UNIVERSIDADE MOGI DAS CRUZES
ANA MARIA VITARELLI DE CASTRO EMERY SANTOS

ALTERAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA HER2+ SUBMETIDOS A TERAPIA COM TRASTUZUMABE, ATENDIDOS NO HOSPITAL SÃO JOSÉ AVAÍ (HSJA) – ITAPERUNA/RJ.

Mogi das Cruzes, SP
2024

UNIVERSIDADE MOGI DAS CRUZES

ANA MARIA VITARELLI DE CASTRO EMERY SANTOS

ALTERAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA HER2+ SUBMETIDOS A TERAPIA COM TRASTUZUMABE, ATENDIDOS NO HOSPITAL SÃO JOSÉ AVAÍ (HSJA) – ITAPERUNA/RJ.

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação da Universidade Mogi das Cruzes como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica. Área de concentração: Engenharia Biomédica

Professor Orientador: Dra. Silvia Cristina Martini

Mogi das Cruzes, SP

2024

Ficha catalográfica
Universidade de Mogi das Cruzes - Biblioteca Central

Santos, Ana Maria Vitarelli de Castro Emery
S237a Alteração da fração de ejeção em pacientes com câncer de mama HER2 + submetidos a terapia com trastuzumabe, atendidos no Hospital São José Avaí (HSJA) – Itaperuna/RJ / Ana Maria Vitarelli de Castro Emery Santos. -- Mogi das Cruzes, SP: Universidade de Mogi das Cruzes, 2024.
38 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) -- Universidade de Mogi das Cruzes, 2024.
Orientação: Profa. Dra. Silvia Cristina Martini.

1.Neoplasias da mama 2. Cardiotoxicidade 3. Trastuzumab I. Universidade de Mogi das Cruzes II. Título

CDD 616.99249

Elaborada por Maria Cristina Alves Silva Xavier – CRB-8/10077

UMC
UNIVERSIDADE

Tel.: (11) 4798-7000
0800 19 2001
www.umc.br

ATAS

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA DA UNIVERSIDADE DE MOGI DAS CRUZES

Às quinze horas do dia vinte e sete de fevereiro de dois mil e vinte e quatro, pela Universidade de Mogi das Cruzes, realizou-se a defesa de dissertação intitulada "ALTERAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA HER2 + SUBMETIDOS A TERAPIA COM TRASTUZUMABE, ATENDIDOS NO HOSPITAL SÃO JOSÉ AVAÍ (HSJA) – ITAPERUNA/RJ" para obtenção do grau de mestre pelo(a) candidato(a) **Ana Maria Vitarelli de Castro Emery Santos.** Tendo sido o número de créditos alcançados pelo(a) mesmo(a) no total de 48 (quarenta e oito), a saber: 24 unidades de crédito em disciplinas de pós-graduação e 24 unidades de crédito no preparo da dissertação, o(a) aluno(a) perfaz assim os requisitos para obtenção do grau de mestre. A comissão examinadora estava constituída dos senhores professores doutores: Silvia Cristina Martini, e Alessandro Pereira da Silva, da Universidade de Mogi das Cruzes, e Sérgio Gomes da Silva, do Hospital do Câncer de Muriaé, sob a presidência da primeira, como orientadora da dissertação. A sessão pública da defesa de dissertação foi aberta pela senhora presidenta da comissão que apresentou o(a) candidato(a). Em seguida o(a) candidato(a) realizou uma apresentação oral da dissertação. Ao final da apresentação da dissertação, seguiram-se as arguições pelos membros da comissão examinadora. A seguir a comissão, em sessão secreta, conforme julgamento discriminado por cada membro, considerou o(a) candidato(a)

Aprovada (aprovado(a) /reprovado(a)) por Unanimidade (unanimidade/maioria)

Mogi das Cruzes, 27 de fevereiro de 2024.

Comissão Examinadora	Julgamento
Prof. Dr. Sérgio Gomes da Silva	Aprovada (aprovado(a)/reprovado(a))
Prof. Dr. Alessandro Pereira da Silva Documento assinado digitalmente gov.br ALESSANDRO PEREIRA DA SILVA Data: 28/02/2024 09:25:45-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br	Aprovada (aprovado(a)/reprovado(a))
Profª Drª Silv Documento assinado digitalmente gov.br SILVIA CRISTINA MARTINI Data: 27/02/2024 17:11:38-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br	Aprovada (aprovado(a)/reprovado(a))

RESUMO

O câncer de mama é o mais frequente tumor maligno em mulheres, sendo responsável por 25% dos casos de câncer no mundo. Acomete mulheres de todas as faixas etárias, sendo mais frequente na 5ª e 7ª década de vida. Seu tratamento é feito com a combinação de cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas, com uso de drogas antineoplásicas venosas ou orais. Entre as drogas comumente utilizadas para o tratamento do câncer de mama, destacam-se os anticorpos monoclonais. O primeiro anticorpo monoclonal a ser usado foi o trastuzumabe, inicialmente no cenário metastático e posteriormente nas abordagens adjuvantes e neoadjuvantes, com intuito curativo. O trastuzumabe é potencialmente cardiotóxico, especialmente quando associado a quimioterapia, sendo necessária sua interrupção, de forma temporária ou definitiva, de acordo com as toxicidades apresentadas por cada paciente. No presente estudo, avaliamos a cardiotoxicidade do trastuzumabe, por meio de análise da fração de ejeção em ecocardiograma, determinando-se a frequência de interrupção do tratamento em mulheres com câncer de mama HER2+ atendidas no Hospital São José Avaí (HSJA) – Itaperuna/RJ.

Palavras-chave: câncer de mama; anticorpo; HER2/*neu*; cardiotoxicidade.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent malignant tumor in women, accounting for 25% of the cases of cancer in the world. It affects women of all age groups, being more frequent in the 5th and 7th decade of life. Its treatment is done with the combination of surgery, radiotherapy and systemic therapies, with the use of intravenous or oral antineoplastic drugs. Among the drugs commonly used for the treatment of breast cancer, monoclonal antibodies stand out. The first monoclonal antibody used was trastuzumab, initially in the metastatic setting and later in adjuvant and neoadjuvant approaches, with curative intent. Trastuzumab is potentially cardiotoxic, especially when associated with chemotherapy, requiring its interruption, temporarily or permanently, according to the toxicities presented by each patient. In the present study, we evaluated the cardiotoxicity of trastuzumab, analyzing the echocardiogram ejection fraction, determining the frequency of treatment interruption in women with HER2+ breast cancer treated at Hospital São José Avaí (HSJA) – Itaperuna/RJ.

Keywords: Breast cancer; antibody; HER2/*neu*; cardiotoxicity

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Incidência dos 10 mais comuns casos de câncer em mulheres, no mundo 10
Figura 2 - Fluxograma dos dados coletados 21
Figura 3 - Procedência das pacientes do estudo 22
Figura 4 – IMC das pacientes do estudo 24
Figura 5 – Relação IMC x idade das pacientes do estudo 24
Figura 6 – Relação entre IMC e renda familiar 25
Figura 7 – Tipo de cirurgias realizadas 26
Figura 8 – Variações da FEVE por pacientes ao longo do tratamento 29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma* 10

Tabela 2- Características demográficas dos pacientes 23

Tabela 3 - Relação Estadiamento x Finalidade do tratamento 25

Tabela 4 - Características do grupo com adiamento do tratamento X grupo total 28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CM – Câncer de Mama

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CACON – Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GLOBOCAN - Observatório Global do Câncer

Her2; Her2neu – *human epidermal growth factor receptor 2*

HSJA – Hospital São José do Avaí

Iarc – International Agency for Research on Cancer

INCA – Instituto do Câncer José de Alencar Gomes da Silva

OMS – Organização Mundial de Saúde

NYHA – New York Heart Association

MS – Ministério da Saúde

MUGA – Ventriculografia com radionuclídeos

RE – Receptores de Estrógeno

RP – Receptores de Progesterona

SM – Salários-mínimos

UICC – União Internacional Contra o Câncer

UNACON – Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

SUMÁRIO

Lista de Tabelas *8*
1. INTRODUÇÃO 9
1.1. EPIDEMIOLOGIA 9
1.2. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA E MOLECULAR 12
1.3 ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA 12
1.4 TRATAMENTO DO CÂNCER 13
1.5 ANTICORPO MONOCLONAL - TRASTUZUMABE 14
1.6 ECOCARDIOGRAMA 15
1.7 JUSTIFICATIVA 17
1.8 OBJETIVOS 17
2. MÉTODOS 19
2.1 COLETA DE DADOS 19
2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 20
2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 20
3. RESULTADOS 21
4. DISCUSSÃO 30
5. CONCLUSÃO 34
REFERÊNCIA 35
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA 38

1 INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia

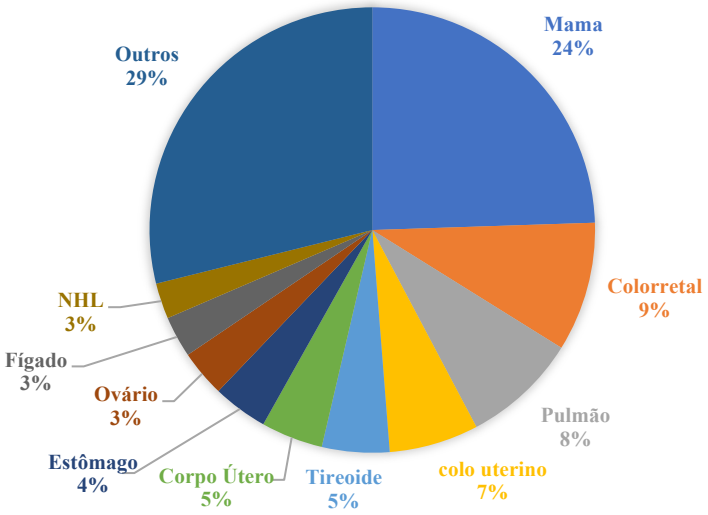
O câncer é uma das principais causas de morte antes dos 70 anos, na maioria dos países do mundo, sendo considerado um dos maiores desafios de saúde pública (SUNG *et al*., 2021; FALLAH-RAD *et al*., 2008).

Pode ser classificado como uma doença molecular, que requer uma série de mutações celulares que geram um desequilíbrio entre os genes que regulam o crescimento celular – superexpressão de proto-oncogenes, inativação de genes supressores tumorais, e levam ao crescimento celular desordenado. Segundo Nielsen *et al*. (2004), este processo se divide entre as etapas de iniciação, promoção celular (fase pré-clínica da doença) e progressão (fase clínica). A fase pré-clínica da doença corresponde 2/3 da vida do tumor, diminuindo a janela de tratamento curativo e pressionando a ciência a buscar ferramentas para diagnóstico precoce e desenvolvimento de drogas com altas taxas de resposta (NIELSEN *et al*., 2004).

Segundo o Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN), realizado pela International Agency for Research on Cancer (Iarc) da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2020, o câncer de mama (CM) foi o mais frequente tumor maligno nas mulheres. Globalmente corresponde a 11,7% dos casos de câncer, seguido pelo câncer de pulmão, cólon e reto, próstata, e câncer de pele não melanoma. Entre as mulheres, é responsável por 2,3 milhões (24,5%) de novos casos no mundo (Figura 1). Sendo estimado 1 a cada 4 casos de câncer, nas mulheres, e 1 entre 6 casos de morte por câncer (SUNG *et al.*, 2021).

No Brasil, espera-se para o triênio 2023-2025, 74 mil novos casos em cada ano, correspondendo a um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres. Com exceção dos tumores de pele não melanoma, o CM feminino ocupa a primeira posição em todas as regiões brasileiras, com um risco estimado de 84,46 por 100 mil na Região Sudeste; de 71,44 por 100 mil na Região Sul; de 57,28 por 100 mil na Região Centro-Oeste; de 52,20 por 100 mil na Região Nordeste; e de 24,99 por 100 mil na Região Norte (INCA, 2022).

Figura 1 – Incidência dos 10 mais comuns casos de câncer em mulheres, no mundo



Fonte: Adaptado de Adaptado de SUNG *et al*. (2021).

A Tabela 1 evidencia a proporção dos 10 mais frequentes casos de câncer no Brasil, segundo a estimativa para o triênio 2023-2025.

Nota-se um aumento da incidência dos casos de CM quando se compara a atual estimativa do INCA com a anterior, assim como tem ocorrido nos países de baixo e médio desenvolvimento da América Latina, África e Asia. Este aumento é explicado pelo envelhecimento populacional, mudanças no estilo de vida e pelo acesso a programas de rastreamento, permitindo maior acesso ao diagnóstico.

Tabela 1 – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*.

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%			Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA (2023, p.62)

O câncer de mama (CM) é uma doença heterogênea, com diversas apresentações morfológicas e características clínicas. Quando precocemente diagnosticado, tem bom prognóstico, com potencial de cura. Apesar de observarmos um aumento de 0,5% da incidência por ano, a mortalidade por CM tem diminuído nas últimas décadas, em decorrência dos diagnósticos em estágios iniciais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022). Por isso, há um grande esforço para detecção precoce da doença em todo mundo.

Para rastreamento, usa-se a mamografia, que é um exame de raio X de baixo custo, que consegue fazer o diagnóstico da doença assintomática. No Brasil o Ministério da Saúde recomenda a mamografia bilateral bianual para mulheres entre 50 e 69 anos. Quanto à mortalidade, ocorreram, no Brasil, em 2020, 17.825 mortes por câncer de mama feminina, o que equivale a um risco de 16,47 mortes por 100 mil mulheres (INCA, 2023).

Os fatores de risco para o CM são muitos e incluem fatores não modificáveis e outros potencialmente modificáveis. Entre os não modificáveis encontramos: história pessoal e familiar positiva para câncer de mama, algumas doenças benignas da mama como hiperplasia atípica, história de carcinoma ductal in situ ou carcinoma lobular in situ, mamas muito densas à mamografia (com grande quantidade de tecido glandular), radiação torácica prévia antes dos 30 anos (para tratamento de outros tumores), mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2.

Existem os fatores reprodutivos (menopausa tardia e menarca precoce), nuliparidade, primeira gestação tardia, sobrepeso e obesidade na pós-menopausa, uso de terapia hormonal pós-menopausa, principalmente terapias combinadas (estrógeno e progesterona).

Hábitos de vida, como dieta pobre em frutas e hortaliças e sedentarismo, também são considerados fatores de risco para o surgimento da doença, enquanto a prática da amamentação reduz o risco.

Além desses fatores, estudos têm evidenciado associações entre hábitos de vida modificáveis e a incidência de neoplasia mamária, como o uso de drogas, tabaco e álcool (ZAKHARI; HOEK, 2018).

1.2. Classificação histológica e molecular

O tipo histológico mais comum do CM é o carcinoma de células epiteliais, *in situ* ou invasivo. Os carcinomas mais frequentes são os ductais ou lobulares, e ambos se dividem entre os carcinomas invasivos e os *in situ.* Atualmente o carcinoma lobular in situ tem sido classificado como doença benigna, dado seu caráter indolente e com baixa probabilidade de invasão.

A classificação molecular do CM inclui os tumores homônios sensíveis - luminal A ou B (estrogênio (ER) e progesterona (PR)), os triplo negativos (RE-/RP-/HER2/*neu* negativo) e os HER2 positivo (HER2+), que podem ser os triplo positivos (Luminal B enriquecido com HER2) e os HER2 puro.

O Her2/*neu* (*human epidermal growth factor receptor 2* - HER2) é um dos receptores de tirosino-kinase transmembrana responsáveis pela duplicação, crescimento e diferenciação das células. Quando hiperexpresso, seja por amplificação do gene HER2, por aumento de sua proteína ou ambos, confere um pior prognóstico ao paciente e representa 15 a 25% dos casos (BLOWS *et al.*, 2010).

Na maioria dos estudos e serviços usa-se a detecção da proteína HER2 por meio do exame imunohistoquímico, do material do tumor primário ou metastático, aceitando-se como positivo o exame 3+, numa escala que varia de 0 a 3+. Desta forma o tumor passa a ser classificado como tumor Her2 positivo (HER2 +).

Mais recentemente, há consenso em considerar os tumores que expressam HER2 com +1 ou +2 na imunohistoquimica como HER 2- LOW. Este novo olhar tem especial importância para tumores metastáticos, que se beneficiam de drogas mais novas, que conjugam o anti-HER2 trastuzumabe a um quimioterápico (BRASIL, 2019).

1.3. Estadiamento do câncer de mama

O manejo dos canceres em geral, e especialmente o câncer de mama, requer o adequado estadiamento antes de se programar o tratamento, para se determinar quão disseminada está a doença. É necessária uma criteriosa avaliação clínica, radiológica e laboratorial, para classificar o paciente entre os estágios I a IV.

Atualmente utiliza-se o sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos, preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). Este sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, considerando as características do tumor

primário (T), dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão, (N), e a presença (ou não) de metástases à distância (M). A combinação destas variáveis conferem ao paciente o estadiamento final – Grupamento I, II, II e IV, que refletem o prognóstico do paciente.

1.4. Tratamento do câncer

O câncer de mama é tratado com cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas. A cirurgia inclui a abordagem do tumor primário e da região de drenagem linfonodal regional. O tumor primário pode ser tratado com cirurgia radical – mastectomia ou cirurgias conservadoras – quadrantectomia, segmentectomia ou tumorectomia. A abordagem linfonodal se dá pelo esvaziamento axilar com linfadenectomia seletiva (linfonodo sentinela).

A radioterapia é usada no leito tumoral, de forma adjuvante, complementando os benefícios da cirurgia, já que trata as possíveis micro metástases locais, ou pode ser usada de forma paliativa, no leito tumoral ou à distância, para controle de sangramento ou dor.

O tratamento sistêmico é feito por quimioterapia tradicional, com ação direta no DNA e destruição da célula; hormonioterapia, com bloqueio de receptores hormonais presentes na superfície das células tumorais; terapias alvo-moleculares, com bloqueio dos receptores específicos; e imunoterapia.

A combinação destas modalidades é baseada no estadiamento da doença no momento do tratamento, nas características moleculares do tumor e principalmente nas condições clínicas dos pacientes.

1.5. Anticorpo monoclonal - trastuzumabe

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado contra a porção extracelular do HER2, pertence a família HER, responsável pela duplicação, crescimento e diferenciação das células. Confere pior prognóstico., quando é hiperexpresso, e isso ocorre em 15 a 25% dos casos.

Tem se mostrado eficaz tanto na doença metastática quanto para doença precoce, aumentando a sobrevida livre de doença e a sobrevida global, quando associado a quimioterapia (BRADLEY *et al.*, 2021).

O tratamento com trastuzumabe, concomitante ou sequencial à quimioterapia neo/adjuvante está bem documentado na literatura e é o padrão-ouro para estas pacientes, sendo usado por 1 ano. Porém para paciente com doença metastática, o uso de trastuzumabe isolado, ou associado a pertuzumabe ou lapatinibe, tende a ser mais prolongado, sendo usado em média por 2 a 3 anos (CONTE *et al.*, 2018; PERNAS*;* BARROSO-SOUSA; TOLANEY, 2018).

O tratamento com trastuzumabe é caro e cardiotóxico, especialmente quando combinado a protocolos com doxorrubicina, um quimioterápico comumente usado para tratamento do câncer de mama. Mesmo quando associado a quimioterápicos com menor risco de cardiotoxicidade, como o docetaxel, ainda se observa disfunção do ventrículo esquerdo de grau 3-4 em até 11% dos casos (CANCER FACTS & FIGURES 2022).

Cardiotoxicidade por trastuzumabe é expressa como uma disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, levando ou não à insuficiência cardíaca como efeito colateral do trastuzumabe. As taxas de insuficiência cardíaca NYHA classe III ou IV varia entre 0,5 a 4,1 % nos vários estudos de trastuzumabe adjuvante (YU *et al.*, 2017).

Durante todo tratamento com trastuzumabe o paciente deve ter sua função cardíaca monitorada, seja por cintilografia miocárdica em repouso (MUGA), ressonância magnética miocárdica ou por ecocardiografia. A medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma é eficaz e economicamente viável para a maioria dos pacientes e é utilizada com maior frequência para este propósito (MELO *et al*.,2021; BOUWER *et al*., 2021; WALKER *et al.*, 2010).

Define-se por cardiotoxicidade uma disfunção significativa do volume de ejeção (VE) sem Insuficiência miocárdica grave (NYHA classe III/IV) por uma queda na fração de ejeção (FE) do VE > 10% do basal ou 16% do limite da normalidade. Nestas

situações a interrupção do trastuzumabe se faz necessária até a recuperação da função cardíaca (AL-SADAWI *et al.*, 2020).

Muitas vezes esta interrupção é temporária, levando-se a perda de 2 a 3 doses do medicamento, mas outras vezes o efeito colateral pode levar a suspensão do mesmo. Não se sabe ao certo a inter-relação do demais fatores histológicos, imunohistoquímicos ou clínicos com a toxicidade ao trastuzumabe, então buscamos avaliar a alteração da fração de ejeção (cardiotoxicidade), bem como a redução do número de ciclos utilizados nos pacientes de nossa região e o perfil clínico mais frequentemente associado a ela.

1.6. Ecocardiograma

A Engenharia Biomédica nasceu da Engenharia Elétrica, como um campo interdisciplinar que combina princípios da engenharia, da medicina e das ciências biológicas, com o objetivo de desenvolver soluções inovadoras para problemas de saúde. Nos últimos anos, esse campo tem experimentado um crescimento significativo devido aos avanços tecnológicos e à crescente demanda por inovações na área de saúde. Ela busca aprimorar dispositivos, sistemas, equipamentos e técnicas que melhorem a qualidade do diagnóstico, tratamento, reabilitação e monitoramento de pacientes, utilizando conhecimentos em eletrônica, mecânica, materiais, processamento de sinais, computação e biologia para criar soluções inovadoras.

Os objetivos da Engenharia Biomédica incluem criação de dispositivos e tecnologias inovadoras para melhorar tratamentos, monitoramento, reabilitação de pacientes; reduzir custos da saúde; aprimorar precisão de diagnósticos; e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

Dentro da seara dos diagnósticos, desempenha um papel fundamental nos exames complementares, contribuindo para diagnósticos mais precisos e menos invasivos. A Engenharia Biomédica tem contribuído para o desenvolvimento de sistemas de imagem médica avançada, como a RM e a TC de alta resolução, permitindo a detecção precoce de doenças e lesões, melhorando a interpretação de imagens médicas. A engenharia genética e biotecnologia permitiram o desenvolvimento de testes de diagnóstico molecular mais sensíveis e específicos.

O ecocardiograma Doppler é uma técnica avançada de imagem médica que revolucionou a avaliação do sistema cardiovascular. Desde sua descoberta, no final do Século XX, até sua aplicação clínica contemporânea, essa técnica tem um papel crucial no diagnóstico e acompanhamento de condições cardíacas. Por permitir a visualização em tempo real do movimento das estruturas cardíacas, auxilia na detecção de anomalias estruturais, a função doppler facilita a medição da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias e veias, fornecendo informações importantes sobre a hemodinâmica cardíaca de maneira não invasiva.

Por meio de sensores especiais, o ecocardiograma é capaz de captar essas mudanças na frequência e convertê-las em informações visuais e auditivas, permitindo ao médico avaliar o fluxo sanguíneo, a direção e a velocidade em tempo real. Com essa técnica, é possível detectar anormalidades no fluxo sanguíneo, como estenoses, regurgitações e shunts, e obter medidas precisas de parâmetros cardíacos, como a fração de ejeção. O ecocadiograma 3D tem melhor acurácia para detectar queda na FEVE antes do limite inferior, com a vantagem de ter menor carga de radiação em relação ao MUGA (BOUWER *et al.*, 2020).

Dentro da oncologia há grande preocupação com os efeitos colaterais das drogas antiblásticas, sejam elas quimioterapias tradicionais ou drogas mais modernas como os anticorpos monoclonais ou terapia-alvo.

As drogas mais ativas para o tratamento do câncer de mama são as antraciclina e os taxanos, e protocolos de quimioterapia que utilizam a combinação destas drogas são considerados como padrão ouro até os dias de hoje. Os estudos de aprovação para uso do trastuzumabe usavam a combinação destes quimioterápico na estrutura do protocolo (DENNIS *et al.*, 2011; PICCART-GEBHART *et al.*, 2005; PEREZ *et al*., 2014).

Segundo Nowsheen *et al*. (2017), em torno de 17 a 27% dos pacientes tratados nos estudos HERA, NSABP-B31 e BCIRG006, tiveram queda da FEVE e diagnóstico de insuficiência cardíaca entre 2,6 e 4,2%. Mas em seguimento de 7 a 9 anos após o uso da droga, poucos pacientes apresentavam evento cardíaco e após 10 não há evidência de cardiotoxicidade no monitoramento da FEVE (NOWSHEEN *et al*., 2017).

Existem diversos estudos que buscam alternativas para se detectar a cardiotoxicidade com outros métodos diagnósticos, mas ainda não se chegou a veredito sobre a melhor monitorização, sendo descritas vantagens e desvantagens em praticamente todos os métodos.

A ciência tem buscado alternativas que atendam a esta demanda, mas os guidelines permanecem conflitantes (LANG *et al.*, 2015; MELO *et al.*, 2021; BOUWER *et al*., 2019; CADOUR; THUNY; SOURDON, 2022).

1.7. Justificativa

O interesse de se desenvolver essa pesquisa se deve ao fato de termos poucos dados descritos na literatura sobre a associação do perfil clínico do paciente com a queda na fração de ejeção, que reflete o dano miocárdico provocado pelo tratamento.

Além do exposto acima, a maior parte dos estudos é feita em pacientes de países desenvolvidos, que difere da população que será avaliada nesta pesquisa.

Espera-se que o estudo permita ao médico traçar estratégias para minimizar os efeitos cardiotóxicos do anticorpo monoclonal para o perfil clínico-epidemiológico de seu paciente.

1.8. Objetivos

1.8.1 Objetivo Principal

Avaliar a alteração da fração de ejeção (por meio de estudo ecocardiográfico) em pacientes com câncer de mama, Her2+, submetidos a terapia com trastuzumabe, no HSJA, durante o período de 2016 a 2021.

1.8.2 Objetivos Específicos

a) Avaliar o perfil epidemiológico (idade, sexo, etnia, escolaridade, procedência, religião, renda e estado ocupacional, profissão, consumo de bebida alcoólicas, consumo de tabaco e drogas) de 50 pacientes com câncer de mama em tratamento com anticorpo monoclonal anti-HER2, durante o período de janeiro/16 a janeiro/21 no HSJA.

b) Avaliar o perfil clínico (estadiamento, tipo de tratamento cirúrgico já realizado, concomitância com radioterapia e comorbidades) das pacientes com câncer de mama em tratamento com anticorpo monoclonal anti-HER2.

c) Verificar a modalidade de tratamento (neoadjuvante, adjuvante e paliativo) das pacientes com câncer de mama em uso de anticorpo monoclonal antei-HER2.

d) Verificar se houve suspensão de tratamento por toxicidade cardíaca (queda >10% na FE).

e) Verificar a resposta cirúrgica completa (R0) em pacientes em uso de anticorpos monoclonais na modalidade neoadjuvante.

f) Analisar as possíveis correlações entre a cardiotoxicidade e o perfil clínico ou epidemiológico das pacientes em uso de anticorpo monoclonal.

2 MÉTODOS

Neste estudo epidemiológico, do tipo descritivo, com recorte retrospectivo transversal e abordagem quantitativa, realizamos a revisão de prontuários de pacientes portadores de câncer de mama cadastrados e tratados no Hospital São José do Avaí (HSJA) - Itaperuna/RJ, entre janeiro de 2016 e janeiro/2021.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local, sob o número CAAE 68144323.0.0000.5648 (parecer número 6.415.253), Anexo A.

Após a aprovação do estudo, buscamos os registros de consumo de trastuzumabe ocorridos entre 01/01/2016 e 31/01/2021, no HSJA, no setor da farmácia oncológica, observando-se as apresentações farmacológicas TRASTUZUMABE 150mg/frasco (apresentação fornecida pelo SUS) e TRASTUZUMABE 440mg/frasco (apresentação disponível para comercialização). Através destes registros, os prontuários com os dados clínicos dos pacientes foram disponibilizados para consulta.

Os dados foram inseridos no programa Excel for Windows – Versão 16.82, tabulados e digitados pelo pesquisador apenas. A análise estatística foi realizada com o próprio programa Excel for Windows, utilizando a análise de dados - Estatística Descritiva e Teste T-student, considerando-se o intervalo de confiança de 95%.

2.1. Coleta de dados

Foram coletados dados sociodemográficos que incluíram idade, sexo, etnia, procedência, renda, escolaridade, estado ocupacional e religião, profissão.

Os dados clínicos coletados foram: comorbidades, consumo de bebida alcoólicas, consumo de tabaco e drogas, IMC, estadiamento do câncer, tipo de tratamento cirúrgico já realizado, concomitância com radioterapia, objetivo do tratamento oferecido (adjuvante, neoadjuvante, paliativo), resposta ao tratamento neoadjuvante e principalmente a função cardíaca destes pacientes.

A fração de ejeção obtida por ecocardiograma doppler foi registrada no início do tratamento com trastuzumabe, com 3-4 meses, 6-7 meses, 9-10 meses e 12 meses de tratamento.

2.2. Critérios de inclusão

Pacientes com câncer de mama, entre 20 e 79 anos e 11 meses, submetidas ao tratamento com anticorpo monoclonal anti-HER2, em qualquer cenário terapêutico – neoadjuvante, adjuvante e paliativo.

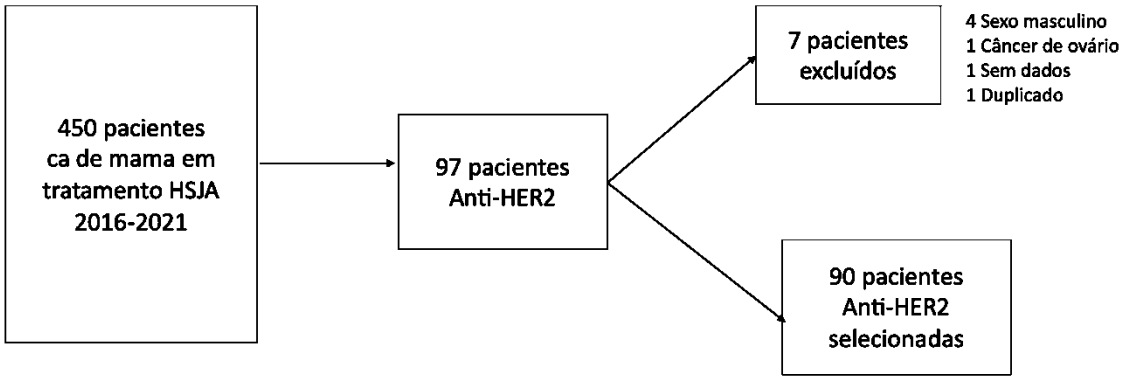
2.3. Critérios de exclusão

Idosos acima de 80 anos, paciente do sexo masculino, pacientes cujos dados não possam ser acessados pelo prontuário ou que não tenham tumor com superexpressão do Her2-*neu.*

3 RESULTADOS

De acordo com os dados encontrados no setor de farmácia do Centro Oncológico Dr. Renan Catharina Tinoco, do Hospital São José do Avaí, foram encontrados 97 pacientes que fizeram uso de trastuzumabe, pelo SUS ou pelo sistema complementar de saúde. Destes, foram excluídos da análise 4 pacientes do sexo masculino, 1 paciente por ser portadora de câncer de ovário, e não de mama. Um caso era duplicado e outro não teve seus registros acessíveis para consulta. Portanto, foram analisados 90 casos (93,75% de mulheres com câncer de mama), com um *n* acima do esperado para o estudo. Optou-se por incluir todos os casos observados, que preenchiam os critérios de inclusão, uma vez que a ferramenta de busca os selecionou por ordem alfabética e não por data de inclusão no serviço. A Figura 2 ilustra a composição dos dados coletados.

Figura 2 - Fluxograma dos dados coletados



Neste mesmo período, foram registrados 450 casos de câncer de mama (443 femininos e 7 masculinos) no HSJA, segundo os dados fornecidos pelo INCA, através do Registro de Câncer Hospitalar, que alimenta uma rede de informações em âmbito nacional. Mulheres representam 98,4% e homens 1,6% dos pacientes atendidos na instituição, neste período.

Atendeu-se um montante de 20,54% de paciente com tumores enriquecidos pelo HER2neu.

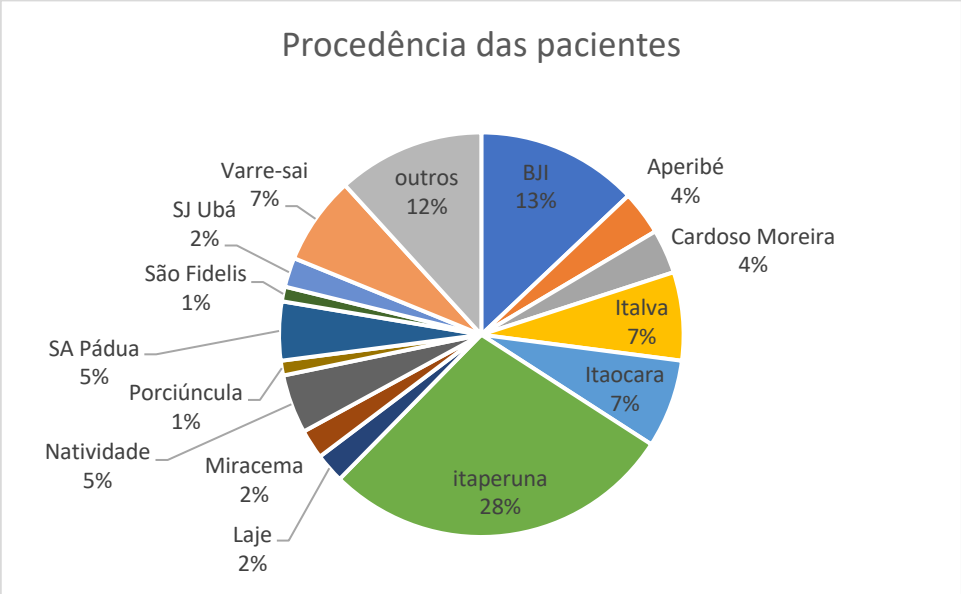
A idade das pacientes atendidas variou entre 31 e 78 anos, com média de 56 anos. A maior parte delas é branca e parda (60,67% e 30,34% respectivamente).

Quanto ao perfil socioeconômico e cultural, 40% das pacientes tinham ensino fundamental e 21% ensino médio, e a renda familiar da maioria delas era menor que 3 salários-mínimos. Porém muitos prontuários não continham dados sobre escolaridade e renda familiar (26 e 24%, respectivamente). Entre todas as pacientes, 87,8 % foram atendidas pelo SUS e 12,2% pelo sistema de saúde complementar (convênios).

As profissões descritas no prontuário foram principalmente aquelas associadas historicamente às mulheres: donas de casa, empregadas domésticas, faxineiras, lavadeiras, cabelereiras e manicures, que representaram a maioria dos casos. Mas também encontramos educadoras, secretárias, técnicas da saúde, 2 auxiliares administrativas e 1 funcionária pública. 28,5% dos prontuários não tinham dados sobre profissão. E 31% deles não informaram sobre estado ocupacional. Nos prontuários com informação, 45 (73%) pacientes estavam em atividade ao diagnóstico, e 17 (27%) aposentadas.

As pacientes eram provenientes de Itaperuna (28%) e região, incluindo Aperibé, Bom Jesus do Itabapoana, Cardoso Moreira, Italva, Itaocara, Laje do Muriaé, Miracema, Natividade, Santo Antônio de Pádua e Varre-sai (Figura 3).

Figura 3 - Procedência das pacientes do estudo



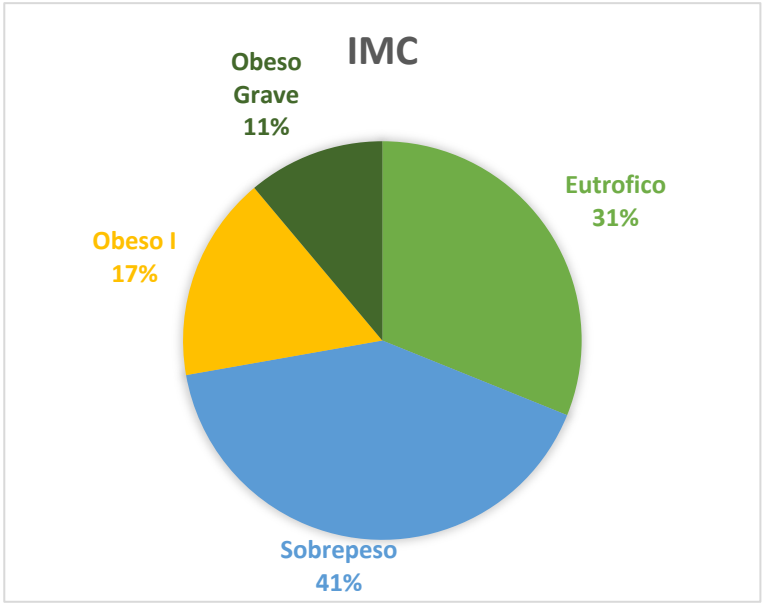
Na Tabela 2, ilustra-se a compilação dos dados demográficos levantados.

Tabela 2- Características Demográficas dos pacientes

Característica	Quantidade (n = 90)	Percentual %
Idade		
Menores de 49 anos	25	27,47
50-69 anos	52	57,14
Maiores de 70 anos	14	15,38
Cor da pele		
Branco	54	60,67
Pardo	27	30,34
Negro	8	8,99
Escolaridade		
Fundamental incompleto	24	26
Fundamental completo	13	14
Médio incompleto	6	7
Médio completo	13	14
Superior incompleto	1	1
Superior completo	7	8
Sem informações	27	30
Renda familiar		
1-3 SM	44	48,4
3-5 SM	12	13,2
5-10 SM	9	9,9
>10 SM	1	1,1
Sem informacões	25	27,5
Religião		
Cristãos	48	53
Budista	1	1
Ateu	1	1
Sem informações	41	45

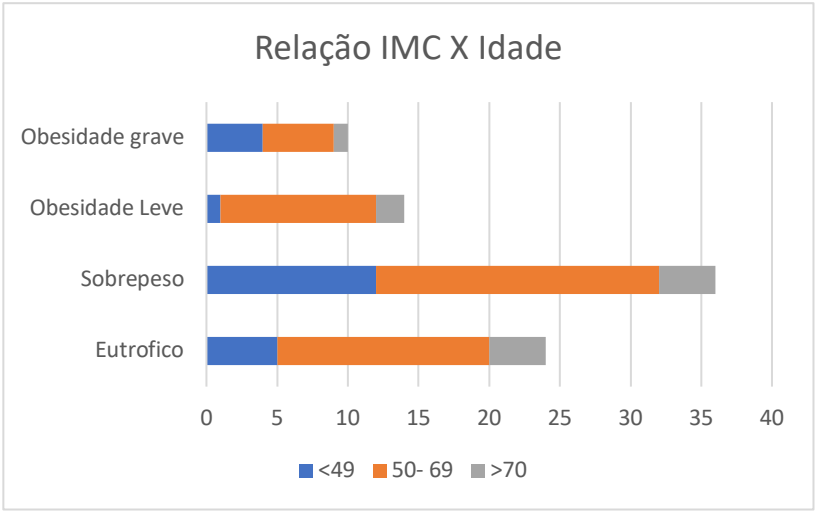
Quanto ao nível nutricional, verificou-se que 31% das pacientes eram eutróficas, com IMC entre 18,5-24,9, 41% delas era sobrepeso (IMC entre 25-29,9) e 28% obesas (IMC acima 30). Nenhuma das pacientes avaliadas neste estudo estavam abaixo do peso ou desnutridas, durante o período do tratamento. O IMC variou entre 20 e 50, com média 27,94 (+/- 5,89), Figura 4.

Figura 4 – IMC das pacientes do estudo



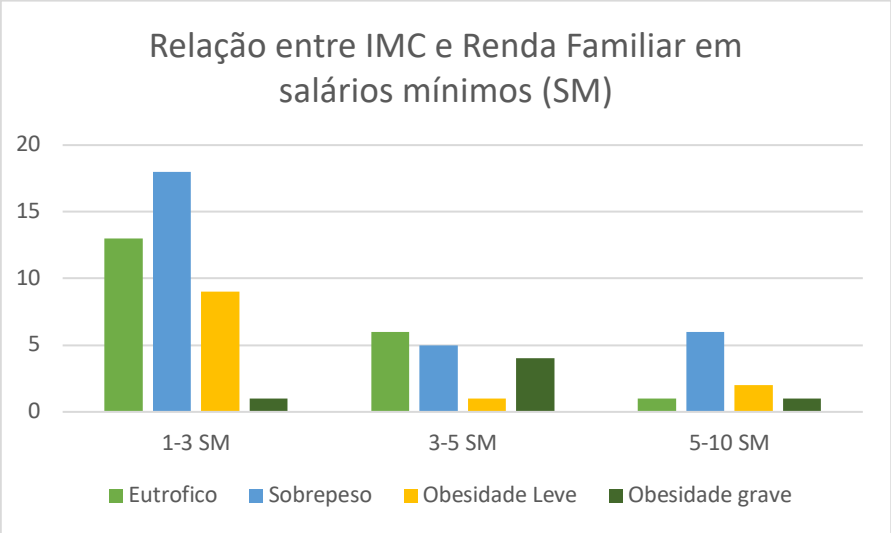
A Figura 5 ilustra o IMC versus a idade das pacientes do estudo. Mostrando que independente da idade, observamos um maior percentual de sobrepeso e obesidade entre as pacientes estudadas.

Figura 5 – Relação IMC x idade das pacientes do estudo



A Figura 6 ilustra a relação do IMC versus a renda familiar das pacientes do estudo.

Figura 6 – Relação entre IMC e renda familiar



As pacientes apresentavam câncer de mama direita em 52,2% dos casos e de mama esquerda em 47,8%. O estadiamento se dividiu entre doença localizada (Estadio I e II – 32%), localmente avançada (Estadio III – 53%) e metastática (Estadio IV – 15%).

A intenção do tratamento foi paliativa em 18% dos casos, sendo as pacientes em estádio IV desde o diagnóstico ou quando a doença recidivou metastática quando iniciou o tratamento com trastuzumabe. O Cenário de tratamento adjuvante foi o que mais se observou, representado 58% do total e o neoadjuvante 24%, Tabela 3.

Tabela 3 - Relação entre estadiamento e finalidade do tratamento

Estadiamento	Finalidade do tratamento (n=90)			
	Adjuvante	Neoadjuvante	Paliativo	Total Geral
I	4	0	0	4
II	19	4	2	25
III	29	18	1	48
IV	0	0	13	13
Total Geral	**52**	**22**	**16**	**90**

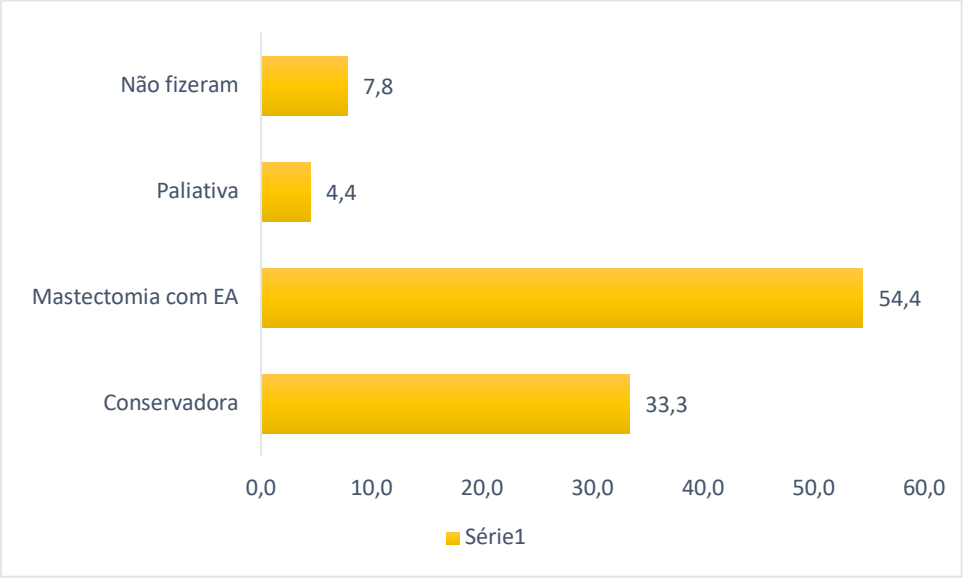
Em torno de 40% das pacientes tinham em seu prontuário relato de comorbidades, sendo 22% das pacientes com apenas uma e 17% com 2 ou mais comorbidades. As comorbidades mais comuns eram cardiovasculares, especialmente a hipertensão

arterial sistêmica; doenças endocrinológicas, destacando-se o *Diabetes Mellitus* e as doenças da tireoide; e as doenças metabólicas, como a obesidade grave e a dislipidemia.

A escolha do tratamento cirúrgico acontece levando-se em conta o perfil clínico da paciente (comorbidades, idade, capacidade funcional), operabilidade do tumor e preferência da mulher que será submetida ao tratamento. Neste estudo, 54,4% das cirurgias foram mastectomia com esvaziamento axilar e 33,3% foram cirurgias conservadoras. Na ocasião, o Hospital não dispunha de médicos com treinamento para realização da técnica da linfadenectomia seletiva, também conhecida com linfonodo sentinela.

Uma pequena parcela das pacientes foi submetida a cirurgia paliativa (4%) e em torno de 7% das pacientes não se fez tratamento cirúrgico. Figura 7 ilustra os objetivos do tratamento cirúrgico empregado.

Figura 7 – Tipo de cirurgias realizadas



Somente 22 pacientes receberam tratamento com intenção neoadjuvante, 82% receberam tratamento pelo SUS e 18% pela saúde suplementar. Destas, 4 (18%) tiveram resposta patológica completa, 16 (73%) resposta parcial e 2 (9%) evoluíram com progressão da doença – ambas do SUS.

Quando observamos as diferenças das respostas de acordo com a fonte pagadora, detectamos que das pacientes tratadas pela saúde suplementar, 50% tiveram

resposta patológica completa e 50% tiveram resposta parcial. No SUS, 11% delas tiveram resposta completa e 78% parcial.

Todos os pacientes foram monitorados pela FEVE, sendo que 31 pacientes (34%) tiveram a necessidade de adiamento ou interrupção da infusão do trastuzumabe por queda > 10% da FEVE. Das pacientes estudadas, apenas 5 (5,6%) apresentaram cardiotoxicidade, que levou a interrupção definitiva do tratamento. Porém apenas 3 delas (3,4%) desenvolveram sinais de insuficiência cardíaca. Uma paciente suspendeu o tratamento por reação alérgica durante o segundo ciclo.

As características clínicas destas 31 pacientes e a comparação entre as pacientes que tiveram ou não tiveram adiamento no tratamento com trastuzumabe estão resumidas na Tabela 4.

Não se observou diferenças entre os 2 grupos, quanto aos fatores clínicos, porém há estatisticamente uma disparidade quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade. Mas este dado precisa ser olhado com restrição dado o *n* muito baixo da amostra, sem força estatística para afirmações seguras.

Dados sobre tabagismo não estavam completos em todos os prontuários, e muitos pacientes podem omitir a informação de uso prévio, sendo necessário um interrogatório específico para se obter o dado corretamente.

O mesmo foi identificado com o diabetes e a hipertensão, que foi negligenciado em muitos prontuários.

Os grupos eram equilibrados, em relação a idade e localização do tumor, mas quanto a estadiamento e finalidade de tratamento havia disparidades. Apesar das diferenças, elas não foram estatisticamente significantes.

Segue-se a comparação dos dados sobre fatores de risco entre os grupos sem necessidade de adiamento e o grupo que precisou de algum tipo de adiamento: tabagismo: 29 x19%; obesidade: 27 x 29%; idade acima de 60 anos 37 x 32%, hipertensão arterial sistêmica (HAS): 32 x 32% e *diabetes mellitos* tipo II:10 x 13%, respectivamente.

Tabela 4 - Características do grupo com adiamento do tratamento X grupo total

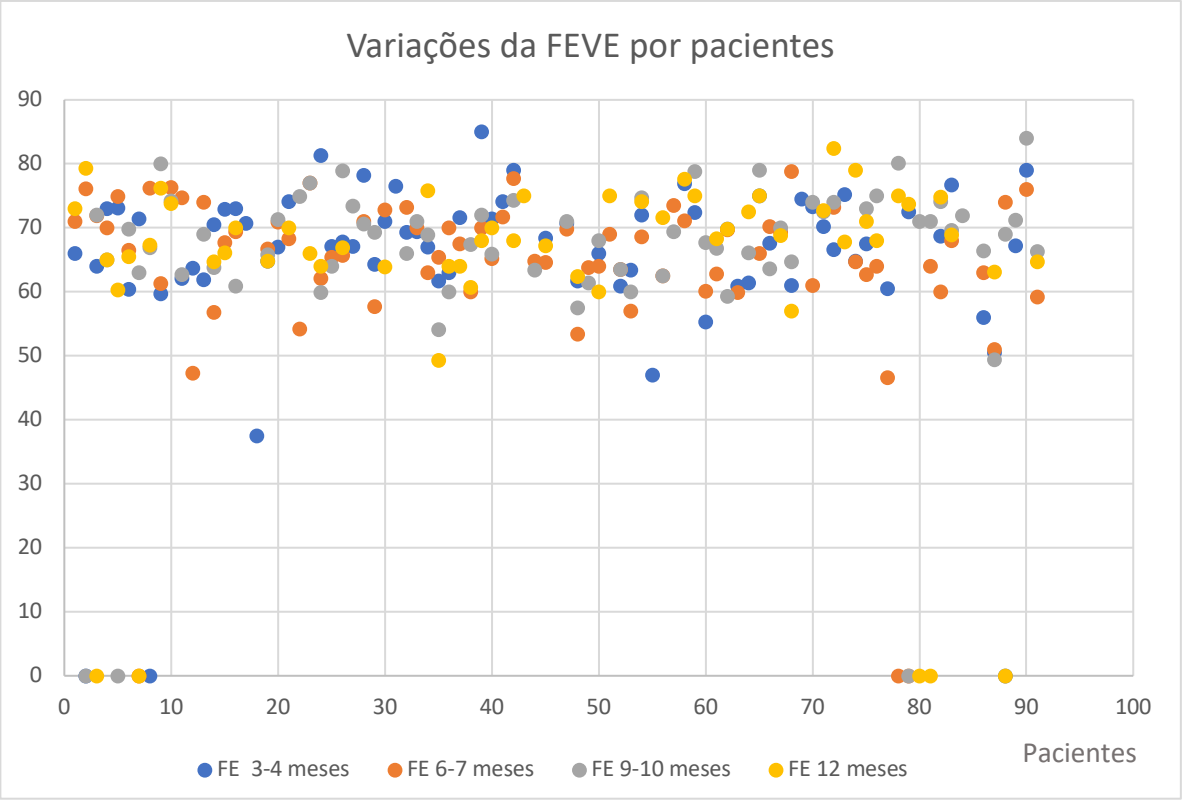
Característica	*Grupo sem adiamento*		*Grupo com adiamento*		
	N=59	%	N= 31	%	
Idade					
Menores de 49 anos	18	30,5	7	22,5	
50-69 anos	34	57,6	17	55	
Maiores de 70 anos	7	11,9	7	22,5	*p 0,12*
Localização do tumor					
Mama direita	32	54	15	48	
Mama esquerda	27	46	16	52	*p 0,07*
Estadiamento					
I	4	7	0	0	
II	14	24	11	35	
III	33	56	15	48	
IV	8	14	5	16	*p 0,10*
Finalidade do tratamento					
Neoadjuvante	18	31	4	13	
Adjuvante	32	54	20	65	
Paliativo	9	14	7	23	*p 0,08*
Risco cardiovascular					
Tabagismo	17	29	6	19	
Obesidade	16	27	9	29	
Idade >60 anos	22	37	10	32	
HAS	19	32	10	32	
Diabetes	6	10	4	13	*p 0.007*

O número de pacientes que precisaram interromper definitivamente o tratamento com trastuzumabe por evoluírem com disfunção cardíaca, foi baixo, mas dentro dos parâmetros estabelecidos pela ciência. Das 5 pacientes, 4 tinham tumor na mama esquerda e todas receberam RT torácica – somente uma delas estava em RT quando foi necessário suspender o tratamento.

Observando-se todas as pacientes com câncer de mama esquerda que receberam radioterapia torácica e que tiveram interrupções ou suspensões do trastuzumabe, apenas 4 das 16 pacientes estavam em tratamento radioterápico no momento da queda da FEVE. Apesar de representar 25% do total, o número de pacientes é muito pequeno para uma avaliação definitiva sobre o impacto da radioterapia.

A variação da FEV dos pacientes avaliados neste estudo está representado na Figura 8. Apenas 33% das pacientes conseguiram realizar todos os ecocardiogramas previstos para a análise da FEVE.

Figura 8 – Variações da FEVE por pacientes ao longo do tratamento



4 DISCUSSÃO

A quantidade de pacientes com tumores HER2 hiperexpresso foi de 20,54%. Estes dados corroboram a estatística mundial de 15 a 25% de tumores HER2 + (PICCART-GEBHART *et al.*, 2005).

O trastuzumabe provoca uma cardiotoxicidade reversível, quer por inibição da reparação do dano celular, quer por interrupção da sinalização do receptor do HER2 e diante de uma queda da FEVE de 10 % do valor basal, deve-se interromper o tratamento até a recuperação do paciente – repetindo-se o exame em 30 dias (PICCART-GEBHART *et al.*, 2005; MELO *et al.*, 2021).

No presente estudo, 34% das pacientes tiveram queda da FEVE, com adiamento das doses e 5,6% interromperam o tratamento por cardiotoxicidade proibitiva. Desenvolveram sinais clínicos de insuficiência cardíaca apenas 3,4% das pacientes. A queda da FEVE foi pior que os registros históricos, porém o desenvolvimento de insuficiência cardíaca encontra-se dentro dos parâmetros mundiais. Não foi identificado nenhum fator de risco clínico – idade, localização da neoplasia, riscos cardiovasculares ou concomitância com radiação – que pudesse explicar a maior incidência. Porém, no nosso estudo percebemos que os ecocardiogramas não foram realizados sempre pelos mesmos médicos e muitas vezes nem no mesmo serviço, o que atrapalha a análise, já que o exame é operador dependente.

Segundo Melo (2021), são considerados de alto risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade, pacientes que apresentam dois ou mais fatores de risco cardiovascular (tabagismo, obesidade, dislipidemia, diabetes, HAS – antes ou após a terapia antineoplásica); idade maior que 60 anos; pacientes com cardiopatia estrutural antes ou após a terapia (FEVE 50 – 55%, infarto agudo do miocárdio, doença valvar moderada/intensa), além das drogas e seus efeitos colaterais deletérios para o coração, bem como os efeitos da radioterapia (MELO *et al.*, 2021).

Apesar de importante para a adequada avaliação clínica do paciente, com vistas ao diagnóstico precoce da cardiotoxicidade proibitiva para o tratamento, muitos dados clínicos não estavam descritos em muitos prontuários. Dados como tabagismo, dislipidemia, sedentarismo foram negligenciados.

A monitorização cardíaca durante o tratamento também não foi realizada conforme preconizado pelo NCCN (início do tratamento, 3, 6 e 9 meses), Canadian Trastuzumab Working Group (início do tratamento, 3, 6, 9 e 12 meses) e Instituto Nacional de

Pesquisa do Câncer do Reino Unido (início do tratamento, 4, 8 meses). Somente 33% das pacientes conseguiram realizar todos os ecocardiogramas propostos.

No estudo do MD Anderson Cancer Center publicado em 2015, há uma baixa taxa de adequado acompanhamento cardíaco, com taxas de 17,4% de pacientes realizando o exame de acordo com os protocolos recomendados, independente dos fatores de risco ou da formação do médico assistente (CHAVEZ-MACGREGOR *et al.*, 2015).

Os pacientes enfrentam grande dificuldade de acesso aos exames em tempo hábil, especialmente no SUS, mas também os pacientes da saúde suplementar apresentam dificuldade de autorização para realizar mais que 3 ecocardiogramas em 12 meses. Esta é certamente a explicação para a baixa adesão ao adequado monitoramento da função cardíaca.

A população estudada apresentava um perfil socioeconômico e cultural desfavorável, com a maioria dos pacientes com baixa escolaridade e renda familiar. E o perfil clínico da doença segue a mesma característica, com a maioria dos tumores em estágio avançado e pior desfecho a longo prazo. Não observamos diferenças em relação ao acesso ao acesso ao tratamento ou à monitorização quando comparamos a cor da pele das pacientes estudadas, diferentemente do que relatou Freeddman *et al.* em 2013 (FREEDMAN *et al.*, 2013).

Aproximadamente 70% das pacientes estavam com sobrepeso ou com obesidade grau 1 e 2, bem acima das médias nacionais, segundo Batista Filho e Rissin (BATISTA FILHO; RISSIN, 2003).

Segundo Printz (2019), há um claro benefício em se fazer a cirurgia, mesmo em doença metastática, mas apenas 4,4% das pacientes desta coorte foram tratadas neste particular cenário (PRINTZ, 2019).

Existe um consenso sobre os benefícios do tratamento neoadjuvante para as pacientes com tumores de mama HER2 +, e este é o tratamento standard (LAAS *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2020).

Entretanto apenas 26,5% das pacientes do estudo receberam QT neoadjuvante. Este dado precisa ser olhado com cuidado, já que as publicações com dados maduros e definitivos transformando a terapia neoadjuvante para tumores Her2 + ou triplo negativos standard datam da década de 2020.

Pacientes que atingem resposta patológica completa tem melhor desfecho oncológico (HUOBER *et al.*, 2019; UNTCH *et al.*, 2011; CHOONG; CULLEN; O'SULLIVAN, 2020).

A totalidade dos pacientes do SUS só iniciou o trastuzumabe no último ciclo de quimioterapia ou mesmo após a cirurgia. Este atraso impactou substancialmente nos resultados obtidos. A distribuição do trastuzumabe é feita pelo Ministério da Saúde, via Secretaria Estadual e Municipal de Saúde. O UNACON/CACON solicita autorização de tratamento, o MS autoriza a distribuição dos medicamentos trimestralmente para o estado e a Secretaria Municipal se encarrega de distribuir para os prestadores de serviço. A burocracia deste modelo de distribuição é a principal causa de retardamento do tratamento.

Os pacientes atendidos pela saúde suplementar tiveram efetivamente melhor resposta ao tratamento neoadjuvante, uma vez que puderam receber maior quantidade de doses de trastuzumabe antes da cirurgia, diferentemente daqueles atendidos pelo SUS, que dependem de um cronograma trimestral de distribuição do medicamento do Ministério da Saúde.

Quanto ao cenário metastático e adjuvante, apesar de ambos os grupos conseguiram acesso completo a drogas que bloqueiam os receptores de HER 2, no SUS há que se esperar a liberação do MS.

Medir é estabelecer referências e fornecer subsídios para avaliações quantitativas. Neste sentido, medir e analisar os dados de assistência de um serviço de saúde ajuda a corrigir erros e aperfeiçoar o cuidado. Reconhecemos que a assistência à saúde em um país complexo como o Brasil, que apresenta realidades de subdesenvolvimento e riqueza, é um grande desafio. Oferecer subsídios para a melhoria do cuidado é um bem inquestionável para a população interessada.

O presente estudo não teve força para identificar fatores clínicos ou epidemiológicos que pudessem ser associados ao maior risco de cardiotoxicidade. Apesar das limitações, nosso estudo traz informações de mundo real sobre a assistência de pacientes com câncer de mama HER 2 +, monitorização cardíaca e as diferenças entre pacientes da saúde publica e saúde suplementar.

A monitorização cardíaca e a agilidade no acesso à droga sem burocracia é um ponto de atenção que precisa aperfeiçoado. Ações para aumentar o adequado registro dos dados no prontuário e a monitorização cardíaca em pacientes submetidos à terapia anti-HER2 precisam ser implementadas. Divulgar os protocolos e discutir em

reuniões cientificas as melhores maneiras de manejo das cardiotoxicidades devem ser considerados prioridade em nosso hospital, nos programa de treinamentos médico e escolas de medicina que dispomos em nossa região.

Quanto benefício do estudo para a comunidade científica, fica claro que apesar de todo conhecimento sobre o assunto e a facilidade de monitorização com o ecocardiograma, faz-se necessário o fomento a análise crítica da qualidade da assistência médica prestada nos hospitais oncológicos, às pacientes em uso de drogas cardiotóxicas.

5 CONCLUSÃO

A fração de ejeção das pacientes portadoras de câncer de mama HER2+, tratadas com trastuzumabe, entre 2016 e 2021 no HSJA, foi realizada conforme previsto, através do uso do ecocardiograma, com queda maior que 10% do valor basal em 31% dos casos. A interrupção definitiva do tratamento, por cardiotoxicidade foi baixa e acompanha os dados da literatura mundial. Após avaliação retrospectiva dos dados, não foram detectadas correlações entre a cardiotoxicidade e o perfil clínico ou epidemiológico das pacientes em uso de anticorpo monoclonal.

REFERÊNCIAS

AL-SADAWI, Mohammed *et al*. Incidence and Associated Risk Factors of Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy in the African American and Afro-Caribbean Populations. **International Journal of Clinical Research & Trials**, v. 5, n. 2, 7 Dec. 2020.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts and Figures 2022**. Atlanta: American Cancer Society, 2022. *E-book*. Disponível em: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf. Acesso em: 13 maio 2023.

BATISTA FILHO, Malaquias; RISSIN, Anete. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. suppl 1, p. S181–S191, 2003.

BLOWS, Fiona M. *et al*. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short- and Long-Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. **PLoS Medicine**, v. 7, n. 5, p. e1000279, May 2010.

BOUWER, Nathalie I. *et al.* Cardiac monitoring in HER2-positive patients on trastuzumab treatment: A review and implications for clinical practice. **The Breast**, v. 52, p. 33–44, Augs 2020

BOUWER, Nathalie I. *et al.* NT-proBNP correlates with LVEF decline in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab. **Cardio-Oncology**, v. 5, n. 1, p. 4, Dec 2019.

BRADLEY, Rosie *et al.* Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 8, p. 1139–1150, Aug 2021.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. *E-book*. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf. Acesso em: 13 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria conjunta nº 5, de 18 de abril de 2019**. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Brasília, DF: BVS, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2019/poc0005_29_04_2019.html. Acesso em: 22 jul. 2023.

CADOUR, Farah; THUNY, Franck; SOURDON, Joevin. New Insights in Early Detection of Anticancer Drug-Related Cardiotoxicity Using Perfusion and Metabolic Imaging. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, p. 813883, Feb 2022.

CHAVEZ-MACGREGOR, Mariana *et al.* Cardiac Monitoring During Adjuvant

Trastuzumab-Based Chemotherapy Among Older Patients With Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology,** v. 33, n. 19, p. 2176–2183, Jul. 2015.

CHOONG, Grace M.; CULLEN, Grace D; O'SULLIVAN, Ciara C. Evolving Standards of Care and New Challenges in the Management of HER2-Positive Breast Cancer. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v. 70, n. 5, p. 355–374, Oct. 2020

CONTE, P. *et al.* Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 12, p. 2328–2333, Dec. 2018.

DENNIS, Slamon *et al.* Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v.35, n.14, p. 1273 –1283, 2011.

FALLAH-RAD, Nazanin *et al.* Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 10, n. 1, p. 5, Dec. 2008.

FREEDMAN, Rachel A. *et al.* Use of adjuvant trastuzumab in women with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer by race/ethnicity and education within the National Comprehensive Cancer Network: Disparities in Trastuzumab Use. **Cancer,** v. 119, n. 4, p. 839–846, Feb. 2013.

HUOBER, Jens *et al.* Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1–06): updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. **European Journal of Cancer**, v. 118, p. 169–177, Sept .2019.

LAAS, Enora *et al*. HER2-Positive Breast Cancer Patients with Pre-Treatment Axillary Involvement or Postmenopausal Status Benefit from Neoadjuvant Rather than Adjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Regimens. **Cancers**, v. 13, n. 3, p. 370, Jan. 2021.

LANG, Roberto M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1- 39, Jan. 2015.

MELO, Marcelo Dantas Tavares De *et al*. Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia – 2021. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Sept 2021.

NIELSEN, Torsten O. *et al.* Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 16, p. 5367–5374, Aug 2004.

NOWSHEEN, Somaria *et al*. Incidence, Diagnosis, and Treatment of Cardiac Toxicity From Trastuzumab in Patients With Breast Cancer. **Current Breast Cancer Rep**., v. 9, n. 3, p.173-182, Sept. 2017.

PEREZ, Edith A. *et al.* Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 33, p. 3744–3752, Nov. 2014.

PERNAS, Sonia; BARROSO-SOUSA, Romualdo; TOLANEY, Sara M. Optimal treatment of early stage HER2-positive breast cancer. **Cancer**, v. 124, n. 23, p. 4455–4466, Dec. 2018.

PICCART-GEBHART, Martine J *et al.* Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v.3 53, n. 16 p. 1659–1672, 2005.

PRINTZ, Carrie. Study: Patients with HER2-positive, stage IV breast cancer experienced better survival with surgery. **Cancer**, v. 125, n. 14, p. 2337–2337, Jul 2019.

SHARMA, Priyanka *et al.* Best Foot Forward: Neoadjuvant Systemic Therapy as Standard of Care in Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, n. 40, p. e1–e16, May. 2020.

SUNG, Hyuna *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, May. 2021.

UNTCH, Michael *et al.* Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Predicts Favorable Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: Results From the TECHNO Trial of the AGO and GBG Study Groups. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 25, p. 3351–3357, sept. 2011.

WALKER, Jonathan *et al.* Role of Three-Dimensional Echocardiography in Breast Cancer: Comparison With Two-Dimensional Echocardiography, Multiple-Gated Acquisition Scans, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 21, p. 3429–3436, Jul. 2010.

YU, ANTHONY F. *et al.* Cardiac Safety of Neoadjuvant Dual Anti-HER2 Therapy Setting for Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. **TheOncologist**, v. 22, p. 642–647, 2017.

ZAKHARI, Samir; HOEK, Jan. Epidemiology of Moderate Alcohol Consumption and Breast Cancer: Association or Causation? **Cancers**, v. 10, n. 10, p. 349, Sept. 2018.

ANEXO A – Aprovação do comitê de ética

FACULDADE REDENTOR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alteração da fração de ejeção em pacientes com câncer de mama HER2 + submetidos a terapia com trastuzumabe, atendidos no Hospital São José Avaí (HSJA) ¿ Itaperuna/RJ

Pesquisador: Ana Maria Vitarelli de Castro Emery Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68144323.0.0000.5648

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIVERSITÁRIA REDENTOR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.415.253

Apresentação do Projeto:

O câncer de mama é o mais frequente tumor maligno em mulheres, sendo responsável por 28 dos casos de câncer no mundo. Acomete mulheres
de todas as faixas etárias, sendo mais frequente na 5ª e 7ª década de vida. Seu tratamento é feito com a combinação de cirurgia, radioterapia e
terapia sistêmicas com uso de drogas antineoplásicas venosas ou orais. Entre as drogas comumente utilizadas para o tratamento do câncer de
mama, destacam-se os anticorpos monoclonais. O primeiro anticorpo monoclonal a ser usado foi o trastuzumabe, inicialmente no cenário
metastático e posteriormente nas abordagens adjuvantes e neoadjuvantes, com intuito curativo. O trastuzumabe é potencialmente cardiotóxico,
especialmente quando associado a quimioterapia, sendo necessária sua interrupção, de forma temporária ou definitiva, de acordo com as
toxicidades de cada paciente. No presente estudo, pretende-se avaliar a cardiotoxicidade do trastuzumabe, por meio de análise da fração de ejeção
em ecocardiograma, determinando-se a frequência de interrupção do tratamento em mulheres com câncer de mama HER2+ atendidas no Hospital
São José Avaí (HSJA) – Itaperuna/RJ.

Endereço: Avenida Presidente Dutra, n° 1155, 3º andar, sala do CEP
Bairro: Cidade Nova **CEP:** 28.300-000
UF: RJ **Município:** ITAPERUNA
Telefone: (22)98837-7657 **E-mail:** cep@uniredentor.edu.br