

EFEITO CARDITÓXICO DECORRENTE DO USO DE TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA: Uma Revisão

Roberta Uggeri
Carina Talice Stübe Herman
Christiane Colet

Resumo

O câncer de mama é uma das doenças mais prevalentes entre as mulheres nos dias atuais, sendo curável numa parcela significativa, desde que a doença seja diagnosticada em uma fase precoce. Um avanço na terapia do câncer de mama foi a descoberta do trastuzumabe, sendo o primeiro anticorpo monoclonal com atividade clínica demonstrada para o uso de pacientes com hiperexpressão de HER-2 de administração via venosa, em um tumor sólido. Esse fármaco no tratamento do câncer de mama, contudo, é preocupante, pelo importante evento adverso ao dano cardíaco do paciente, que pode intervir no tratamento. Este trabalho tem como objetivo revisar em literatura científica os eventos adversos relacionados ao uso de trastuzumabe em pacientes com câncer de mama, especialmente a cardiotoxicidade. Foi desenvolvido por intermédio de pesquisa em artigos científicos obtidos de portais eletrônicos como Scopus, Web of Science, PubMed e Scielo, datados dos anos de 2000 a 2011. O material foi pesquisado e analisado no período compreendido entre outubro e dezembro de 2011 e atualizado em maio de 2013. O evento adverso mais preocupante encontrado em todos os artigos foi o dano cardíaco, sendo aconselhável o monitoramento das funções cardíacas quando do uso de trastuzumabe.

Palavras-chave: Trastuzumabe. Câncer de mama. Efeitos adversos.

CARDIOTOXIC EFFECTS OF TRASTUZUMAB IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER: A REVISION

Abstract

Breast cancer is one of the most common cancers among women. Early diagnosis and appropriate treatment contributes to significantly enhanced therapy efficiency. The discovery of trastuzumab was a breakthrough in breast cancer therapy. Trastuzumab was the first monoclonal antibody with demonstrated clinical activity by intravenous administration in patients with HER-2 overexpression. However, this drug can cause severe and irreversible cardiotoxicity, which compromises its application in breast cancer therapy. The objective of this paper is to provide a review of the scientific literature available on adverse effects of trastuzumab administration in patients with breast cancer. This paper was developed through research papers, available between 2000 and 2011, obtained from electronic portals such as Google, Scopus, Web of Science, PubMed and SciELO. Scientific literature was researched and analysed from October to December of 2011 and again updated in May of 2013. Cardiac risk of trastuzumab therapy can be minimized with appropriate clinical care and cardiac monitoring.

Keywords: Trastuzumab. Breast cancer. Side effects.

¹ Farmacêutica. Pós Graduada em Farmácia Hospitalar pelo Instituto de Educação em Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento. ruggfar@yahoo.com.br

² Farmacêutica. Graduada pela UNIJUI. carina.herman@unijui.edu.br

³ Farmacêutica. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS e professora do DCVida da UNIJUI. christiane.colet@unijui.edu.br

Introdução

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais prevalente no mundo e a mais comum na população feminina, sendo considerado um problema de saúde pública segundo o Instituto Nacional do Câncer. Estatísticas indicam um aumento na sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Estimativas mostram que a cada ano o câncer de mama representa cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres (Brasil, 2013a).

A terapia para o câncer de mama é estabelecida por uma equipe multidisciplinar. Esta avalia os fatores individuais e adota modalidades terapêuticas para cada caso. A cirurgia e a radioterapia são indicadas para o tratamento locorregional e a quimioterapia e hormonioterapia para o tratamento sistêmico. Recomenda-se, como esquemas de quimioterapia, regimes contendo antraciclina (Doxorubicina ou Epirubicina) associadas a Taxanes (AT) ou ciclofosfamida e Fluorouracil (FAC, FEC, AC) administrando-se de 3 a 4 ciclos de acordo com a resposta (Barros; Barbosa, 2010).

Um avanço recente à terapia do câncer de mama foi a descoberta do trastuzumabe, sendo o primeiro anticorpo monoclonal com atividade clínica demonstrada para o uso de pacientes com hiperexpressão de HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*) de administração via venosa, em um tumor sólido, utilizado no tratamento adjuvante do câncer de mama, aumentando significativamente a sobrevida dos pacientes (Slamon et al., 1987).

Os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas de um tipo molecular produzidas por células de hibridoma em cultura, que reagem com proteínas-alvo definidas, manifestas nas células do câncer. Em alguns casos, a ligação do anticorpo ao seu alvo ativa os mecanismos imunes do hospedeiro e a célula cancerosa é destruída por lise mediada por complemento. Outros anticorpos monoclonais fixam-se e inativam os receptores do fator de crescimento, inibindo, assim, a sobrevida e promovendo apoptose (Guimarães, 2008).

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal que possui alvo no receptor epidermal humano, 2 (HER2), um membro da família dos receptores com atividade tirosina quinase, que está superexpresso em 25-30% dos cânceres de mama, e está associado com a agressividade da doença (Rang; dale; Ritter, 2006). Estudos indicam uma redução de 39% no número de mortes de pacientes HER2 positivas que fizeram o tratamento com trastuzumabe (Perez et al., 2011).

O trastuzumabe foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa – para tratar o câncer de mama metastático com hiperexpressão de HER2, em combinação com paclitaxel, como tratamento inicial, ou como monoterapia após recidiva com quimioterapia. Este fármaco apresenta farmacocinética dependente da dose, com meia-vida média de cinco a oito dias, com dose de manutenção de 2mg/kg (Brasil, 2013a).

Os eventos adversos agudos mais frequentes incluem náusea, vômito e reações de hipersensibilidade relativa à infusão. Os eventos refratários são: cardiomiopatia, mielossupressão e toxicidade pulmonar, sendo o dano cardíaco mais relatado em literatura relativo aos pacientes que utilizaram trastuzumabe em terapia isolada ou em combinação com paclitaxel, docetaxel (Katzung, 2010). A disfunção cardíaca é um efeito colateral potencialmente grave, observado em estudos clínicos. A disfunção ventricular esquerda foi notada mais comumente em pacientes com uso concomitante do trastuzumabe com a doxorubicina e ciclofosfamida. Além disso, pode-se observar reações alérgicas, febre, calafrios, dispneia e exantemas (Brunton; Lazo; Parker, 2006).

O trastuzumabe é comercializado como pó liofilizado, em frasco multidose, em concentração de 440mg de solução para infusão. É produzido pela Roche Indústria Farmacêutica com nome comercial de Herceptin®. Este antineoplásico é utilizado em regime semanal nos casos de câncer metastático, em monoterapia ou em associação com o paclitaxel ou docetaxel. Tem também seu uso indicado a cada três semanas nos casos de neoplasias mamárias em estágios iniciais (Brasil, 2013).

Em razão da grande relevância desse fármaco no tratamento do câncer de mama, e considerando que o mesmo pode produzir danos cardíacos, interferindo no tratamento ou até mesmo indicando a descontinuação terapêutica, este trabalho tem como objetivo revisar em literatura científica os eventos adversos relacionados ao uso de trastuzumabe em pacientes com câncer de mama, especialmente a cardiotoxicidade.

Metodologia

A pesquisa realizada é uma revisão literária, sendo desenvolvida por meio de pesquisa em artigos científicos obtidos de portais eletrônicos como Scopus, Web of Science, PubMed e Scielo. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: trastuzumab, breast cancer, side effects. Os artigos incluídos nesta pesquisa são estudos clínicos de fase III e IV, revisões sistemáticas, meta-análises e relatos de caso, datados dos anos de 2001 a 2011, sendo considerados critérios de exclusão as publicações em que o medicamento era utilizado para outro tipo

de doença ou quando não tratavam de reações adversas. O material foi pesquisado e analisado no período compreendido entre outubro e dezembro de 2010, atualizado em maio de 2013.

Resultados e discussão

O anticorpo monoclonal trastuzumabe tem grande importância na terapia para o câncer de mama, porém a evidência de efeitos cardíacos nos usuários está exercendo um papel relevante na decisão para o uso deste fármaco (Metzger et. al., 2010).

Para esta revisão foram selecionados 23 estudos: 5 nos Estados Unidos, 3 na Suíça, 2 no Canadá, 2 na França, 1 no Brasil, além de estudos na Austrália, Espanha, Bélgica, Polônia, Alemanha, Taiwan, Inglaterra, China, Arábia Saudita e Egito.

Os dados coletados dos artigos analisados estão compilados na Tabela 1, a seguir apresentada:

Tabela 1 – Eventos adversos relacionados ao uso de trastuzumabe no tratamento do câncer de mama realizado com análise de artigos científicos publicados no período de 2001 a 2011.

ESTUDO	ANO	AUTOR	ORIGEM	DESENHO	RESULTADOS
1	2001	Baselga	Espanha	Revisão literatura de estudos clínicos fase II e III	Evento adverso mais significativo foi a disfunção cardíaca similar à observada com antraciclina; Disfunção cardíaca mais freqüente nos pacientes que participaram da fase III e estavam recebendo trastuzumabe combinado com antraciclina; A maior parte dos eventos ocorreu quando pacientes receberam doses cumulativas de $\geq 360\text{mg/m}^2$ de doxorubicina; Dados sugerem que há risco de disfunção cardíaca em pacientes que utilizam trastuzumabe.
2	2001	Sparano	EUA	Revisão de literatura	Pacientes com exposição mínima a antraciclina o risco de disfunção cardíaca foi de 1%; Pacientes com maior exposição à doxorubicina, o risco foi de 7% para monoterapia com trastuzumabe, e 12% para trastuzumabe e paclitaxel; Pacientes tratados com trastuzumabe e doxorubicina o risco de disfunção cardíaca foi de 29%; Exposição concomitante a doxorubicina sugere fisiopatologia comum na indução ao dano cardíaco.
3	2001	Schneider et al.	EUA	Estudo experimental	Cultura de células cardíacas para verificar cardiomiocitose; Foi verificada ação direta do trastuzumabe na cardiomiocitose humana.
4	2002	Schneider et al.	EUA	Revisão de literatura	Anticorpo monoclonal ErbB2 pode manifestar cardiotoxicidade, através de cardiomiocitose da superfície da célula e estruturas intracelulares; Susceptibilidade a cardiotoxicidade pode ser ditada pela habilidade do anticorpo ErbB2 se ligar ao cardiomiocito; As antraciclina podem afetar a sinalização dos receptores ErbB2/ErbB4.
5	2004	Suter et al.	Suíça	Revisão de literatura	Estudos clínicos com trastuzumabe combinado a quimioterápicos, especialmente antraciclina, revelaram incidência alta de cardiotoxicidade; Maior parte dos casos por exacerbação da cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina; Sinalização Heregulin/HER2 tem papel importante na cardiotoxicidade; Cardiotoxicidade é reversível e pode ser controlada com terapia apropriada.
6	2004	Untch et al.	Alemanha	Estudo prospectivo, paralelo, fase I	Tratamento com Trastuzumabe + epirrubina/ciclofosfamida; 2 pacientes em uso de epirrubina a 90mg/m^2 tiveram falha cardíaca congestiva; 31 pacientes tiveram fração ventricular esquerda assintomática diminuída; Estes eventos não ocorreram com os pacientes controles; Estes resultados indicam que trastuzumabe pode ser combinado a epirrubina/ciclofosfamida com controle de cardiotoxicidade.
7	2005	Levine	Canadá	Revisão de literatura	Taxa de disfunção cardíaca, principalmente dano cardíaco congestivo, foi de 27% em pacientes que receberam doxorubicina e trastuzumabe e 13% para pacientes com paclitaxel e trastuzumabe; Devem-se observar dados em longo prazo do risco cardíaco do trastuzumabe e seguir os critérios para elegibilidade e monitoramento cardíaco.
8	2009	Al-Dasooqi et al.	Austrália	Revisão de literatura Revisão retrospectiva de prontuários médicos de 2002-2007	Monoterapia com trastuzumabe induziu toxicidade gástrica em 22% das administrações; Eventos incluíram náusea, vômito diarreia, dor e inchaço abdominal; Também ocorreram sintomas respiratórios e fadiga Trastuzumabe induz toxicidade gástrica.

9	2009	Stegall et al.	EUA	Revisão de literatura	4% dos pacientes desenvolvem dano cardíaco durante ou depois do tratamento com trastuzumabe; Um número maior de pacientes pode ter sido afetado devido a condições cardíacas pré-existentes.
10	2009	Tu et al.	Taiwan	Relato de caso	Paciente mulher 50 anos em terapia com trastuzumabe apresentou lesão cardíaca e após investigação foi associado ao uso de trastuzumabe.
11	2009	Shaffer et. al;	Canadá	Estudo clínico Randomizado e controlado pacientes irradiados em terapia com trastuzumabe	Não houve cardiotoxicidade aguda excessiva observada com a combinação de irradiação da mama e uso concomitante de trastuzumabe.
12	2009	Guglin et al.	Florida, EUA	Revisão de literatura Análise retrospectiva de prontuário médico	Cardiomiopatia foi desenvolvida por 52 das 156 pacientes que fizeram uso de trastuzumabe.
13	2009	Azin et al.	Egito	Revisão de literatura	Estudos clínicos evidenciaram toxicidade cardíaca do trastuzumabe. A incidência de deficiências cardíacas variou de 4% a 7%. Com associação com doxorubicina aumenta para 27%. Trastuzumabe afeta produção de ATP na mitocôndria cardíaca.
14	2010	Aldiab	Arábia Saudita	Revisão de literatura Análise retrospectiva de prontuários médicos	Trastuzumabe tem cardiotoxicidade significativa e dose dependente; Dos 98 prontuários de pacientes oncológicos analisados, 11 desenvolveram cardiotoxicidade evidenciado pelo declínio na fração de injeção no ecocardiograma; Pacientes que estavam em terapia com concomitante com doxorubicina toxicidade cardíaca foi relacionada; A dose de trastuzumabe teve forte associação quando usado mais que 60mg/kg num período mínimo de 3 semanas.
15	2010	Procter et al.	Suíça	Estudo clínico randomizado Controlado	Incidências de descontinuo uso de trastuzumabe por dano cardíaco foi de 5,1%; Incidência de dano cardíaco após 3,6 anos de acompanhamento foi baixa, porém maior no grupo que utilizava trastuzumabe; Incidência problema cardíaco com trastuzumabe é baixa, mesmo a longo prazo; Incidência acumulada de dano cardíaco aumentou com tratamento de um ano, mas depois disso permanece constante.
16	2010	Murray et al.	Inglaterra	Estudo clínico	10% pacientes tiveram febre mas continuaram tratamento; 6% descontinuaram tratamento devido febre; 2% desenvolveram toxicidade cardíaca sintomática Trastuzumabe foi bem tolerado no geral.
17	2010	Monsuez et al.	França	Revisão de literatura	As terapias combinadas de quimioterápicos e anticorpos monoclonais aumentam os riscos de cardiotoxicidade especialmente em pacientes idosos e com doenças cardíacas. Dextrozan se mostrou efetivo na prevenção de toxicidade dose dependente em crianças e adultos; Altas doses de ciclofosfamida e ifosfamida podem resultar na reversibilidade do dano cardíaco; Trastuzumabe resulta em dano cardíaco ou disfunção cardíaca assintomática em 1-4%.
18	2010	Senkus, Jassem.	Polônia	Revisão de literatura	Trastuzumabe está associado a eventos adversos cardiovasculares; Doença cardíaca congestiva está associada predominantemente ao trastuzumabe.
19	2010	Metzger et al.	Bélgica	Revisão de literatura	Disfunção cardíaca relacionada a monoterapia com trastuzumabe varia de 3 a 7%; E aumenta para 11-18% quando combinado com quimioterápicos; Uso concomitante de trastuzumabe e antraciclinas é seguro, porém deve ser realizada análise a longo prazo para apoiar este dado.

20	2010	Chargari et al.	França	Revisão de literatura	Risco significativamente aumentado em pacientes tratados com trastuzumabe concomitante a antraciclina + ciclofosfamida (27%) comparado a pacientes utilizando paclitaxel e trastuzumabe (13%) ou trastuzumabe apenas (3-7%); Trastuzumabe e antraciclina não devem ser administrados em conjunto; Trastuzumabe é mais seguro quando administrado sequencialmente que concomitantemente a quimioterápicos.
21	2010	Zuppinger, Suter	Suíça	Revisão de literatura	Trastuzumabe pode induzir disfunção cardíaca; Tem demonstrado a importância do sistema sinalização ErbB/neuregulina.
22	2010	Sanches et al.	Brasil	Revisão de literatura	Nos estudos clínicos foi observado que a administração de trastuzumabe isolado, sequencial ou em combinação com quimioterapia, pode acarretar dano cardíaco, sendo reversível com suspensão do agente; A redução assintomática na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com necessidade de suspensão do trastuzumabe, ocorreu entre 3,5% e 17,3% das pacientes; A disfunção cardíaca induzida pelo trastuzumabe parece ser devida, principalmente, à inibição da sinalização de ErbB2 dos cardiomiócitos.
23	2011	Chen et al.	China	Meta-análise	10 estudos clínicos incluídos; Incidência de 1,9% na doença congestiva cardíaca; Trastuzumabe aumenta significativamente o risco de doença congestiva tanto na fase inicial como metastático; Trastuzumabe aumenta risco de dano cardíaco em terapias com antraciclina.

Pelos dados pesquisados, pode-se observar que o efeito colateral mais evidenciado é a toxicidade cardíaca relacionado com o uso de trastuzumabe. Apenas um estudo, de Al-Dasooqi et al. (2009), verificou eventos adversos relativos à toxicidade gástrica. Neste estudo os pesquisadores observaram principalmente efeitos gástricos e concluíram que estes ocorreram devido ao uso do trastuzumabe e não ao seu uso concomitante com quimioterápicos. Este dano pode estar relacionado ao seu uso, porém é aumentado quando associado com antraciclina. Alguns autores aconselham observar estudos de longo prazo para confirmar segurança de uso concomitante desta terapia (Metzger et al., 2010). A terapia em associação com paclitaxel também resultou em disfunções cardíacas, porém em menor grau, quando comparada à terapia com antraciclina ou ao uso do trastuzumabe apenas (Chargari et al., 2010).

Evidenciou-se que a ocorrência de danos cardíacos pode estar correlacionada ao sistema de sinalização de Erb2/neuregulín, que tem papel importante na ação do fármaco (Zuppinger; Suter, 2010).

O evento cardíaco melhor evidenciado foi uma diminuição da fração de injeção do ventrículo esquerdo e em menor grau a doença cardíaca congestiva. Foi possível o tratamento e controle destes eventos, e os pacientes puderam retornar à terapia. Dessa forma, podemos enfatizar que o dano cardíaco é um evento reversível com a descontinuação do uso deste medicamento até a normalização das funções cardíacas. A interrupção do tratamento devido a dano cardíaco irreversível foi raramente observada (Untch et al., 2004). Além disso, estudo de Monsuez et al. (2010) mostra que o uso de altas doses de ciclofosfamida e ifosfamida podem ser utilizadas para reverter o dano cardíaco e podem ser uma alternativa profilática.

Um estudo de Slamon et al. (2011) realizou um acompanhamento de pacientes em uso de trastuzumabe e mostrou a adição de 1 ano de sobrevivência livre de doença em mulheres com câncer de mama HER2-positivo. Além disso, mostrou uma relação risco-benefício favorável ao regime de trastuzu-

mabe sem acréscimo de antocianinas, com menos efeitos tóxicos agudos e menores riscos de cardiotoxicidade e leucemia.

Conclusão

O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal com ação no receptor HER2, induz eventos adversos cardíacos em pacientes em terapia com este fármaco. A indução da cardiotoxicidade ocorre em maior grau quando combinado com antraciclina, e em menor grau quando utilizado isoladamente ou junto com paclitaxel. O dano cardíaco demonstrou-se reversível quando a administração de trastuzumabe foi descontinuada. É aconselhável o monitoramento das funções cardíacas quando do uso de trastuzumabe, especialmente em conjunto com antraciclina, e também a observação de critérios para seu uso, assim com observação de estudo de longo prazo do uso clínico deste fármaco. Estes dados demonstram a importância de novas pesquisas na área de farmacologia com objetivo de melhorar as opções terapêuticas, oferecendo alternativas mais seguras ao paciente. Além disso, demonstram a importância do acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de trastuzumabe com o objetivo de otimizar a terapia e minimizar os danos.

Referências

- ALDIAB, A. Cardiotoxicity with adjuvant trastuzumab use in breast cancer: A single institution's experience. *Journal of the Saudi Heart Association*, v. 22, p. 133-136, 2010.
- AL-DASOOQI, N. et al. Trastuzumab induces gastrointestinal side effects in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Invest New Drugs*, v. 27, p. 173-178, 2009.
- AZIM, H.; ESCUDIER, B. Trastuzumab versus lapatinib: The cardiac side of the story; *Cancer Treatment Reviews*; v. 35, p. 633-638, 2009.

- BARROS, A.; BARBOSA, E. *Diagnóstico e tratamento do câncer de mama*. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2010. Disponível em: <http://www.projetediretrizes.org.br/projeto_diretrizes/024.pdf>. Acesso em: 25 maio 2013.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. *Tipos de câncer*. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>>. Acesso em: 25 maio 2013a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Transtuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial*. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_Trastuzumabe_ca_inicial.pdf>. Acesso em: 28 out. 2013b.
- BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S. PARKER, K. L. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.
- BASELGA, J. Clinical trials of Herceptin® (trastuzumab). *European Journal of Cancer*; v. 37, p. 18-24, 2001.
- CHARGARI, C. et al. Cardiac toxicity in breast cancer patients: From a fractional point of view to a global assessment; *Cancer Treatment Reviews*, v. 4, n.37, p.321-30, 2010.
- CHEN, T. et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: A meta-analysis. *Cancer Treatments Reviews*, v. 4, n. 37, p. 312-20, 2011.
- FUCHS, F. D.; WANNAMACHER, L.; FERREIRA, B. C. *Farmacologia clínica – fundamento da terapia racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- GUGLIN, M. et al. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy: a Retrospective Study; *Journal of Cardiac Failure*, v. 15, n. 18, 2009.
- GUIMARÃES, J. L. M.; ROSA, D. D. *Rotinas em oncologia*. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- KATZUNG, B. G. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9. ed. Rio de Janeiro: MCGRAW-HILL BRASIL, 2010.
- LEVINE, M. Trastuzumab Cardiac side Effects: Only Time Will Tell. *Journal of Clinical Oncology*; v. 31, n. 23, 2005.
- METZGER, O. F. et al. Prevention and management of major side effects targeted agents in breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 84, sup. 1, p. 79-85, 2010.
- MONSUEZ, J. J. et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *International Journal of Cardiology*, v. 144, p. 3-15, 2010.
- MURRAY, L. J. et al. Adjuvant trastuzumab in routine clinical practice and the impact of cardiac monitoring guidelines on treatment delivery. *The Breast*, v. 19, p. 339-344, 2010.
- PEREZ, E. A. et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*.v. 29, p. 3.366-3.373, 2011.
- PROCTER, M. et al. Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (Hera) Trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, n. 28, p. 3.422-3.428, 2010.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. *Farmacologia*. 6. ed. São Paulo: Editora Elsevier, 2006.
- SANCHES, S.; SILVA, J. AUGUSTO, J. M. Interação entre especialidade: Miocardiomiopatia Dilatada e Neoplasia de Mama HER2 Positiva; *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 94, n. 1, p. e11-e15, 2010.
- SHAFFER, R. et al. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: A retrospective study. *Radiotherapy and Oncology*, v. 90, p. 122-126, 2009.
- SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. v.8, n. 235, p. 177-82, 1987.
- SLAMON, D. J. et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, v. 365, p. 1.273-1.283, 2011.
- SCHNEIDER, J.; CHANG, A.; ROCCO, T. Cardiotoxicity in signal transduction therapeutics: ErbB2 antibodies and the heart. *Seminars In Oncology*, v. 16, n. 28, p. 18-26, 2001.

SCHNEIDER, J.; CHANG, A.; GARRATT, A. Trastuzumab cardiotoxicity: Speculations regarding pathophysiology and targets for further study; *Seminars in Oncology*, v. 3.11, n. 29, p. 22-28, 2002.

SENKUS, E.; JASSEM, J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment; *Cancer Treatment Reviews*, v. 37, n.4, p. 300-11, 2010.

SPARANO, J. Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): Implications for the design of adjuvant trials. *Seminars in Oncology*, v. 3, n. 28, p. 20-27, 2001.

STEGALL, L. et al. Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *Oncology Nursing Forum*, v. 6, n. 36, p. 676-685, 2009.

SUTER, T.; COOK-BURNS, N.; BARTON, C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *The Breast*, v. 13, n.3, p. 173-183, 2004.

UNTCH, M. et al. Cardiac safety of trastuzumab in combination with epirubicin and cyclophosphamide in women with metastatic breast cancer: results of a phase I trial; *European Journal of Cancer*, v. 40, p. 988-997, 2004.

ZUPPINGER, C.; SUTER, T. Cancer Therapy-Associated Cardiotoxicity and Signaling in the Myocardium; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 2, n. 56, p. 141-146, 2010.

TU, C. M et al. Trastuzumab (Herceptin) – Associated cardiomyopathy presented as new onset of complete left bundle-branch block mimicking acute coronary syndrome: a case report and literature review. *American Journal of Emergency Medicine*, v. 27, n. 7; p. 903-908, 2009.

Recebido em: 13/6/2013

Aceito em: 11/11/2013