

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL**  
**ATENÇÃO EM ONCOLOGIA**

**DAIANE VANUZA PEREIRA**

**CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA A TERAPIA ANTINEOPLÁSICA**  
**UTILIZADA PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO:**  
**UMA REVISÃO DE ESCOPO**

**UBERLÂNDIA**

**2023**

**DAIANE VANUZA PEREIRA**

**CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA A TERAPIA ANTINEOPLÁSICA  
UTILIZADA PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO:  
UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão do Programa de Residência Multiprofissional apresentado na Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para a conclusão da Residência Multiprofissional em Atenção em Oncologia.  
Orientadora: Me. Marielly Castro Cunha

**UBERLÂNDIA**

**2023**

Daiane Vanuza Pereira

Cardiotoxicidade relacionada a terapia antineoplásica utilizada para tratamento do câncer de mama HER2 positivo: uma revisão de escopo

Trabalho de Conclusão do Programa de Residência Multiprofissional apresentado na Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para a conclusão da Residência Multiprofissional em Oncologia.

Uberlândia, 27 de fevereiro de 2023

Banca Examinadora

Professor (a): \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Professor (a): \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Professor (a): \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## RESUMO

O câncer de mama (CM) é o tumor maligno mais incidente em mulheres ao redor do mundo, sem considerar o câncer de pele não melanoma. Seu tratamento medicamentoso ocasiona diversas reações adversas, sendo a cardiotoxicidade uma das principais referente ao uso de algumas drogas empregadas para o tratamento do CM. A toxicidade cardíaca está associada a uma crescente morbidade e mortalidade, que pode variar em disfunção miocárdica reversível a insuficiência cardíaca irreversível. Doses cumulativas de drogas empregadas em terapias adjuvantes ou neoadjuvante, associadas ou não a radioterapia e outros fatores de risco, como doença cardiovascular pré existente, diabetes, hipertensão, idade, obesidade e inatividade física podem aumentar a vulnerabilidade cardiovascular. Deste modo, o presente estudo tem como objetivo mapear as principais cardiotoxicidades induzidas pelo anticorpo monoclonal Trastuzumabe, isolado ou concomitante com a terapia antineoplásica empregada para o tratamento de pacientes com diagnóstico de câncer de mama HER2 positivo. Para a condução da revisão de literatura, foi escolhido o método de revisão de escopo, cujo os artigos foram obtidos nas bases de dados PubMed, Scopus, Cinhal e BVS, publicados no período de 2017 a 2022. Foram selecionados estudos envolvendo pacientes com câncer de mama com histologia HER2 positivo e pacientes com diagnóstico de câncer de mama que realizaram tratamento com trastuzumabe ou tratamento com trastuzumabe e antraciclina associados a taxanos, publicados em inglês e português. Foram encontrados 499 artigos, os quais passaram pelo processo de seleção pré-estabelecido, onde foram selecionados sete para a revisão. A cardiotoxicidade pode se manifestar em qualquer momento ou até mesmo anos depois de sua finalização como uma Fração de Ejeção Ventricular Esquerda – FEVE ou Insuficiência Cardíaca – IC. Sendo assim, torna-se necessária a vigilância das manifestações clínicas, pois os pacientes submetidos a tais terapias são considerados um grupo de alto risco para desenvolver cardiotoxicidade.

**Palavras - chave:** Neoplasia; Antineoplásicos; Cardiotoxicidade; Câncer de mama

## ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor in women around the world, without considering non-melanoma skin cancer. Its drug treatment causes several adverse reactions, cardiotoxicity being one of the main ones related to the use of some drugs used for the treatment of BC. Cardiac toxicity is associated with increasing morbidity and mortality, which can range from reversible myocardial dysfunction to irreversible heart failure. Cumulative doses of drugs used in adjuvant or neoadjuvant therapies may increase cardiovascular vulnerability, associated or not with radiotherapy and other risk factors, such as pre-existing cardiovascular disease, diabetes, hypertension, age, obesity and physical inactivity. Thus, the present study aims to map the main cardiotoxicities induced by the monoclonal antibody Trastuzumab, alone or concomitantly with the antineoplastic therapy used for the treatment of patients diagnosed with HER2-positive breast cancer. To conduct the literature review, the scope review method was chosen, whose articles were obtained from the PubMed, Scopus, Cinhal and BVS databases, published from 2017 to 2022. Studies involving patients with breast cancer were selected with HER2-positive histology and patients diagnosed with breast cancer who underwent treatment with trastuzumab anthracyclines associated with taxanes, published in English and Portuguese. 499 articles were found, which went through the pre-established selection process, where 7 were selected for the review. Cardiotoxicity can manifest at any time, such as a decrease in LVEF and HF during treatment or even years after its completion. Therefore, surveillance of clinical manifestations is necessary, as patients undergoing antineoplastic therapy using trastuzumab are considered a high-risk group for developing cardiotoxicity.

**Key Words:** Neoplasms; Antineoplastic Agents; Cardiotoxicity; Breast Neoplasms

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Informações sobre os artigos selecionados para o estudo.....	12
Tabela 2. Caracterização da amostra e principais resultados relacionados a cardiotoxicidade decorrentes da terapia antineoplásica.....	15

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxo do processo de busca na literatura.....	14
---	----

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. METODOLOGIA.....	9
2.1 Tipo de pesquisa .....	10
2.2 Fontes de evidências .....	10
2.3 Critérios de elegibilidade .....	10
2.4 Extração de dados.....	11
3. RESULTADOS .....	13
4. DISCUSSÃO.....	16
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	19
REFERÊNCIAS .....	20



## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é o tumor maligno mais incidente em mulheres ao redor do mundo, sem considerar o câncer de pele não melanoma, caracterizando um importante agravo de saúde pública para os países desenvolvidos e em desenvolvimento, incluindo o Brasil (INCA, 2019). De acordo com estatísticas mais recentes e ofertadas pelo Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima-se que entre o triênio de 2023-2025, cerca de 74 mil casos novos de câncer de mama serão detectados por ano até 2025 (INCA, 2022). Portanto, os indicadores epidemiológicos referentes a essa enfermidade são alarmantes, sendo o CM uma doença crônica degenerativa em uma progressiva ascensão de morbimortalidade exercida frente à população feminina (AL-SADAWI *et al.*, 2021).

O tratamento para o CM foi alvo de progresso significativo com o passar dos anos as modalidades para o tratamento podem envolver o tratamento local sendo a cirurgia e a radioterapia e/ou tratamento sistêmico, quimioterapia ou hormônioterapia (SCHOFFEL *et al.*, 2022). É recomendado para o tratamento CM esquemas de quimioterapia, contendo antraciclina (Doxorrubicina ou Epirrubicina) concomitantes com Fluorouracil e/ou Ciclofosfamida (FAC, FEC) associados a Taxanos (AT). Esses esquemas são utilizados independentemente de ser HER2 positivo (PINA *et al.*, 2019).

O câncer de mama é classificado em três subtipos principais. As categorias são associadas à presença ou ausência de marcadores moleculares para receptores de estrogênio ou progesterona o HER2 que podem ser subclassificados em HER2 negativo (70 a 80% dos pacientes), HER2 positivo (15 a 20%) e triplo-negativo (tumores sem os três marcadores moleculares padrão; 13 a 15%) (SINIMBU *et al.*, 2020).

Um grande avanço na terapia antineoplásica do CM foi a aprovação do medicamento Trastuzumabe, sendo o primeiro anticorpo monoclonal direcionado para o uso de pacientes com a hiperexpressão de HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-type). O HER2 é uma proteína presente na parte externa das células mamárias que promove a duplicação e crescimento celular (CASTRO *et al.*, 2019). As neoplasias mamárias podem ser classificadas em tipos de acordo com os marcadores moleculares de receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e o HER2. Ao positivar o marcador HER2 o CM apresenta altos índices de proliferação, por potencializar o crescimento celular (ROSSONI *et al.*, 2020).

As células cancerígenas com níveis mais elevados que o normal de HER2 são denominadas HER2 positivo, sendo um dos subtipos mais agressivos de câncer de mama e

requer tratamento e medicamentos específicos. Esses cânceres tendem a crescer e se disseminar mais rapidamente do que outros tipos de câncer de mama (CASTRO *et al.*, 2019).

O tratamento medicamentoso ocasiona na maioria das vezes o aparecimento de diversas reações adversas medicamentosa sendo a cardiotoxicidade, um efeito adverso importante referente ao uso de algumas drogas empregadas para o tratamento do CM (PINA *et al.*, 2019).

A toxicidade cardíaca relacionada ao tratamento do CM está associada a uma crescente morbidade e mortalidade, o que pode variar de disfunção miocárdica reversível a insuficiência cardíaca irreversível. Doses cumulativas de drogas empregadas em terapias adjuvantes ou neoadjuvante, associadas ou não a radioterapia e outros fatores de risco, como doença cardiovascular preexistente, diabetes, hipertensão, idade, obesidade e inatividade física, podem aumentar a vulnerabilidade cardiovascular preexistente (GRIPP *et al.*, 2018).

De acordo com a Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia, publicada no ano de 2020, a cardiotoxicidade é definida como disfunção ventricular relacionada a terapia antineoplásica quando apresenta redução  $\geq 10\%$  na Fração de Ejeção Ventricular Esquerda - FEVE para valores abaixo do limite inferior da normalidade (FEVE  $< 50\%$ ) (HAJJAR *et al.*, 2020).

A cardiotoxicidade pode se apresentar de forma: aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda são representas por alterações súbitas na repolarização ventricular, alterações no intervalo QT, arritmias, síndromes coronarianas que podem aparecer desde o início do tratamento até 14 dias após o término do tratamento. Já a cardiotoxicidade crônica é subdividida em dois tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo é caracterizado por ocorrer dentro do primeiro ano do término da quimioterapia e o segundo ocorre após um ano do término da quimioterapia antineoplásica. A manifestação clínica mais comum de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica e diastólica, que pode levar a uma insuficiência cardíaca congestiva ou até mesmo a morte cardiovascular (HAJJAR *et al.* 2020).

O presente estudo tem como objetivo mapear as principais cardiotoxicidades induzidas pelo anticorpo monoclonal trastuzumabe isolado ou concomitante com a terapias antineoplásica empregadas para o tratamento de pacientes com diagnóstico de câncer de mama HER2 positivo, de forma a colaborar com a promoção de discussões sobre os efeitos inerente as essas terapias, bem como fornecer dados para futuras pesquisas científicas na área.

## **2. METODOLOGIA**

## 2.1 Tipo de pesquisa

Para a condução da revisão de literatura, foi escolhido o método da *scoping review* ou revisão de escopo, que explora conceitos-chave subjacentes a uma determinada área de pesquisa, fornecendo um mapa das evidências disponíveis e identificando lacunas na base de conhecimento, quando outros assuntos mais específicos em relação ao tema não estão bem definidos (LEVAC *et al.*, 2010). Para orientar a formulação da questão norteadora, adotou-se a estratégia *População, Conceito e Contexto* (PCC) com a seguinte pergunta: Quais as principais cardiotoxicidades apresentadas por pacientes com câncer de mama HER2 positivo em tratamento com Trastuzumabe isolado ou concomitante com regimes contendo antraciclina e/ou taxanos?

O relatório desta revisão é norteado pelas recomendações do Joanna Briggs Institute (JBI) e foram seguidas as seguintes etapas para elaboração da pesquisa: identificação da questão norteadora da pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca de estudos, seleção dos estudos, extração de dados, análise dos dados, apresentação dos resultados e discussão das evidências em relação ao objetivo da revisão.

## 2.2 Fontes de evidências

As bases de dados utilizadas foram PubMed, Scopus, CINAHL e BVS. Os descritores obtidos da ferramenta de busca a Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram: cardiotoxicidade, trastuzumabe, antraciclina, taxoides, neoplasias de mama, associados ao operador booleano “AND”. No Medical Subject Headings (MeSH) foram obtidos os seguintes descritores: cardiotoxicity, trastuzumab, antracycline, taxoids, breast neoplasm, associados ao operador booleano “AND”. As buscas foram limitadas ao período de 2017 a 2022, dado o propósito de identificar evidências mais recentes sobre o tema proposto.

## 2.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos no estudo: (1) pesquisas envolvendo pacientes com câncer de mama com histologia HER2 positivo; (2) estudos com pacientes com diagnóstico de câncer de mama e que realizaram tratamento com Trastuzumabe isolado ou concomitante com regimes contendo antraciclina e/ou taxanos; (3) estudos publicados nos idiomas inglês e português.

Foram definidos como critérios de exclusão: (1) estudos que avaliaram a cardioxicidade em tratamentos ao câncer de mama em sítios diferentes (2) estudo com animais; (3) estudos que avaliaram o uso restrito ou isolado de alguma classe de antineoplásicas; (4) estudos duplicados entre as bases de dados.

#### **2.4 Extração de dados**

A extração de dados dos artigos foi feita por meio de leitura minuciosa dos títulos e resumos que permaneceram após a aplicação dos filtros, por um único revisor. Posteriormente, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos significativos ao tema por dois revisores gerando a seleção final. Após a seleção final foi construída uma tabela contendo os seguintes pontos: a) autor; b) ano; c) periódico; d) objetivos; e) nível de evidências (NE). Seleção divergente foi definida por um terceiro revisor com expertise no assunto. As informações sobre os artigos selecionados estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Informações sobre os artigos selecionados para o estudo.

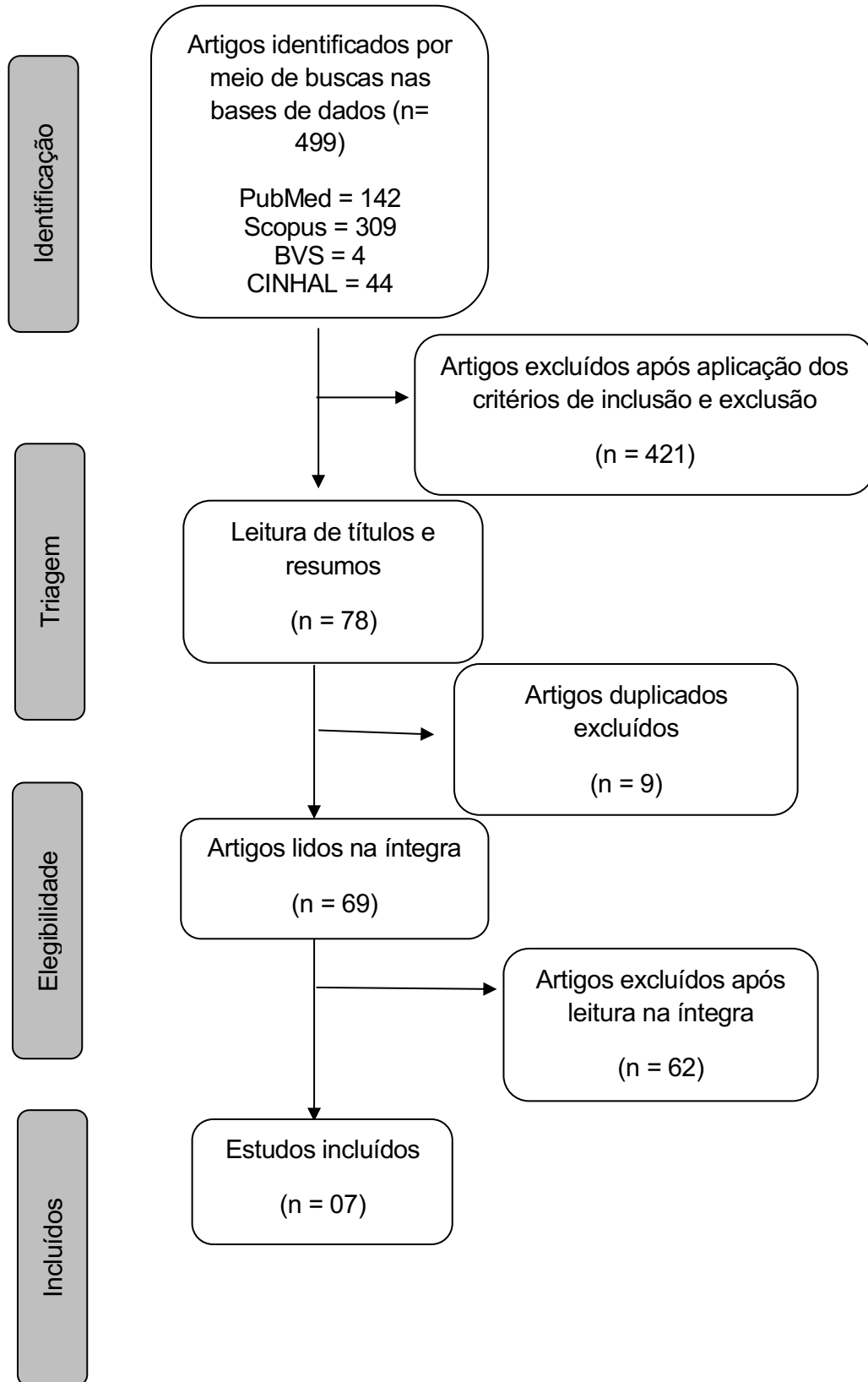
Estudo	Autor	Ano	Periódico	Título	Objetivo	NE
1	Henry <i>et al.</i>	2018	PubMed	Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients	Determinar a taxa de cardiotoxicidade relacionada à quimioterapia e estimar a adesão às recomendações de monitoramento cardíaco entre pacientes com câncer de mama tratados com quimioterapia	2B
2	Banke <i>et al.</i>	2019	Scopus	Long-Term Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab	Avaliar o risco a longo prazo de desenvolver insuficiência cardíaca (IC) em pacientes recebendo terapia com trastuzumabe	2B
3	Genuino <i>et al.</i>	2019	PubMed	Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis	Atualizar o agrupamento de efeitos do tratamento relativo ao tratamento de câncer de mama	3A
4	Feng <i>et al.</i>	2020	PubMed	Deceleration capacity of heart rate predicts trastuzumab-related cardiotoxicity in patients with HER2-positive breast cancer: A prospective observational study	Investigar o papel da capacidade da desaceleração da frequência cardíaca na previsão precoce da cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe.	2B
5	Azambuja <i>et al.</i>	2020	PubMed	A Pooled Analysis of the Cardiac Events in the Trastuzumab Adjuvant Trials	Investigar a incidência dos fatores de risco para cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe.	2B
6	Kridis <i>et al.</i>	2020	PubMed	A Prospective Study About Trastuzumab-induced Cardiotoxicity in HER2-positive Breast Cancer	Determinar a frequência de cardiotoxicidade induzida por trastuzumabe e identificar fatores de risco de ocorrência de cardiotoxicidade induzida por trastuzumabe	2B
7	Celeste; Maia	2020	Revista PubSaúde	Cuidados de enfermagem relacionados à cardiotoxicidade envolvendo drogas como antraciclina e anticorpo monoclonais no tratamento oncológico	Avaliar os cuidados de enfermagem no uso de antineoplásicos cardiotoxicos.	3A

Legenda: NE: Nível de Evidência.

### 3. RESULTADOS

A busca das evidências teve como finalidade identificar estudos que abordam as principais cardiotoxicidades relacionadas ao uso do trastuzumabe isolado ou associadas com antraciclinas e/ou taxanos, no tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Os títulos e os resumos dos artigos encontrados foram organizados em uma planilha do software Excel Microsoft Office 2013.

Realizando as combinações com os descritores, sem o emprego dos critérios de inclusão e exclusão, foram obtidos 499 artigos por meio de buscas nas bases de dados PubMed, Scopus, BVS, CINHALL. Com a aplicação dos filtros, afim de rastrear estudos publicados no período de 2017 a 2022 e nos idiomas inglês e português, restaram 421 artigos. Posteriormente, foi realizada a leitura de título e resumo de 78 artigos e foram excluídos nove artigos duplicados. Em seguida, 69 artigos foram elegíveis para leitura na íntegra. Após a leitura, 62 artigos foram excluídos por não se adequar ao tema proposto e a perspectiva do estudo, resultando em sete artigos elegíveis para compor a amostra da presente revisão, conforme o fluxograma 1. As principais características dos artigos encontrados estão descritas na Tabela 2.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de busca na literatura. Fonte: Autor.

**Tabela 2.** Caracterização da amostra e principais resultados relacionados a cardiotoxicidade decorrentes da terapia antineoplásica.

Estudo	Característica da amostra				T.A utilizada	Tipo de cardiotoxicidade	Resultados
	NP	MI	ESC	COM			
1	16456	56	NI	Hipertensão, doença valvar, diabetes	Trastuzumabe; Antraciclina; Taxanos; Radiação.	Insuficiência cardíaca	Um total de 692 (4,2%) pacientes desenvolveram Insuficiência Cardíaca após a quimioterapia. O tempo médio até o evento foi de 8 meses. Terapia com trastuzumabe e antraciclina, e pacientes com comorbidade como hipertensão e doença valvar foram associados a um risco aumentado de cardiotoxicidade. Pacientes com idade entre 36 a 49 anos tem menos probabilidade de adquirir cardiotoxicidade do que pacientes com 65 anos de idade ou mais.
2	9901	53	NI	Infarto agudo no miocárdico, Hipertensão, diabetes	Antraciclina-taxano; Trastuzumabe	Insuficiência cardíaca	A mediana de acompanhamento foi de 5,4 anos. No grupo do trastuzumabe, 60 pacientes tiveram IC por 9 anos versus 51 no grupo que foi tratado apenas com quimioterapia. A incidência cumulativa de IC foi maior no grupo trastuzumabe tanto no curto quanto no longo prazo, gerando taxas de risco ajustadas de 8,7 para IC precoce e 1,9 para IC tardia associada ao tratamento com trastuzumabe.
3	14698	48 a 62 anos	NI	NI	Antraciclina-taxano; Trastuzumabe.	Insuficiência cardíaca, FEVE	Com base nos oito estudos incluídos na revisão, a combinação de trastuzumabe com quimioterapia continua a mostrar riscos reduzidos de morte e recaída em um terço dos participantes. A decisão de iniciar o trastuzumabe, no entanto, precisa ser deliberada com prudência, pois foi demonstrado que o risco de cardiotoxicidade duas a três vezes maior está associado ao seu uso.
4	150	23 a 65 anos	NI	NI	Antraciclina-taxano; Trastuzumabe.	FEVE	Dos 150 pacientes da amostra, 28 pacientes (18,7%) desenvolveram cardiotoxicidade, com declínio leve a moderado da atividade física e sintomas como aperto no peito e fadiga em 3 pacientes (2%), e diminuição da FEVE assintomática nos 25 pacientes restantes. Nenhum dos pacientes apresentou insuficiência cardíaca grave
5	7445	35 a 65 anos	NI	Hipertensão, IMC elevado	Antraciclina-taxano; Trastuzumabe.	Insuficiência cardíaca, FEVE	No total, 452 pacientes tratados com trastuzumabe apresentaram um evento cardíaco (11,3%), sendo a maioria deles com diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) levemente sintomática ou assintomática (351 pacientes, 8,7%). A maioria dos eventos cardíacos ocorreu durante o tratamento com trastuzumabe (78,1%) e os eventos cardíacos foram a principal causa de descontinuação na amostra (10,0%). No entanto, a grande maioria dos pacientes completou o tratamento com trastuzumabe (76,2%). Os fatores de risco basais que foram significativamente associados ao desenvolvimento de eventos cardíacos foram FEVE basal <60%, hipertensão, índice de massa corporal >25, idade ≥60
6	50	33 a 68 anos	NI	Hipertensão, Diabetes, Doença Cardíaca	Antraciclina-taxano; Trastuzumabe.	Insuficiência cardíaca, FEVE	Neste estudo prospectivo de 50 pacientes tunisianos acompanhados por câncer de mama foi detectado 7 casos (14%) de cardiotoxicidade durante o tratamento com trastuzumabe, 2 (4%) dos quais apresentavam ICC. A cardiotoxicidade foi reversível em 86% dos casos.
7	NI	NI	NI	NI	Trastuzumabe; Antraciclina	Insuficiência cardíaca, FEVE	Os pacientes em tratamento quimioterápico devem ser avaliados do ponto de vista cardíaco para estabelecer um padrão basal cardiovascular, que permita a comparação durante o regime terapêutico. Esta avaliação deve incluir: elaboração de história clínica e exame físico; realização de um eletrocardiograma (avaliação do ritmo cardíaco e detecção de sinais de isquemia) e exame de imagem cardíaca.

Legenda: NP: Número de pacientes; MI: Média de Idade; ESC: Escolaridade; NI: Não Informado; COM: Comorbidade; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.



#### 4. DISCUSSÃO

Através das análises encontradas em literaturas, foi identificada que a cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe se evidencia frequentemente como quedas assintomáticas da Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE) e Insuficiência Cardíaca (IC) levemente assintomática, sendo a morte cardíaca um acontecimento extremamente raro (AZAMBUJA *et al.*, 2020).

Em estudos realizados no Guangxi Medical University Cancer Hospital, observou-se que o trastuzumabe pode melhorar de maneira significativa o prognóstico de pacientes com câncer de mama HER2 positivo, sendo uma escolha padrão para terapia anti-HER2. Porém, a cardiotoxicidade é um dos principais efeitos adversos, sendo um problema importante na prática clínica. Nesses estudos foram avaliados 150 pacientes com idade entre 23 a 65 anos. Foram excluídos pacientes com suscetibilidade a cardiotoxicidade, como aqueles com diagnóstico prévio de diabetes e hipertensão. A incidência de cardiotoxicidade foi de 18,7% (28 casos), incluindo 2% com sintomas relacionados a disfunção cardíaca (três casos). Portanto, é clinicamente importante prever o risco de cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe, pois, pacientes de alto risco podem se beneficiar com intervenções precoces, como tratamento com agentes cardioprotetores ou ajuste do tratamento oncológico para diminuir a FEVE (FENG *et al.*, 2020).

Logo, a decisão criteriosa sobre as compensações entre esses efeitos desfavoráveis ao tratamento, continua sendo uma consideração importante a ser avaliada antes do início da terapia (GENUINO *et al.*, 2019).

Thavendiranathan e colaboradores (2016), observaram que mulheres com idade  $\geq 65$  apresentam um maior risco de desenvolver cardiotoxicidade em comparação com pacientes com menos de 65 anos. Sendo assim mulheres com faixa etária mais elevada, são consideradas grupo crítico referente a cardiotoxicidade, relacionada a terapia antineoplásica. Além disso, ficou evidenciado que o uso de antraciclina e trastuzumabe foi associado a um maior risco de IC. Esse achado é consistente com outras pesquisas como a de Henry e colaboradores (2018).

De acordo com estudos de Kridis (2020) realizado na Tunísia, os fatores de risco para o desenvolvimento da cardiotoxicidade foram: FEVE basal  $<60\%$ , história prévia de hipertensão, índice de massa corporal (IMC) elevado ( $>25$ ) e idade  $\geq 60$ . Nesses estudos haviam poucos pacientes com diagnóstico prévio de diabetes para tirar conclusões.

Em estudos realizados por Azambuja e colaboradores (2020) foi mencionado que pacientes com dois ou mais fatores de riscos associados, possuem maior risco de desenvolver

um evento cardíaco ao longo do tempo. A maioria dos eventos cardíacos ocorreram durante a fase de tratamento com trastuzumabe e são reversíveis. Os resultados dos ensaios clínicos individuais sugeriram uma alta chance de recuperação com a interrupção do tratamento e/ou tratamento adequado. Nesse mesmo estudo, 81,2% sofreram um evento cardíaco e eventualmente se recuperaram, com o tempo médio de sete meses (AZAMBUJA *et al.*, 2020).

Banke e colaboradores (2019) em seu estudo de corte, sobre o tratamento com trastuzumabe, após quimioterapia a base de antraciclina, foi relacionado a um risco duas vezes maior de IC tardia em relação a quimioterapia a base de antraciclina isolada. Esse achado é condizente com os estudos de Pina e colaboradores (2019) esse achado é condizente onde a hipótese de haver um efeito potencializador da cardiotoxicidade quando o Trastuzumabe é utilizado após o uso de outros fármacos com potencial cardiotoxíco. Essa probabilidade de risco aumentado deve ser levada em consideração ao planejar o seguimento do paciente oncológico e após o tratamento oncológico.

A National Comprehensive Cancer Network (2023) em sua diretriz, recomenda o monitoramento cardíaco antes de iniciar a terapêutica com trastuzumabe a cada 3 meses, durante o tratamento, sendo realizado por meio de ecocardiograma ou ventriculografia radionuclídica (varreduras de aquisição múltipla – MUGA). Apesar da existência dessa diretriz, são observados baixos índices de monitoramento cardíaco. Esse fato pode estar relacionado a ausência de protocolos institucionais para o monitoramento. Com isso, se faz necessário estabelecer rotinas de monitoramento mais criteriosas para um acompanhamento mais eficiente, a fim detectar precocemente a cardiotoxicidade.

Para Celeste e Maia (2021) os pacientes em terapia antineoplásica devem ser avaliados do ponto de vista cardíaco, afim de estabelecer um padrão basal cardiovascular, que permita uma comparação durante o regime terapêutico. Esta avaliação deve incluir: elaboração de história clínica, exame físico, realização de um eletrocardiograma e exame de imagem cardíaca.

Referente ao atendimento de enfermagem, a maioria dos artigos que abordam a temática de cardiotoxicidade em pacientes durante tratamento para câncer de mama HER2 positivo não abordam a importância do enfermeiro no acompanhamento desse público. O enfermeiro tem papel importante ao assistir o paciente em sua integralidade e por ser o profissional que está a maior parte do tempo próximo ao paciente. Além disso, possui conhecimento sobre fatores de riscos para cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico e seus sinais e sintomas. Diante disso faz-se necessária a criação de protocolos para pacientes em tratamento oncológico

com potencial cardiotoxicidade que estabeleçam uma periodicidade pertinente de acompanhamento e que norteiem a atuação do enfermeiro (CELESTE; MAIA, 2021).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o desenvolvimento da metodologia proposta, foi possível discorrer sobre a cardiotoxicidade da terapia antineoplásica em pacientes com diagnóstico de câncer de mama HER2 positivo.

Considerando que a cardiotoxicidade pode se manifestar durante o tratamento ou até mesmo anos após sua finalização como uma diminuição da FEVE e IC torna-se necessária a vigilância das manifestações clínicas.

A realização de novas pesquisas referente a essa temática se faz necessária diante da carência de estudos encontrados, bem como a necessidade de elaboração de estratégias para prevenção e redução desses efeitos como construção de ferramentas para previsão de cardiotoxicidade relacionada ao tratamento do câncer de mama HER2 positivo.

No âmbito da enfermagem, é primordial a criação de protocolos para acompanhamento de pacientes com risco de toxicidade cardíaca que visem a prevenção, promoção e tratamento de pacientes com risco de cardiotoxidades, visto que é o enfermeiro quem acompanha continuamente o paciente em todo o ciclo quimioterápico.

## REFERÊNCIAS

AL-SADAWI, M. *et al.* Racial and Socioeconomic Disparities in Cardiotoxicity Among Women With HER2-Positive Breast Cancer. **Am. J. Cardiol.**, v. 147, p. 116-121, 2021.

AZAMBUJA, E. *et al.* A Pooled Analysis of the Cardiac Events in the Trastuzumab Adjuvant Trials. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 179, p. 161-171, 2020.  
<https://doi.org/10.1007/s10549-019-05453-z>.

BANKE, A. *et al.* Long-Term Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab. **JACC Heart Fail.**, v. 7, n. 3, p. 217-224, 2019. doi: 10.1016/j.jchf.2018.09.001. PMID: 30819377.

CASTRO, A. M. A. *et al.* O tratamento do câncer de mama her2 positivo e o acesso ao trastuzumabe em um hospital público universitário. Ribeirão Preto: **Revista Qualidade HC**, 2019.

CELESTE, L.E.N.; MAIA, M.R. Cuidados de enfermagem relacionados à cardiotoxicidade envolvendo drogas como a antraciclinas e anticorpo monoclonais no tratamento oncológico. **Pubsaúde**, v. 5, a095. 2021. <https://dx.doi.org/10.31533/pubsaude5.a095>

FENG, Y. *et al.* Deceleration capacity of heart rate predicts trastuzumab- related cardiotoxicity in patients with HER2-positive breast cancer: A prospective observational study. **J Clin Pharm Term.**, v. 46, n. 1, p. 93-98, 2021. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13258>

GENUINO, A. J. *et al.* Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Expert Rev Clin Pharmacol.**, v. 12, n. 8, p. 815-824, 2019. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1637252>.

GRIPP, E. A. *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.**, v. 110, n. 2, p. 140-150, 2018. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180021>

HAJJAR, L. A. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Cardio-oncologia. **Arq Bras Cardiol.**, 2020. <https://doi.org/10.36660/abc.20201006>

HENRY, M. L. *et al.* Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 11, n. 8, p. 1084-1093, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.005>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023**: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 25 nov 2022

KRIDIS, W. B. *et al.* A Prospective Study About Trastuzumab-induced Cardiotoxicity in HER2-positive Breast Cancer. **Am J Clin Oncol.**, v. 43, n. 7, p. 510-516, 2020. <https://doi.org/10.1097/coc.0000000000000699>

LEVAC, D. *et al.* Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Sci**, v. 69, 2010. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORKS. **NCCN Guidelines**. 2023. Disponível em: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1). Acesso em: 25 nov. 2022.

PINA, L. C. O. *et al.* Cardiotoxicidade nas terapias neoadjuvante e adjuvante do câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 3, 2019. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.404>.

ROSSONI, E. S. S. *et al.* Perfil molecular do cancer de mama triplo negativo: Uma revisão sistemática. **Braz. J. of Develop., Curitiba**, v. 6, n. 10, p. 82282-82303, 2020.

SCHOFFEL, A. *et al.* Heart failure care after early-stage breast cancer: a population-based matched cohort study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 79, p. 1906-1906, 2022.

THAVENDIRANATHAN, P. *et al.* Breast cancer therapy-related cardiac dysfunction in adult women treated in routine clinical practice:a population-based cohort study. **J Clin Oncol**, v. 34, p. 2239–46, 2016.