

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ADMINISTRAÇÃO E GESTÃO

DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA – PPG-GAFAR

BOLETIM INFORMATIVO

**REAÇÕES CARDIOVASCULARES E SEU
MONITORAMENTO NO TRATAMENTO
COM RITUXIMAB E TRASTUZUMABE**

Paula Nogueira da Silva, Patrícia Marques Soares Valente, Selma
Rodrigues de Castilho

NITERÓI
2023

Apresentação

O avanço da terapêutica oncológica permitiu o desenvolvimento e a implementação de intensivos tratamentos com a inserção de novas classes terapêuticas, como os fármacos de terapias-alvo, dentre eles os anticorpos monoclonais (do inglês *monoclonal antibodies* - mAB). Estes fármacos representam uma adição significativa ao arsenal terapêutico oncológico, estando associados a benefícios clínicos inquestionáveis e contribuindo para otimizar a qualidade de vida e a sobrevida global dos pacientes oncológicos. De modo geral, as reações adversas relacionadas a medicamentos (RAM) observadas com essa classe de medicamentos apresentam menor gravidade quando comparadas às terapias antineoplásicas clássicas. No entanto, devido aos seus mecanismos de ação, podem estar associadas ao desenvolvimento de cardiotoxicidade (GUAN, *et al.* 2015; TARANTINI, *et al.* 2017).

A cardiotoxicidade oncológica pode ser representada pelo desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) com disfunção ventricular sistólica, cardiomiopatia, isquemias, alteração da pressão arterial (hipotensão ou hipertensão), espessamento ou uma instabilidade no equilíbrio do fluido pericárdico, levando a infarto, além de aumentar o risco de arritmia, entre outras manifestações (MARQUES, *et al.* 2019; TARANTINI, *et al.* 2017). A disfunção ventricular esquerda (DVE), redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e a IC podem determinar na suspensão, redução da dose ou interrupção da terapia (KALIL, *et al.* 2011).

Este boletim descreve as principais reações adversas cardiovasculares relacionadas aos medicamentos rituximabe e trastuzumabe, os principais fatores de risco e a conduta sugerida para seu monitoramento.

Desenvolvimento

Os principais fatores de risco para toxicidade cardíaca associada ao trastuzumabe são: idade avançada (> 50 anos), dose cumulativa elevada de antraciclina (> 300 mg/m²), Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes mellitus, valvopatia, Doença arterial coronariana, obesidade (calculada pelo índice de massa corpórea – Índice de Massa Corpórea (IMC > 30 kg/m²), irradiação torácica, irradiação do mediastino, DVE prévia, queda da FEVE após uso de antraciclina (Quadro 2) (ADÃO, et al. 2013; KALIL, et al. 2011).

Apesar das RAM relacionadas aos anticorpos monoclonais serem consideradas mais leves (normalmente graduadas como, grau 1 e grau 2) quando comparadas às das terapias antineoplásicas clássicas, não se deve subestimar o perfil de segurança no seu uso. De fato, devido aos seus mecanismos de ação, muitos destes fármacos estão associados a toxicidade cardiovascular, como DVE e IC (GUAN, et al. 2015; TARANTINI, et al. 2017).

A cardiotoxicidade pode ser subdividida em aguda, subaguda ou crônica, de acordo com o início da apresentação dos sintomas, podendo surgir até anos após o término do tratamento. A forma aguda ou subaguda caracteriza-se por alterações súbitas na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite. O primeiro subtipo, ocorre no primeiro ano de tratamento, e o segundo, crônica ocorre geralmente anos após em média 7 anos do término do tratamento. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar a IC até a morte cardiovascular (ADÃO, et al. 2013; KALIL, et al. 2020).

O trastuzumabe é um mAB largamente utilizado no tratamento de neoplasias. Este mAB atua especificamente ligando-se ao domínio extracelular do HER-2, resultando em inibição da transdução do sinal para o crescimento celular. No câncer de mama, este medicamento é indicado para pacientes que apresentam amplificação do gene HER-2, resultando em superexpressão deste receptor (KALIL, et al. 2011). Nos primeiros ensaios clínicos, apresentou eficácia e adequado perfil de segurança. Entretanto em ensaios clínicos subsequentes como o de fase III foi relatada pela primeira vez a ocorrência de

RAM cardiotoxícas associadas à utilização do trastuzumabe (SLAMON, et al. 2001). Apesar de não ser totalmente esclarecida, a cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe pode ser atribuída ao bloqueio do receptor HER-2, uma vez que, esses receptores são fisiologicamente expressos nos cardiomiócitos, exercendo funções essenciais de cardioproteção (KALIL, et al. 2011).

Regimes com associação simultânea entre antraciclinas e trastuzumabe apresentam taxas maiores de risco de DVE. Em estudos clínicos, a incidência de DVE varia de 3% a 7% com o uso isolado do trastuzumabe, a 27% nos casos de associação com AC e 13% nos casos de associação com paclitaxel (EWER & EWER, 2010; KALIL, et al. 2011). Os mecanismos cardiotoxícos propostos do uso concomitante de trastuzumabe e de antraciclinas são largamente estudados devido a frequente utilização dessas terapias combinadas no tratamento do câncer de mama. É proposto que uso deste tipo de terapia conduz a um aumento intracelular de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a uma redução de compostos antioxidantes, promovendo a ocorrência de estresse oxidativo acarretando em DVE, promovendo a superexpressão de angiotensina II (Ang II). Os níveis elevados de Ang II inibem a ação da neuregulina (NRG), impedindo a sua ligação aos receptores HER e a posterior ativação de vias de sinalização antiapoptóticas. Além disso, a inibição destes receptores pode contribuir para o aumento de produção de ERO (ADÃO, et al. 2013). A Ang II interage com o receptor AT1, associado a proteínas G, que ativam o fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) oxidase através da proteína quinase C (PKC). O NADPH oxidase, por sua vez, produz superóxidos que são ERO potentes. Finalmente, a sinalização do receptor AT1 está relacionada com a ativação da quinase 1 reguladora do sinal apoptótico (ASK1), membro da família das proteínas quinases ativadas por mitogênio (MAPK), conduzindo a morte celular e DVE (ADÃO, et al. 2013).

De acordo com guidelines internacionais e recomendações a cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe pode ser definida como uma complicação consistindo na redução assintomática da FEVE ou na presença de sintomas decorrentes de IC (como taquicardia, palpitações e dispneia) classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA) (KALIL, et al. 2011; MARQUES, et al. 2019). No entanto, a cardiomiopatia relacionada ao trastuzumabe não é dependente da dose cumulativa e é considerada

reversível (cardiotoxicidade tipo I) com a descontinuação do tratamento, diferente da toxicidade pela dose acumulativa evidenciada pelas antraciclinas (KALIL, et al. 2011; TARANTINI, et al. 2017).

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) anti-CD20, largamente utilizado para o tratamento de linfoma não Hodgkin. Este fármaco está associado a alto risco de RAM infusional, principalmente durante a primeira infusão. RAM como: hipotensão, angioedema, broncoespasmo ou hipóxia podem ocorrer em até 10% dos casos (KALIL, et al. 2011). O Rituximabe, obinutuzumabe, e trastuzumabe são mAB associados a alta incidência de RAM infusionais, varia de 15 a 20% para obinutuzumabe (3% grau 3/4) e 40% para trastuzumabe durante a primeira infusão (GUAN, et al. 2015).

Eventos cardiovasculares estão largamente associados ao tratamento oncológico, desta forma, visando a prevenção de eventos adversos cardiovasculares, antes de iniciar o tratamento o oncologista deve realizar uma avaliação pré-tratamento e triagem, incluindo a história clínica completa para realização da avaliação de fatores de risco prévios para possíveis complicações (GUAN, et al. 2015).

De acordo com a I Diretriz Brasileira de Cardiologia para iniciar a quimioterapia cardiotoxica o paciente deve ser submetido a uma avaliação e quantificação da função ventricular por métodos de imagem. Essa mensuração deve ser feita por meio do ecodopplercardiograma, eletrocardiograma e ecocardiograma (ECO) ou da ventriculografia radioisotópica. O método escolhido deve ser mantido ao longo do acompanhamento do paciente (KALIL, et al. 2011). Diretrizes internacionais recomendam a avaliação da FEVE em momentos específicos do tratamento (o resultado de FEVE < 50%, indica que não deve ser recomendado iniciar um esquema com antineoplásicos com alto potencial cardiotoxico) (ALBINI, et al. 2010):

- (I) Antes do início de terapia antineoplásica potencialmente cardiotoxica;
- (II) Depois da administração de metade da dose total cumulativa ou após doses específicas de antraciclinas;
- (III) Após cada ciclo subsequente de quimioterapia;
- (IV) No seguimento, após a finado do tratamento oncológico, recomenda-se avaliação

da FEVE em intervalos variáveis, de acordo com o risco basal de cardiotoxicidade.

A definição de cardiotoxicidade associada ao uso de antineoplásicos formulada pelo Comitê de Revisão e Avaliação dos Estudos Clínicos de Trastuzumabe da NYHA, evidenciaram que esta RAM pode se apresentar como uma das seguintes formas clínicas, sendo qualquer um dos quatro critérios suficientes para confirmar o diagnóstico preliminar de cardiotoxicidade (KALIL, et al. 2011).

1. miocardiopatia com redução da FEVE, quer seja global, quer segmentar, acometendo mais gravemente o septo interventricular;
2. sintomas associados à IC;
3. sinais associados à IC, tais como galope S3, taquicardia ou ambos;
4. redução na FEVE em comparação com a basal, de pelo menos 5% até menos de 55%, com sinais ou sintomas de IC concomitantes, ou redução na FEVE na faixa de pelo menos 10% até menos de 55%, sem sinais ou sintomas concomitantes.

De acordo com a I Diretriz Brasileira de Cardiologia a medida da FEVE é utilizada para definir o perfil de cardiotoxicidade. O Instituto Nacional de Saúde (NIH) define o grau de cardiotoxicidade a partir da medida de FEVE apresentada pelo paciente, sendo considerado:

- Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20% • Grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal
- Grau III: IC sintomática

O comportamento da FEVE durante o acompanhamento e monitoramento dos pacientes reflete o delineamento terapêutico. A redução da FEVE maior que 10% e/ou redução para valores absolutos menores que 50% é um dos critérios utilizados para redução de dose ou suspensão do tratamento. Além de realizar a avaliação inicial da FEVE, deve-se realizar este monitoramento com três, seis e doze meses, e a cada dois anos após o término do tratamento. Para pacientes que a combinação de antraciclina e trastuzumabe, recomenda-se um monitoramento adicional da FEVE, que deve ser realizado anualmente por até

cinco anos, a partir da última administração do medicamento, o monitoramento também deve ser mais rigoroso em pacientes com risco cardiovasculares ou DCV submetidos a agentes alquilantes como a ciclofosfamida (KALIL, et al. 2011; MARQUES, et al. 2019; TARANTINI, et al. 2017; HAJJAR, et al. 2020). Apesar deste acompanhamento proporcionar a redução do risco de IC, o declínio cardíaco mais evidente da FEVE apenas é estabelecido após a ocorrência de dano cardíaco e, na sua maior parte, é irreversível. Por isso, pesquisas clínicas buscam um método que permita a detecção do dano cardíaco precoce (KALIL, et al. 2011; TARANTINI, et al. 2017). Entretanto, pacientes submetidos ao tratamento com trastuzumabe, na presença de um resultado de queda substancial da FEVE (para valores absolutos menores que 44% ou valores entre 45%-49%, porém com redução de mais de 10% em relação aos valores basais), a cada três semanas após a interrupção do tratamento e a inserção de tratamento farmacológico para disfunção miocárdica (quando necessário) devem ser reavaliados, uma vez que quando houver recuperação parcial ou total da FEVE, pode-se reiniciar o uso de trastuzumabe (KALIL, et al. 2011).

É recomendado o monitoramento para o adequado manejo de sinais e sintomas de IC em pacientes que submetidos a terapia oncológica cardiotoxicidade e mesmo após anos de findado o tratamento. As manifestações clínicas precoces de toxicidade, mesmo que raras, devem ser fator de alerta durante o monitoramento desses pacientes, podem se apresentar como quadro clínico de miocardite aguda fulminante e/ou arritmias ventriculares graves. Além disso, sintomas inespecíficos como cansaço, fadiga e limitação funcional para as atividades do dia a dia não devem ser negligenciados (EWER & EWER, 2010; KALIL, et al. 2011).

Um dos exames utilizados para a avaliação e monitoramento do paciente com fatores de risco para cardiotoxicidade é o eletrocardiograma. Na IC, pode demonstrar baixa voltagem, bloqueio do ramo direito ou esquerdo, sobrecargas ventriculares e arritmias. Além disso, pode indicar distúrbios de condução, prolongamento do intervalo QT e anormalidades de repolarização ventricular (CARDINALE, et al. 2010; KALIL, et al. 2011).

O ECO é um dos exames largamente utilizado para o monitoramento dos pacientes submetidos a quimioterapia devido principalmente, ao baixo custo, fácil acesso e caráter não invasivo. Este exame permite avaliar a função sistólica, função diastólica, as valvas cardíacas e o pericárdio. Recomenda-se a realização do ECO transtorácico antes do início do tratamento com trastuzumabe, a cada três meses ou em qualquer momento se houver suspeita clínica de IC ou modificação no quadro prévio (KALIL, et al. 2011). Para o diagnóstico da miocardiopatia associada à quimioterapia, é importante definir a classe e o quimioterápico utilizado, sua dose cumulativa, o uso prévio de outros quimioterápicos cardiotoxícos, e a presença de outros fatores de risco cardiovasculares (CARDINALE, et al. 2010; KALIL, et al. 2011). Em suma, a cardiotoxicidade associada aos tratamentos antineoplásicos deve ser acompanhada por uma equipe multiprofissional.

Referências Bibliográficas

1. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013 May;32(5):395–409.
2. ALBINI, A. *et al.* Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. **J Natl Cancer Inst**, v.102, n.1, p. 14–25, 2010.
3. CARDINALE, D. *et al.* Anthracycline-Induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. **J Am Coll Cardiol**, v.55, n.33, p. 213–220, 2010.
4. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 564–575.
5. Guan M, Zhou Y-P, Sun J-L, et al. Adverse Events of Monoclonal Antibodies Used for Cancer Therapy. *BioMed Research International* 2015; 2015: 1–13.
6. HAJJAR, L. A. *et al.* Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia 2020. **Arq Bras Cardiol**, v. 115, n. 5, p. 1006-1043, 2020.
7. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Supl1):1-52.

8. Marques Soares Valente P, Claudino Pires de Souza W, Pinho Braga E, et al. A Importância do Monitoramento e da Identificação Precoce de Cardiotoxicidade do Tratamento com Trastuzumabe no Câncer de Mama: Relato de Caso. *Rev Bras Cancerol*; 2019, 65:e-10570.
9. SLAMON, D. J. *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. **N Engl J Med**, v. 344, n.11, p. 783–792, 2001.
10. Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, et al. ANMCO/AIOM/AICO Consensus Document on clinical and management pathways of cardio-oncology: executive summary. *European Heart Journal Supplements* 2017; 19: D370–D379.

PPG

GAFAR