refletem mais de perto as mulheres tratadas para câncer de mama em contextos da vida real em relação ao ECA, estão em maior risco de desenvolver eventos cardíacos (MANTARRO *et al.*, 2015). Embora a toxicidade cardíaca induzida pela terapia anti-HER-2 não seja completamente conhecida, estudos pré-clínicos mostram importante papel das vias de sinalização de HER-2 na fisiologia cardíaca, dado que os receptores HER-2 e seus ligantes são expressos nos cardiomiócitos (DORES *et al.*, 2013).

Atualmente, poucos trabalhos avaliam o uso do trastuzumabe em monoterapia. A maioria deles relata trabalhos de ensaios não randomizados de fase 2. Ainda existem lacunas quanto aos estudos relacionados à cardiotoxicidade e ao tratamento antineoplástico com trastuzumabe. Quando comparado ao placebo verificase que o trastuzumabe apresenta melhores resultados, porém piores que os observados nas terapias combinadas (MATA & ALVARES, 2012).

Apesar dos benefícios da terapia antineoplástica mamária oferecidos pela terapia anti-HER com o anticorpo monoclonal trastuzumabe, existe justificada preocupação com o seu uso, pois está associado com uma alta incidência da toxicidade cardíaca (ROSSI *et al.*, 2016).

O risco cumulativo de eventos cardíacos graves e o sistema operacional a partir da primeira administração de trastuzumabe foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. Seus preditores foram avaliados utilizando modelos de regressão de Cox. Encontrou-se 681 trastuzumabe em câncer de mama metastático, sendo que 4,7% das mulheres apresentaram eventos adversos cardíacos graves (ROSSI *et al.*, 2016).

São necessários estudos para avaliar formas de detecção precoce dessa toxicidade, bem como a melhor forma de manejo, visto que as vias de toxicidade podem estar superpostas (MARTÍN *et al.*, 2009).

O presente estudo se justifica pela necessidade de conhecer e demonstrar a incidência e risco de eventos cardiotoxicos associados à terapia antineoplástica com trastuzumabe. Sendo assim, o presente trabalho objetivou avaliar artigos que demonstraram cardiotoxicidade associada à terapia antineoplástica com trastuzumabe, listar os efeitos adversos com a utilização do trastuzumabe, como também justificar a importância da avaliação do sistema cardiovascular previamente ao tratamento com o anticorpo monoclonal trastuzumabe.

2. METODOLOGIA

O presente estudo é desenvolvido a partir de pesquisas bibliográficas e abrangeu um leque de possibilidades para a análise, atualização e comparação da evolução da produção científica sobre o tema, resultando na fundamentação deste trabalho.

Os métodos utilizados neste trabalho foram quantitativos, os quais apresentaram dados estatísticos comprovados, além de uma visão crítica científica e reflexiva acerca do tema e que foram obtidos a partir de referências bibliográficas, tais como revistas científicas, livros, artigos, e sites científicos e governamentais. Mediante ao levantamento bibliográfico, foram analisados e identificados os riscos da cardiotoxicidade associada à terapia antineoplástica com trastuzumabe e seus prováveis efeitos adversos.

Para a busca dos artigos foram utilizadas palavras-chave como “cardiotoxicidade”, “neoplasia mamária”, “terapia antineoplástica”, “efeitos adversos de trastuzumabe”, “HER-2+” e outros termos relacionados. Além disso, livros, revistas, e manuais com relevância ao tema estudado a fim de enriquecer o trabalho. Na revisão deste trabalho, as bases de dados pesquisadas fora: consultas periódicas nos bancos de dados do PubMed, Periódico Capes, BIREME, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), dentre outras.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Neoplasias

Neoplasia, também denominada tumor (qualquer lesão que tem como consequência

aumento de volume), é uma forma de proliferação celular não controlada pelo organismo. As células neoplásicas diferem-se das células normais devido a esta proliferação descontrolada, a qual é independente do requerimento de novas células, diminuição da diferenciação celular e alteração de comunicação e adesão celular (SCHNEIDER & CASTRILHO, 2013).

Há duas formas de neoplasias: as benignas, que se dão por apresentar um crescimento lento e expansivo, e as malignas, que possuem crescimento rápido, desordenado, infiltrativo e destrutivo, também chamadas de "câncer", ou "CA" (CASTRILHO & SCHNEIDER, 2013).

3.2 Neoplasia Mamária

A neoplasia mamaria é a neoplasia maligna mais frequente no mundo no sexo feminino, portanto considerado um problema de saúde¹⁶. No Brasil, a estimativa de 2014 foi de 57.120 casos novos. Ainda não há estimativa para 2015. Segundo o INCA, no ano de 2014, este tipo de neoplasia foi mais frequente nas mulheres da região Sudeste, com o risco estimado de 71 casos a cada 100 mil mulheres seguidos do que ocorre nas regiões: Sul (70,98/100 mil), Oeste (51,30/100 mil), Nordeste (36,74/100 mil) e Norte (21,29/100 mil) (Figura 1) (INUMARU, et al, 2011).

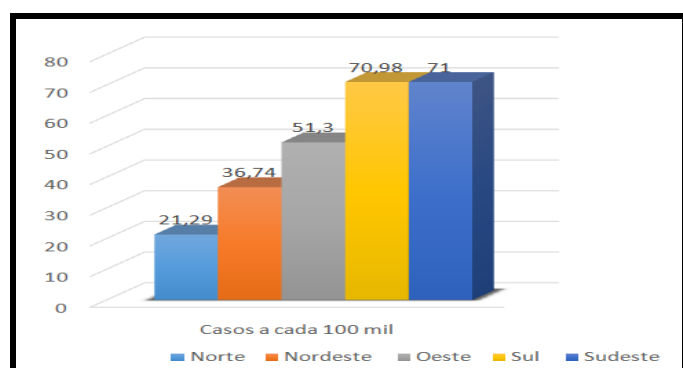


Figura 1. Incidência da neoplasia mamária no Brasil por região. Fonte: INCA, 2015.

A neoplasia mamaria é uma doença que envolve fatores genéticos está relacionados à vida reprodutiva da mulher e a idade. É uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, podendo se espalhar para outras regiões do corpo. É

classificada de acordo com o tamanho, localização, extensão, duração de sinais e sintomas e o grau histológico do mesmo, todo um conjunto de informações que auxiliam no planejamento do tratamento, indicação do prognóstico e avaliação da neoplasia (BRASIL, 2012).

A classificação histológica está relacionada à estrutura em que o tumor se originou. O carcinoma, neoplasia que se origina de um tecido epitelial, ou seja, o tecido que recobre nossa pele e a maioria dos órgãos, pode ser de três tipos: o ductual, originário dos ductos, lobular, das células dos lóbulos mamários, do tipo inflamatório presente em toda a pele da mama, ou ainda do tipo hormonal devido à presença de receptores femininos, tais como estrogênio e progesterona (LAGO, 2006).

Os aspectos histológicos e biológicos do carcinoma mamário são de grande utilidade para desfecho clínico da doença e intervenções clínicas, por esse motivo a classificação do carcinoma em quatro subtipos moleculares: luminal A e luminal B que expressam receptor de estrógeno de acordo com os níveis de proliferação celular, o basal símile ou triplo negativo para receptores de estrogênio e HER-2+, e o subtipo HER-2+, que apresenta baixos níveis dos receptores hormonais femininos e hiperexpressão o gene HER-2 (ZANETTI & OLIVEIRA, 2011).

O receptor de fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) é responsável pelo crescimento e desenvolvimento de um grande número de células epiteliais, como as células do tecido mamário e responsáveis pela produção do leite. A mutação ou hiperexpressão do HER-2 aumenta a atividade mitogênica da proteína quinase, resultando na proliferação descontrolada de células, dando um pior prognóstico à neoplasia mamária, pois aumenta a chance de metastases, angiogênese e diminui a sensibilidade para sinais apoptóticos das células (KOEING, et al, 2010).

A descoberta do gene HER-2, há mais de 30 anos, foi revolucionária aos pacientes com CA de mama, sendo a terapia anti-HER-2 um dos maiores avanços no tratamento de CA de mama (SIMMONS, et al, 2015).

3.3 Terapia Antineoplásica

Com os avanços genéticos e a crescente compreensão das bases moleculares da neoplasia, novas e efetivas opções terapêuticas foram desenvolvidas, dentre as quais as chamadas terapias-alvo, com ação em sítios nas células tumorais. O trastuzumabe (Herceptin®) foi a primeira linha terapêutica dessas novas drogas antineoplásica (monoclonais) a ser aplicada com sucesso na neoplasia mamária, primeiramente na neoplasia de mama metastático e hoje também no neoplasia em estágios iniciais. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado, com ação no sítio extracelular do HER-2, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 2012, para pacientes com neoplasia de mama invasivo com expressão ao HER-2 (UNTCH, *et al.*, 2005).

O trastuzumabe apresenta elevada seletividade, o anticorpo age como um inibidor específico da sinalização do HER-2. O trastuzumabe impede o crescimento das células cancerígenas através da ligação ao receptor HER-2, provocando a morte celular e impedindo que a HER-2 estimule o crescimento das células tumorais (MAGNO, *et al.*, 2009).

3.4 Cardiotoxicidade

As definições de cardiotoxicidade dos ensaios clínicos de oncologia são fundamentadas nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O Instituto Nacional de Saúde (INS) define cardiotoxicidade segundo a FEVE (ALBINI, *et al.*, 2009), onde Grau I redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%; Grau II redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal; e Grau III, insuficiência cardíaca sintomática.

A cardiotoxicidade apresenta-se de forma aguda, subaguda ou crônica²⁴. Nos casos da aguda ou subaguda é marcada por mudanças repentinas na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, na maioria dos casos, notadas desde o começo do tratamento de CA até 14 dias depois do término do mesmo (ALBINI, *et al.*, 2009).

Já a crônica pode ser diferenciada em dois tipos, conforme o início dos sintomas clínicos. O

primeiro subtipo ocorre dentro de um ano depois do fim da quimioterapia, e o segundo ocorre geralmente após um ano do término da quimioterapia. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode acarretar a insuficiência cardíaca congestiva e levar a morte cardiovascular (ALBINI, *et al.*, 2009; DOLCI, *et al.*, 2008).

3.5 Cardiotoxicidade Associada ao Uso de Trastuzumabe

Embora o anticorpo monoclonal trastuzumabe tenha sido visto como benéfico ao tratamento da neoplasia mamária, o seu uso está associado com uma alta incidência de toxicidade cardíaca e seu uso levanta questões importantes sobre mecanismo de ação e monitorização adequada, e a relação risco/benefício (FELDMAN, *et al.*, 2015).

Pacientes tratados com trastuzumabe apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam trastuzumabe em monoterapia e/ou em combinação com agentes antineoplásicos. A insuficiência cardíaca pode ser de moderada à grave e já houve casos de óbitos (ROCHE, *et al.*, 2015).

A combinação de trastuzumabe e taxanos apresentam efeito citotóxico aditivo (paclitaxel) e sinérgico (docetaxel) (KATZ, 2006). Com o passar dos anos, a terapêutica oncológica evoluiu significativamente. A ampliação e a implementação de intensos tratamentos antineoplásicos aprimoraram substancialmente o prenúncio dos pacientes oncológicos. Porém, não obstante a vantagem clínica absoluta desta forma de tratamento, não se deve subestimar o aspecto de segurança no seu uso. Devido ao mecanismo de ação, muitos dos antineoplásicos podem causar implicações no sistema cardiovascular (ADÃO, *et al.*, 2013).

Dados recentes demonstram que pacientes oncológicos na terceira idade (≥ 70 anos) com histórico de doença cardíaca e/ou diabetes proporcionam um acréscimo da incidência de implicações carditóxicas associadas ao uso de trastuzumabe no tratamento da neoplasia

mamária. Apesar de ainda não ser conhecido os mecanismos intracelulares específicos associados à ação fisiopatológica do trastuzumabe, acredita-se que estejam fortemente pautados com a sua ação inibitória sobre a sinalização cardíaca do HER-2. Muitas pesquisas corroboraram o admirável papel do HER-2 na sobrevida e no desenvolvimento dos cardiomiócitos (HADDAD, 2010; SERRANO, *et al.*, 2011).

Em relação às doses, conforme um estudo na Alemanha, a respeito da Trastuzumabe + epirrubina/ciclofosfamida, houve 2 pacientes em uso de epirrubina a 90mg/m² que tiveram falha cardíaca congestiva e 31 pacientes tiveram fração ventricular esquerda assintomática diminuída (UNTCH, *et al.*, 2005). E, conforme Aldiab constatou em seu estudo, na Arabia Saudita que o trastuzumabe causa cardiotoxicidade significativa e dose dependente, uma vez que dos 98 prontuários de pacientes oncológicos analisados, 11 desenvolveram cardiotoxicidade, evidenciado pelo declínio na fração de ejeção no ecocardiograma, ressaltando que os pacientes que estavam em terapia concomitante com doxorrubicina a toxicidade cardíaca foi relacionada a dose de trastuzumabe e teve forte associação quando usado mais que 60mg/kg em um período mínimo de 3 semanas (PEGRAM, *et al.*, 2005; MORTIMER, *et al.*, 2005; ALDIAB, 2010). De acordo com trabalho realizado por Belsega, da Espanha, o evento adverso analisado mais significativo foi a disfunção cardíaca em pacientes da fase III, que estavam recebendo trastuzumabe com antraciclina, a maior parte dos eventos ocorreu quando pacientes receberam doses cumulativas de ≥ 360 mg/m² de doxorrubicina, desta forma, o estudioso concluiu que há risco de disfunção cardíaca em pacientes que utilizam trastuzumabe (BASELGA, 2005).

Em estudos, foi relatado uma taxa de resposta objetiva de 56% e tempo mediano para progressão de 7,8 meses para as pacientes que receberam a combinação de adriblastina e ciclofosfamida (AC) e trastuzumabe, enquanto que há taxa de resposta de 42% e tempo mediano para progressão de 6,1 meses para pacientes tratadas com AC sem trastuzumabe. A incidência de cardiotoxicidade graus II e III, nesses estudos, é elevada, da ordem de 16%, sugerindo a

possibilidade da existência do efeito cardiotoxíco aditivo ou sinérgico entre as antraciclina e o trastuzumabe. Avaliou-se a combinação de uma formulação lipossomal de doxorrubicina (TLC D-99) e trastuzumabe, reportando taxa de resposta de 57% e ausência de cardiotoxicidade significativa. Estudos adicionais são necessários, a fim de que se possa estabelecer a atividade e a segurança de curto e longo prazo, das associações entre antraciclina e trastuzumabe (UNTCH, *et al.*, 2005; MINAMI, *et al.*, 2010).

Nos estudos relatados anteriormente, em pacientes antecipadamente expostas à doxorrubicina, comparada ao paclitaxel isolado, a taxa de respostas objetivas alcançadas pela combinação foi bem mais elevada (38% versus 16%) e o tempo para progressão relativamente mais longo (6,9 meses versus 3,0 meses). Com uma média de 25 meses, a sobrevida foi mais alta (em números) para as pacientes que receberam a combinação de trastuzumabe e paclitaxel (22,1 meses contra 18,4 meses para paclitaxel isolado), embora a diferença não tenha alcançado significância estatística (ESTEVA, 2008).

Os estudos da associação trastuzumabe-paclitaxel apresentaram respostas positivas, com variação entre 36% e 82%. As diferenças encontradas nesses estudos podem ser devidas ao método empregado na seleção de pacientes, em função das diferenças entre pacientes selecionados por imuno-histoquímica ou por FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), que é o mais moderno método de Patologia Molecular para detectar alterações genéticas, que pode ser importantes para o prognóstico e orientação terapêutica de um grande número de tumores (UNTCH, *et al.*, 2005). Além das toxicidades associadas ao emprego do paclitaxel (fadiga, mialgia/artralgia, hipersensibilidade e neuropatia periférica), acrescenta-se o risco potencial de cardiotoxicidade²⁶. Complicações cardíacas foram relatadas em alguns dos estudos que avaliaram a combinação de paclitaxel e trastuzumabe (PEGRAM, 2005; PEGRAM, 2005).

Os regimes que combinam trastuzumabe e docetaxel proporcionam taxas de respostas objetivas da ordem de 63% a 70% quando utilizados em primeira linha de tratamento de neoplasia mamária metastática HER-2 +. Assim

como anteriormente relatado, as taxas de respostas são mais elevadas entre as pacientes FISH positivas (67% versus 50%) (MAGNO, 2009). Cardiotoxicidade significativa foi relatada em até 13% das pacientes. Com base nos estudos citados, podemos afirmar que as combinações de trastuzumabe e taxanos são eficazes no tratamento da referida doença. As taxas de respostas das combinações com docetaxel parecem ser mais homogêneas e consistentes, ainda que possam estar mais frequentemente associadas à maior intensidade de fadiga e mielotoxicidade (ESTEVA, *et al.*, 2008).

Embora nenhum estudo clínico tenha comparado trastuzumabe associado a taxano com trastuzumabe isolado, muitos consideram a combinação de um taxano com trastuzumabe como a melhor opção de primeira linha para pacientes portadoras de neoplasia de mama HER-2 + (MINAMI, *et al.*, 2010; ROBERT, 2005). O Vinorelbina é a droga que apresentou o maior índice de combinação quando associada ao trastuzumabe em estudos pré-clínicos, neste contexto, alguns autores relataram taxa de respostas objetivas de 75% para pacientes tratadas com essa combinação (BURSTEIN, 2005). As taxas de respostas objetivas elevadas, da ordem de 80%, foram observadas até entre pacientes previamente expostas a extenso tratamento quimioterápico, ou seja, essa combinação é bem tolerada (HADDAD, 2010).

Desta forma, verifica-se o leque de diversidade de agentes que podem ser associados ao trastuzumabe, no tratamento de pacientes com HER-2+.

3.6 Fatores de Risco

Estudos afirmam que o tratamento de quimioterapia sem antraciclina oferece menores índices de disfunção cardíaca, quando conferidos com tratamentos de uso conjunto de trastuzumabe e antraciclina. Em contrapartida, a associação de trastuzumabe com vinorelbina (como comentado na seção anterior), gencitabina ou doxorubicina (DOX) lipossomal não demonstra um risco significativo de cardiotoxicidade (MARTÍN, *et al.*, 2009; ADÃO, *et al.*, 2013).

Um dos principais fatores de risco cardiotoxícos adjuntos ao uso antineoplástico de

trastuzumabe é o uso de altas doses de antraciclina (> 300 mg/m²) (PICCART-GEBHART, *et al.*, 2005). Uma vez que, a ação do trastuzumabe pode dificultar diretamente as vias de indicação antiapoptóticas, ou em contrapartida, incitar a sobre-expressão de angiotensina (Ang) II, que requer a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a inibição da ação da neuregulina (NRG) que por meio do aumento do stress oxidativo, ocasiona a insuficiência cardíaca⁴¹, como demonstrado na

Figura 3.

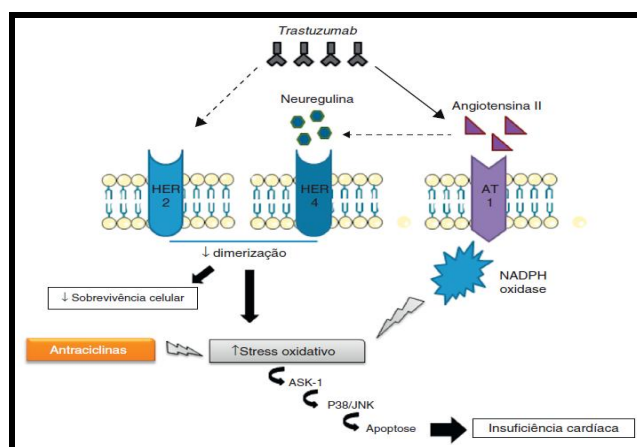


Figura 2. Interação dos mecanismos cardiotoxícos das antraciclina com os do trastuzumabe. - Fonte: Zeglinski *et al.*, 2011.

Há ainda fatores que abrangem a disfunção ventricular esquerda adjunta ou não ao uso combinado com antraciclina, a pré-existência de hipertensão arterial sistêmica, um índice de massa corporal acima de 25 e a idade avançada dos doentes (SERRANO, *et al.*, 2011).

Em contrapartida, a utilização terapêutica simultânea de irradiação torácica com trastuzumabe é clinicamente viável. Existem evidências de que doentes oncológicos idosos (≥ 70 anos) com histórico de doença cardíaca e/ou diabetes apontam um aumento da incidência de efeitos cardiotoxícos em conjunto com o uso de trastuzumabe no tratamento da neoplasia mamária, portanto, deve-se manter um monitoramento contínuo desta população (SERRANO, *et al.*, 2011).

3.7 Mecanismo Fisiopatológico

No âmbito do mecanismo fisiopatológico, evidenciou-se o importante papel do HER-2 na sobrevivência e no desenvolvimento dos cardiomiócitos.

Uma vez que, ratos manipulados de forma genética, com níveis reduzidos de HER-2, desenvolvem cardiomiopatia dilatada, menor capacidade adaptativa às condições de sobrecarga de pressão e maior sensibilidade à toxicidade associada ao uso de antraciclinas (RASCHI, *et al.*, 2010; EWER, *et al.*, 2010).

Em contrapartida, a força de HER-2 e a ativação da via de sinalização HER-2/HER-4 promovida pela NRG atribuí, a nível celular, maior segurança em relação ao *stress* oxidativo e impede a ocorrência de apoptose (DI COSIMO, 2011).

Alguns estudos evidenciaram elevados níveis séricos de HER-2 em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica e recentemente foi demonstrado em ensaios clínicos que a administração de NRG-1 recombinante humana, no tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável, melhora a função cardíaca, além de ser bem tolerada pelos pacientes (GEYER, *et al.*, 2006; ALBINI, 2010).

Conforme demonstrado na

Figura 3, no primeiro caso, o *stress* cardíaco promove o aumento da expressão de HER-2 e a ativação da via HER2/HER4 pela NRG, no outro, a inibição do HER-2 pelo trastuzumabe induz o desenvolvimento de disfunção ventricular (DI COSIMO, 2011).

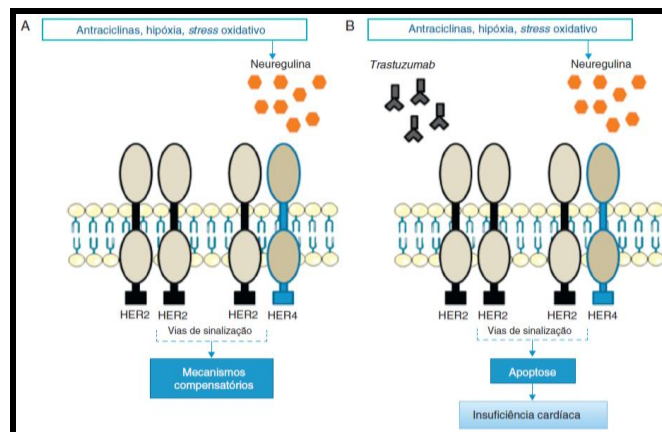


Figura 3. Estresse cardíaco. Em resposta ao *stress* oxidativo, a NRG ativa mecanismos compensatórios através dos receptores HER-2 (A - a esquerda); Na presença de trastuzumabe, tanto os dímeros HER-2/HER-2 como HER-2/HER-4 estão bloqueados e os mecanismos compensatórios não atuam, promovendo a apoptose e IC (B - a direita). Fonte: Di Cosimo, 2011.

Porém, o mecanismo fisiopatológico em conjunto com o uso de trastuzumabe é mais complexo não implicando somente na inibição do HER-2, uma vez que, pesquisas recentes divulgaram manifestação de níveis de toxicidade menores após o uso clínico de lapatinibe, um inibidor da tirosinacínase com dupla ação sobre a HER-2 e o fator de crescimento epidérmico (EGF) (GEYER, *et al.*, 2006). Vários fatores poderão contribuir para a ocorrência de diferentes perfis cardiotoxícos.

Alguns estudos avaliaram o efeito das reações imunitárias citotóxicas causadas pelo domínio IgG1 do trastuzumabe nas lesões dos cardiomiócitos, e os dados indicaram que a indução de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) em células tumorais estava intensamente ligada a cardiotoxicidade (GEYER, *et al.*, 2006; ALBINI, *et al.*, 2010)

3.8 Estratégias para Evitar a Cardiotoxicidade

Muitas estratégias clínicas têm sido apontadas com o objetivo de atenuar a cardiotoxicidade do trastuzumabe, sem afetar significativamente a sua eficácia terapêutica (DI COSIMO, 2011).

Essas estratégias incluem o uso de combinações otimizadas de quimioterapia, o encurtamento do tratamento e o acompanhamento

rigoroso dos pacientes tratados (DI COSIMO, 2011), por exemplo: Trastuzumabe sem antraciclina: um estudo com um procedimento quimioterapêutico com trastuzumabe sem o uso de antraciclina, no tratamento da neoplasia mamária obteve eficácia antineoplásica equivalente e com menor incidência de eventos cardiotoxicos, quando comparado com regimes terapêuticos adjuvantes com trastuzumabe e antraciclina (ROBERT, 2005; ROBERT, *et al.*, 2006); Conjugados trastuzumabe-toxinas: os anticorpos podem ser utilizados de forma a direcionar os agentes citotóxicos para antígenos específicos de tumores alvo. Essa ligação química impõe um maior controle apoptótico a anticorpos monoclonais que são específicos do tumor (DI COSIMO, 2011).

Estudos comprovaram, ainda, que o uso de trastuzumabe associado à toxina fúngica maitansina DM1 amplia baixos níveis de toxicidade (DI COSIMO, 2011; ROBERT, *et al.*, 2006). Regimes de tratamento de curto prazo: este tipo de abordagem ocasiona grande interesse na comunidade médica, dado o perfil de segurança do seu uso e a relação custo-benefício (DI COSIMO, 2011).

O estudo FinHER (FinlandHerceptin) conferiu o uso de docetaxel com vinorelbina, conduzidos com ou sem trastuzumabe, como tratamento adjuvante da neoplasia mamária precoce. Nesta pesquisa, o trastuzumabe foi administrado antes de outras terapias cardiotoxicas e conjuntamente com docetaxel-vinorelbina por um período de 9 semanas, para avaliar a tese de que este regime iria restringir a cardiotoxicidade e manter a eficácia antineoplásica. A evidência de desprezíveis índices de cardiotoxicidade estava intensamente ligada ao tratamento curto com trastuzumabe (JOENSUU, *et al.*, 2006).

Assim, verifica-se que uma das maneiras de evitar a cardiotoxicidade é fazer o uso de Trastuzumabe sem antraciclina, e associá-lo a taxanos, pois esses conjugados direcionam os agentes citotóxicos para antígenos específicos de tumores alvo, além de realizar tratamentos de curto prazo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Medicamentos tradicionalmente utilizados na quimioterapia não demonstraram ter a mesma eficácia no tratamento da neoplasia de mama HER-2+, pois causam toxicidade sobre a divisão das células tumorais e das células normais ocasionando diversos efeitos colaterais ao organismo do paciente.

Além do valor prognóstico e preditivo do HER-2, seu papel no desenvolvimento da neoplasia da mama mostrou grande importância para a criação de uma terapia alvo com o objetivo de atuar em moléculas específicas que permitem o crescimento e disseminação do câncer no organismo.

O uso do anticorpo monoclonal trastuzumabe em mulheres acometidas pelo câncer de mama HER-2 mostrou-se eficaz tanto no tratamento inicial quanto no metastático e nas diferentes terapêuticas com adjuvantes, neoadjuvantes ou paliativo, em monoterapia ou em associação com quimioterápicos. Sua ação direta nos receptores do fator de crescimento humano tipo 2 impede a ligação da proteína HER-2 ao receptor do fator de crescimento, e assim a sinalização deste para a multiplicação da célula cancerígena.

Visto que apesar da alta seletividade o trastuzumabe tem como efeito adverso o aumento da incidência de cardiotoxicidade. E uma das maneiras de evitar a cardiotoxicidade é fazer o uso de Trastuzumabe sem antraciclina e associá-lo a taxanos, pois esses conjugados direcionam os agentes citotóxicos para antígenos específicos de tumores alvo, além de realizar tratamentos de curto prazo.

Conclui-se que antes do início do tratamento com trastuzumabe, os pacientes devem ser submetidos a uma história clínica completa, exame físico com o objetivo de descartar doença cardiovascular e a realização de eletrocardiograma e ecocardiograma. A partir do início do tratamento, é recomendado o monitoramento da função cardiovascular, e o acompanhamento clínico deve contemplar a busca por sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. A eletrocardiografia deve ser rotineiramente solicitada, para a pesquisa de distúrbios de ritmo ou de condução intraventricular.

O uso de métodos de imagem durante o tratamento com o trastuzumabe para a detecção dos casos assintomáticos é fundamental, já que a maioria dos pacientes que apresentam redução da função ventricular é assintomática. E recomenda-se a realização do ecocardiograma transtorácico antes do início do tratamento com trastuzumabe e a cada três meses ou em qualquer momento se houver suspeita clínica de insuficiência cardíaca ou modificação no quadro prévio, havendo assim exames de atividade cardíaca para o monitoramento de parâmetros cardíacos.

Desta forma, o presente artigo contribui, de forma positiva, não somente para profissionais da área da saúde, de forma a alertá-los sobre medicamentos e tratamentos, para os pacientes acometidos nesta problemática, de forma a orientá-los e informá-los sobre a direção de tratamento que estão seguindo, e sobre a atuação dos fármacos aqui citados em seus tratamentos.

5. REFERÊNCIAS

- ADÃO, R.; KEULENAER, G.; MOREIRA, A. L.; SILVA, C. B. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013.
- ALBINI, A.; PENNESI, G.; DONATELLI, F.; CAMMAROTA, R.; DE FLORA, S.; NOONAN, D. M. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*, v. 102, n. 1, p. 14-25, 2009.
- ALBINI, A.; PENNESI, G.; DONATELLI, F. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*, v. 102, p. 14-25, 2010.
- ALDIAB, A. Cardiotoxicity with adjuvant trastuzumab use in breast cancer: A single institution's experience. *Journal of the Saudi Heart Association*, v. 22, p. 133-136, 2010.
- BASELGA, J. Clinical trials of Herceptin® (trastuzumab). *European Journal of Cancer*; v. 37, p. 18-24, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Controle de neoplasia mamária de mama - Documento de consenso. Rio de Janeiro, p. 1-39, 2012.
- BURSTEIN, H. J.; HARRIS, L. N.; MARCOM, P. K. Trastuzumabe and vinorelbine as first-line therapy for HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J ClinOncol*, v. 21, p. 2889-95, 2005.
- DE BROT, M. D. Carcinomas mamários de tipo basal: perfil clínico-patológico e evolutivo. *Revista da Associação Medica Brasileira*, v.55, n.5, p.529-534, 2009.
- DI COSIMO S. Heart to heart with trastuzumab: A review on cardiac toxicity. *Target Oncol*. 6:189-95. 2011.
- DOLCI, A.; DOMINICI, R.; CARDINALE, D.; SANDRI, M. T.; PANTEGHINI, M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J ClinPathol*, v. 130, n. 5, p. 688-95, 2008.
- DORES, H.; ABECASIS, J.; CORREIA, M. J.; GÂNDARA, F.; FONSECA, C.; AZEVEDO, J. Detecção de Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Trastuzumabe em Portadoras de Neoplasia mamária de Mama. *ArqBrasCardiol*, v. 100, n. 4, p. 328-32, 2013.
- ESTEVA, F. J.; VALERO, V.; BOOSER, D. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumabe for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J ClinOncol*, v. 20, p. 1800-8, 2008.
- EWER, M. S.; EWER, S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: What the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*, v. 7, p. 564-575, 2010.
- FELDMAN, A. M; BEVERLY, H. L.; REIS, E. S. Trastuzumab in the Treatment of Mestastatic Breast Cancer Anticancer Therapy versus Cardiotoxicity. 2015.

- GEYER CE, FORSTER J, LINDQUIST D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 355:2733-43, 2006.
- HADDAD, C. F. Revista sistematizada. Trastuzumab neoplasia mamária de mama. *Femina*, v. 8, n.2, 2010.
- HUDIS, C. A. Trastuzumab - Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J M*, v.357, n.1, p.39-51, Jul. 2007.
- INUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. A.; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*, v. 27, n. 7, p.1259-1270, jul, 2011.
- JOENSUU H, KELLOKUMPU-LEHTINEN PL, BONO P. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 354:809-20, 2006.
- KATZ, A. HER-2 O câncer de mama Inter-relações biológicas, prognóstico e terapêuticas: Trastuzumabe no tratamento de câncer metastático. São Paulo. Fascículo, v. 5, p. 3-8, 2006.
- KOEING, A. PAGNONCELLI, A. OLIBEIRA, C. A. C. LIMA, F. J. F. GROSSI, G. C. X. MENDONÇA, I. C. A. ALONSO, J. FURLAN, L. H. P. KELLES, S. M. B. MENEZES, V. M. Trastuzumabe no tratamento pós-progressão do câncer de mama. Recomendações da Câmara Técnica Nacional de Medicina baseada em evidências do Sistema Unimed, p. 1-19, 2010.
- LAGO, L. D. Trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo: Um estudo sobre efeitos e scores de avaliação laboratorial do gene HER-2/2neu. Porto Alegre, 2006. Tese (Doutorado em Ciências Médicas). Programa de Pós Graduação Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.
- MAGNO, R. B. C. Bases reabilitativas de fisioterapia no câncer de mama. Monografia de Conclusão de Curso. 68f. Curso de Fisioterapia, Universidade Veiga de Almeida. 2009.
- MANTARRO, S.; ROSSI, M.; BONIFAZI, M.; D'AMICO, R.; BLANDIZZI, C.; LA VECCHIA, C.; NEGRI, E.; MOJA, L. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*, 2015.
- MARTÍN, M.; ESTEVA, F.J.; ALBA, E.; KHANDHERIA, B.; PÉREZ-ISLA, L.; GARCÍA-SÁENZ, J. A. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*, v. 14, n. 1, p. 1-1, 2009.
- MARTINS, S. J.; YAMAMOTO, C. A. Aspectos clínico-econômicos da quimioterapia adjuvante na neoplasia mamária de mama HER-2 positivo. *Revista Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v.54, n.6, p.494-499, 2008.
- MATA, A.; ALVARES, J. Eficácia e segurança de trastuzumabe no tratamento de câncer de mama. Centro colaborador do SUS - Avaliação de tecnologias e excelência em saúde. Minas Gerais. Agosto, 2012.
- MINAMI, M.; MATSUMOTO, S.; HORIUCHI, H. Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J.*, v. 74, p. 1779-1786, 2010.
- MOLINARO, M.; AMERI, P.; MARONE, G.; PETRETTA, M.; ABETE, P.; DI LISA, F.; DE PLACIDO, S.; BONADUCE, D.; TOCCHETTI, C. G. Recent Advances on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Insights in Cardiac Dysfunction Induced by Antineoplastic Drugs. *Biomed Res Int* 2015, 2015.
- MORTIMER, J. E.; YUNUS, F. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumabe as first-line therapy in patients with HER-2 (+) metastatic breast cancer. *Oncologist*, v.7, p. 410-7, 2005.
- PEGRAM, M. D.; KONECNY, G. E.; O'CALLAGHAN, C. Rational combinations of trastuzumabe with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, v. 96, p. 739-49, 2005.
- PICCART-GEBHART, M. J.; PROCTER, M.; LEYLAND-JONES, B. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, v. 353, p. 1659-72, 2005.
- RASCHI, E.; VASINA, V.; URSINO, M. G. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther*, v. 125, p. 196-218, 2010.

- ROBERT, N. Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER-2 neu positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005.
- ROBERT N, LEYLAND-JONES B, ASMAR L. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J ClinOncol.* 24:2786-92, 2006.
- ROCHE, H. PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACEUTICOS S.A (ROCHE), 2014. Serviços e consultas gratuitas. Herceptin®. Disponível em: <<http://www.roche.com.br>>. Acesso em 20/03/2015.
- ROSA, G. M.; GIGLI, L. TAGLIASACCHI, M. I.; DI IORIO, C.; CARBONE, F.; NENCIONI, A.; MONTECUCCO, F.; BRUNELLI, C. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest*, 2016.
- ROSSI, M.; CARIOLI, G.; BONIFAZI, M.; ZAMBELLI, A.; FRANCHI, M.; MOJA, L.; ZAMBON, A.; CORRAO, G.; LA VECCHIA, C.; ZOCCHETTI, C. Trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer in clinical practice: Cardiotoxicity and overall survival. *Eur J Cancer* 2016.
- SCHNEIDER, A; CASTRILHO, C. Neoplasias. Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas. 2013.
- SERRANO, C.; CORTÉS, J.; MATTOS-ARRUDA, L. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: A role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol*, v. 23, p. 897-902, 2011.
- SIMMONS, C; DENT, S; CIPOLLA, C.M; BREZDEM-MASLEY, C. Duration of Trastuzumab. In matters of the heart, one size may not fit all. *European Journal of Cancer*. 2015.
- UGGERI, R; HERMAN, C.T.S, COLETI, C. Efeito cardiotóxico decorrente do uso de trastuzumab no tratamento no câncer de mama. *Revista Contexto E Saúde*, v.13, n. 24, p. 2-10, 2013.
- UNTCH, M.; EIDTMANN, H.; DU BOIS, A. Cardiac safety of trastuzumab in combination with epirubicin and cyclophosphamide in women with metastatic breast cancer: results of a phase I trial. *Eur J Cancer*, v. 40, p. 988-97, 2005.
- VIEIRA, Daniella Serafin Couto, DUFLOTH, Rozany Mucha, SCHMITT, Fernando Carlos Lander. ZEFERINO, Luiz Carlos. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 30(1):42-7. 2008.
- ZANETTI, J.S. OLIVEIRA, L.R. RIBEIRO-SILVA, A. Câncer de mama: de perfis moleculares a células tronco. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde. Três Corações*, v. 9, n. 1, p. 277-292, 2011.
- ZEGLINSKI M, LUDKE A, JASSAL DS. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *ExpClinCardiol.* 16:70-4, 2011.