

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CLAUDIA FARIA DUTRA DE SOUZA

ISABELLE MARINHO ROZISKA

ESTUDO SOBRE AS MEDIDAS PREVENTIVAS DA
CARDIOTOXICIDADE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA
EM TRATAMENTO COM ANTRACICLINAS E TRASTUZUMABE

Duque de Caxias

2019

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CLAUDIA FARIA DUTRA DE SOUZA
ISABELLE MARINHO ROZISKA

ESTUDO SOBRE AS MEDIDAS PREVENTIVAS DA
CARDIOTOXICIDADE EM MULHERES COM
CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO COM
ANTRACICLINAS E TRASTUZUMABE

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a
conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Mauro Monteiro Correia

Duque de Caxias

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

S729e Souza, Claudia Faria Dutra de.
 Estudo sobre as medidas preventivas da cardiotoxicidade em mulheres com
 câncer de mama em tratamento com antraciclina e trastuzumabe / Claudia
 Faria Dutra de Souza, Isabelle Marinho Roziska. – Duque de Caxias, 2019.
 94 f. : il. ; 30 cm.

 Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade
 do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde,
 2019.
 “Orientador: Prof. Mauro Monteiro Correia”.
 Referências: f. 90-93.

 1. Medicina. 2. Oncologia. 3. Neoplasias da mama. 4. Cardiotoxicidade. 5.
 Antraciclina. 6. Trastuzumabe. I. Roziska, Isabelle Marinho. II. Correia, Mauro
 Monteiro. III. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. IV.
 Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

CLAUDIA FARIA DUTRA DE SOUZA

ISABELLE MARINHO ROZISKA

ESTUDO SOBRE AS MEDIDAS PREVENTIVAS DA
CARDIOTOXICIDADE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA
EM TRATAMENTO COM ANTRACICLINAS E TRASTUZUMABE

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2019

Duque de Caxias

2019

DEDICATÓRIA

À Deus, que ao nos criar foi extremamente benevolente com as doses de curiosidade, de amor pelo conhecimento, de preocupação com o próximo e de coragem para caminhar por trilhas tão árduas e solitárias.

Ao meu avô Elysio (in memoriam) por profetizar e tanto sonhar com este momento.

A Isabelle, luz na escuridão.

Claudia Faria Dutra de Souza

Dedico esse trabalho a todos que admiram o conhecimento por si só, pela própria beleza do existir, independente da dificuldade que possa vir a enfrentar.

Dedico à curiosidade, à sabedoria e à ciência médica, pois somente assim atingimos e continuaremos a alcançar a amplitude e maestria do século XXI.

É com muita honra e gratidão que finalizo esse projeto em parceria com a grande amiga Claudia que o Universo e a Medicina me deram...

Isabelle Marinho Roziska

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu querido professor Mauro Monteiro Correia, por aceitar orientar esse trabalho mesmo não sendo da temática cirúrgica, mas sim da oncologia clínica, pelo simples altruísmo e por praticar a humildade e sabedoria em cada ato.

Aos meus amigos, pois com o apoio e união deles, os seis intensos anos da Medicina foram leves, felizes e de muito aprendizado. Obrigada a todos por rirmos, chorarmos, estudarmos e comemorarmos juntos, inclusive pela elaboração do TCC, Claudia Faria Dutra de Souza.

Gratidão a minha amada família: Marcos Antonio Roziska, Margareth Marinho Roziska, Alana Marinho Roziska, Clara Roziska Bello, Caio César Marinho Roziska e meu querido Cláudio Zana Júnior pela paciência, amor, equilíbrio e incentivo em cada ato nos momentos em que eu mais precisava por consecutivos e incansáveis anos de nossas vidas.

Gratidão aos meus cachorrinhos, Scooby, Rowena e Esmeralda, por me proporcionarem momentos de alegria e satisfação plena pelo simples fato de existirem, maximizando as energias positivas e dissipando toda e qualquer negatividade.

Minha eterna gratidão a Deus, a Umbanda e a Yoga, por serem a luz e o alicerce de minha jornada na Terra, principalmente na arte da Medicina.

Namastê!

Isabelle Marinho Roziska

AGRADECIMENTOS

Sou extremamente grata a Deus por me sustentar em momentos tão conturbados, através da oração pude me manter firme nos Seus planos.

Aos meus amados marido, Fabio Vargas dos Santos, e filho, Heitor Dutra Vargas, que foram roubados de horas do meu convívio para que eu pudesse concretizar este sonho.

À minha adorável e incomparável família, em especial aos meus pais, Claudio e Marta, e meu irmão, Bruno, por viverem minhas dores, lutarem minhas batalhas, chorarem minhas lágrimas e se alegrarem com minhas conquistas.

Aos meus professores que me mostraram que a Medicina vai muito além de livros, teses, artigos e conceitos. Ser um bom médico requer, além de conhecimento, empatia, determinação, solidariedade, perseverança, amor e fé.

À minha saudosa Meg que dedicou sua vida para me fazer feliz e com quem pude estar até o último suspiro.

Por fim e parte essencial desta jornada, sou grata aos amigos que me fizeram rir nos piores momentos, me estenderam o ombro para chorar, me cederam os ouvidos sensíveis às minhas necessidades e as vozes que me tiraram da solidão, em especial, minha grande amiga Isabelle Marinho Roziska, sempre assertiva e doce.

Deus abençoe esses meus amores!

Claudia Faria Dutra de Souza

EPÍGRAFE

“Senhor, fazei-me um instrumento da Vossa paz.

Onde houver ódio, que eu leve o amor.

Onde houver ofensa, que eu leve o perdão.

Onde houver discórdia, que eu leve a união.

Onde houver dívidas, que eu leve a fé.

Onde houver erro, que eu leve a verdade.

Onde houver desespero, que eu leve a esperança.

Onde houver tristeza, que eu leve a alegria.

Onde houver trevas, que eu leve a luz.

Ó Mestre, fazei que eu procure mais: consolar, que ser consolado; compreender, que ser compreendido; amar, que ser amado. Pois é dando que se recebe. É perdoando que se é perdoado. E é morrendo que se vive para a vida eterna.”

São Francisco de Assis

“Tudo o que acontece no universo tem uma razão de ser, um objetivo. Nós como seres humanos, temos uma só lição na vida: seguir em frente e ter a certeza de que apesar de às vezes estar no escuro, o sol vai voltar a brilhar”

Santa Dulce dos Pobres

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é o tipo mais prevalente entre as mulheres da população brasileira, sendo destacado pelo INCA 2018, como o de maior incidência, excetuando-se os cânceres de pele não melanoma. As pacientes submetidas ao tratamento, que poderá cursar com cirurgia, radioterapia, imunoterapia ou quimioterapia, requerem esforços médicos para manterem a qualidade de vida. **Objetivos:** Identificar as medidas preventivas da cardiotoxicidade no tratamento do câncer de mama em mulheres e os principais quimioterápicos empregados. Determinar a repercussão cardiovascular das antraciclina e trastuzumabe. **Métodos:** O trabalho é do tipo revisão de literatura. Como critério de inclusão, consultou-se em base de dados eletrônicos de periódicos indexados, livros de temática oncológica e cardiológica, consensos, *guidelines*, diretrizes, artigos originais e de revisão na língua portuguesa e inglesa. A bibliografia utilizada foi publicada de 2009 a 2019. **Resultados:** Foram identificados os principais esquemas de quimioterapia utilizados nas pacientes com carcinoma de mama invasivo, considerando o estadiamento, sendo as antraciclina mais prevalentes, e o trastuzumab, caso HER-2 positivo. As antraciclina podem desencadear cardiotoxicidade aguda, como arritmias, ou crônica, insuficiência cardíaca. O trastuzumabe leva a repercussões agudas e de mais fácil reversão. Diagnóstico precoce com ecocardiografia e biomarcadores é preconizado, bem como medidas de cardioproteção com inibidor da enzima conversora de angiotensina, bloqueador dos receptores de angiotensina II, estatina e exercício aeróbico. **Conclusões:** A cardio-oncologia deve traçar condutas considerando riscos e benefícios para as pacientes em tratamento do câncer de mama e focar na prevenção da cardiotoxicidade. **Palavras-chave:** Cardiotoxicidade; Neoplasias da Mama; Trastuzumab; Antraciclina.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most prevalent type among women in the Brazilian population, being highlighted by INCA 2018 as the most prevalent, except for non-melanoma skin cancers. Patients undergoing treatment, who may undergo surgery, radiotherapy, immunotherapy or chemotherapy, require medical efforts to maintain their quality of life. **Objectives:** To identify the preventive measures of cardiotoxicity in the treatment of breast cancer in women and the main chemotherapies used. To determine the cardiovascular repercussion of anthracyclines and trastuzumab. **Methods:** The study is a literature review. As inclusion criteria, it was consulted in electronic databases of indexed journals, books on oncologic and cardiologic thematic, consensus, guidelines, original articles and review in Portuguese and English. The bibliography used was published from 2009 to 2019. **Results:** The main chemotherapy schemes used in patients with invasive breast carcinoma were identified, considering staging, with anthracyclines being the most prevalent, and trastuzumab, a positive HER-2 condition. Anthracyclines can trigger acute cardiotoxicity, such as arrhythmias, or chronic heart failure. Trastuzumab leads to acute repercussions and is easier to reverse. Early diagnosis with echocardiography and biomarkers is recommended, as well as cardioprotection measures with angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, statin and aerobic exercise. **Conclusions:** Cardio-oncology should draw behaviors considering risks and benefits for patients in treatment of breast cancer and focus on the prevention of cardiotoxicity. **Keywords:** Cardiotoxicity; Breast Neoplasms; Trastuzumab; Anthracyclines.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC- Antraciclina (Doxorrubicina) + Ciclofosfamida
AcMo- Anticorpo monoclonal
Aine- Anti-inflamatório não esteroidal
AJCC- American Joint Committee on Cancer
ATP- Adenosina trifosfato
BAV- Bloqueio Átrio-ventricular
BB- Beta-bloqueador
BLS- Biópsia do Linfonodo Sentinela
BNP- Peptídeo natriurético do tipo B
BRA- Bloqueador de receptores da angiotensina II
CA- Câncer
CCDA- Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo
CDC- Citotoxicidade dependente do complemento
CDI- Carcinoma Ductal Infiltrante
CDIS- Carcinoma Ductal in situ
CID- Código Internacional de Doenças
CLI- Carcinoma Lobular Infiltrante
CLIS- Carcinoma Lobular in situ
CMF- Ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracila
CMLA- Câncer de Mama Localmente Avançado
CTnT- Subunidades T das troponinas cardíacas
CTnI- Subunidades I das troponinas cardíacas
CV- Cardioversão
DAC- Doença Arterial Coronariana
DAOP- Doença Arterial Obstrutiva Periférica
Es- Elastância ao final da sístole
Ea- Elastância efetiva arterial
Ea/Es- Acoplamento ventricular-arterial
ECG- Eletrocardiograma
FAL- Fosfatase Alcalina
FA- Fibrilação Atrial
FAC- Ciclofosfamida +Antraciclina (Doxorrubicina) + 5-fluorouracila

FEC- Ciclofosfamida + Epirrubicina (Antraciclina) + 5-fluorouracila
FEVE- Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
GP- Glicoproteína
HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica
HER-2- Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2
IA- Inibidores da Aromatase
IC- Insuficiência Cardíaca
ICC- Insuficiência Cardíaca Congestiva
iECA- Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IHQ- Imuno-histoquímica
M- Metástase
N- Linfonodo
NIH- Instituto Nacional de Saúde
NT-pró-BNP- Fragmento aminoterminal do peptídeo natriurético do tipo B
NTE- Nenhum Tipo Específico
PET-CT- Tomografia por emissão de pósitrons
Qt- Quimioterapia
QTc- QT corrigido
RE- Receptor de Estrogênio
RH- Receptor Hormonal
RNM- Ressonância Magnética
RP- Receptor de Progesterona
RT- Radioterapia
SR- *Strain rate*
STE- *Speckle tracking*
SUS- Sistema Único de Saúde
T- Tumor
TC- Taxano + Ciclofosfamida
TEP- Tromboembolismo pulmonar
TEV- Tromboembolismo venoso
TVP- Trombose venosa profunda
Top1- Topoisomerase tipo I
Top2- Topoisomerase tipo II
Top3- Topoisomerase tipo III

TRH- Terapia de Reposição Hormonal

UICC- União Internacional Contra o Câncer

VE- Ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma----- página 23

Figura 2. Anatomia da Mama.----- página 30

Figura 3. Drenagem linfática da mama feminina e posição dos linfonodos regionais ----
-----página 31

Figura 4. Carcinoma ductal *in situ*.----- página 31

Figura 5. Carcinoma lobular *in situ*. ----- página 32

Figura 6. Carcinoma invasivo ductal e lobular.----- página 32

Figura 7. Mecanismo de ação da Topoisomerase 2 ----- página 47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estadiamento do câncer de Mama: T- Tamanho do tumor-----	página 34
Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama: N- Linfonodos-----	página 35
Tabela 3. Estadiamento do câncer de mama: M- Metástases-----	página 35
Tabela 4. Estadiamento câncer de mama- Estágios-----	página 36
Tabela 5. Incidência de metástase de acordo com o estadiamento-----	página 36
Tabela 6. Incidência de metástase de acordo com o subtipo molecular-----	página 36
Tabela 7. Classificação de Risco. -----	página 37
Tabela 8. Incidência de Insuficiência Cardíaca Congestiva em função da dose cumulativa de Doxorubicina-----	página 53
Tabela 9. Escore de Wells-----	página 57
Tabela 10. Escore de Geneva-----	página 58
Tabela 11. Recomendações para o tratamento da IC após Qt-----	página 64
Tabela 12. Recomendações para acompanhamento cardiológico de pacientes que receberam antraciclina-----	página 64
Tabela 13. Monitoramento por biomarcadores-----	página 84
Tabela 14 Recomendações para o uso de agentes cardioprotetores para a prevenção da miocardiopatia associada a antraciclina-----	página 86
Tabela 15. Recomendações do segmento dos pacientes durante o tratamento com trastuzumabe-----	página 87

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	19
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	22
2.1 Prevalência e incidência de casos de CA de mama na população feminina brasileira.	22
2.2 Fatores de Risco e Proteção	23
2.3 Classificação do Carcinoma Mamário.....	25
2.3.1 Carcinoma In Situ.....	26
2.3.1.1 Carcinoma Ductal In Situ	26
2.3.1.2 Carcinoma Lobular in Situ	27
2.3.2 Carcinoma Invasivo/Infiltrante.....	27
2.3.2.1 Carcinoma Ductal Infiltrante (Carcinoma Invasivo, Nenhum Tipo Específico- NTE).....	28
2.3.2.2 Carcinoma Lobular Infiltrante	30
2.4 Estadiamento	32
2.5 Classificação de Risco	37
2.6 Tratamentos	37
2.6.1 Carcinoma Ductal in Situ	37
2.6.2 Carcinoma Lobular in Situ	39
2.6.3 Tratamento Sistêmico Adjuvante	40
2.6.3.1 Tratamento Endócrino Adjuvante	40
2.6.3.2 Quimioterapia Adjuvante	41
2.6.3.3 Quimioterapia Neoadjuvante.....	43
2.6.4 Radioterapia.....	45
2.7 Acompanhamento Pós-Tratamento	45
2.8 O uso de antraciclina e trastuzumabe na quimioterapia de pacientes com CA de mama	46
2.8.1 Antraciclina.....	46
2.8.2 Trastuzumabe.....	48
2.9 Cardiotoxicidade das antraciclina e trastuzumabe	49
2.9.1 Definição de cardiotoxicidade	49
2.9.2 Disfunção Miocárdica e Insuficiência Cardíaca.....	50
2.9.3 Arritmias	56
2.9.4 Doença tromboembólica.....	57

2.9.5 Complicações pericárdicas	59
2.10 Estratégias utilizadas na prevenção de cardiotoxicidade.....	59
2.10.1 Dosagem de Troponina e BNP	59
2.10.2 Eletrocardiograma	59
2.10.3 Ecocardiograma	59
2.10.3.1 Ecocardiograma com análise do strain	60
2.10.4 Cardioproteção antes de iniciar o tratamento	62
2.10.5 Pacientes assintomáticos com redução da FE durante ou após terapia do câncer.....	63
2.10.6 Pacientes assintomáticos que apresentaram alteração no <i>strain</i> durante a terapia	63
2.10.7 Pacientes assintomáticos / sintomáticos com disfunção ventricular esquerda	63
2.10.8 Frequência para o monitoramento de cardiotoxicidade.....	64
2.10.9 Intervenções não farmacológicas como cardioproteção.....	65
3 – OBJETIVOS	66
3.1 Geral	66
3.2 Específicos.....	66
4 – MATERIAIS E MÉTODOS	67
5 – RESULTADOS	68
5.1. Quimioterapia Adjuvante	68
5.2. Quimioterapia Neoadjuvante.....	69
5.3 Cardiotoxicidade das antraciclinas e do trastuzumabe.....	71
5.4 Exames para rastreio da cardiotoxicidade causada por antraciclinas e / ou trastuzumabe.....	73
5.5 Medidas de cardioproteção	75
6 – DISCUSSÃO	77
6.1 Cardiotoxicidade das antraciclinas e do trastuzumabe.....	79
6.2 Exames para rastreio da cardiotoxicidade causada por antraciclinas e / ou trastuzumabe.....	83
6.3 Cardioprofilaxia.....	85
7 – CONCLUSÃO.....	88
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90



1 – INTRODUÇÃO

Em termos estatísticos, o câncer (CA) de mama é o tipo mais prevalente entre as mulheres da população brasileira, sendo destacado pelo INCA em sua estimativa para 2018, como o de maior incidência, excetuando-se os cânceres de pele não melanoma. O CA de mama na população feminina, segundo esse órgão, ocuparia o primeiro lugar, com 29,5% contra os cânceres de cólon e reto com 9,4% em segundo lugar (INCA, 2017).

O CA mama é uma das doenças mais estudadas na Oncologia apresentando uma diversidade de protocolos, *guidelines*, condutas diagnósticas e terapêuticas no Brasil e no mundo. O prognóstico e tratamento são definidos pela localização, idade, estadiamento e fatores de risco, considerando critérios histopatológicos, biológicos, moleculares e genéticos (CONITEC, 2018).

As pacientes submetidas ao tratamento, que poderá cursar com cirurgia, radioterapia, imunoterapia e/ou quimioterapia, requerem esforços médicos para manterem adequada qualidade de vida, durante e após toda a terapia, tendo em vista o potencial cardiotoxico de alguns tratamentos. Dentro desse contexto, torna-se relevante entender as suas principais consequências tardiamente.

Diante das repercussões cardiotoxicas ocasionadas pelo uso dos principais quimioterápicos no tratamento do câncer de mama, como as antraciclina, e também o anticorpo monoclonal trastuzumabe, busca-se compreender maneiras preventivas e prognósticas do acometimento cardíaco.

Sendo assim, a questão norteadora do estudo será: Quais medidas para prevenção de cardiotoxicidade podem ser utilizadas no tratamento com antraciclina e trastuzumabe de pacientes femininas com câncer de mama?

Já em 2009, foi criada a Sociedade Internacional de Cardio-Oncologia com o objetivo de melhor atender o paciente oncológico. Em 2011, foi lançada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, a primeira diretriz de Cardio-Oncologia, pois os eventos cardiovasculares se tornaram cada vez mais frequentes nos pacientes com câncer. Assim sendo, devido ao aumento da sobrevida com o uso de novas terapias, estamos diante de uma população com doença crônica que pode cursar com múltiplas manifestações cardíacas (KALIL, FR et al, 2011).

Portanto, a medicina, ao se empenhar para oferecer um melhor cuidado a essas pacientes, que passarão por profundas transformações físicas, psicológicas e emocionais, deve empreender esforços na prevenção da cardiotoxicidade. É nesse viés que se torna necessário analisar a prevenção da cardiotoxicidade, seja pela precocidade dos diagnósticos através de ferramentas avançadas como o eco *strain*, seja pelo tratamento e orientações direcionadas à área cardiovascular.

As alterações cardíacas podem envolver desde arritmias até a insuficiência cardíaca, no entanto, com o adequado manejo terapêutico, esses possíveis efeitos colaterais não podem ser considerados impedimento para o tratamento do câncer. A Cardiologia junto com a Oncologia deve traçar condutas considerando os riscos e os benefícios para as pacientes (KALIL, FR et al, 2011).

A terapia combinada com antraciclinas e trastuzumabe pode causar insuficiência cardíaca (IC) em até 27% dos pacientes. Entre os sobreviventes de câncer, um terço morrerá de doença cardiovascular, ratificando a necessidade de cuidados cardíacos na população com câncer. A detecção precoce da disfunção cardíaca pode permitir a implementação de estratégias cardioprotetoras antes que o dano miocárdico, potencialmente irreversível, tenha ocorrido (BARROS, MVL et al, 2019).

Sabe-se que o Brasil passou por uma transição epidemiológica entre as principais causas de mortalidade, atualmente observamos que as doenças do aparelho circulatório são as maiores causadoras de desfecho sombrio, vencendo as causas neoplásicas e até mesmo as causas externas (ARAUJO, 2012).

Os prejuízos para a sociedade são tantos que as doenças cardiovasculares se tornaram um problema de saúde pública, ainda mais quando passaram a ocupar o primeiro lugar entre as causas de mortalidade (MARINHO, 2016).

No meio intra-hospitalar, a realidade não é diferente. De acordo com o estudo BREATHE, a IC é uma das principais causas de hospitalização do adulto no Brasil, e alcança alta mortalidade entre os pacientes admitidos com insuficiência cardíaca aguda (BREATHE, 2013).

A I Diretriz de Cardiotoxicidade visa protocolar e unificar medidas para prevenção da cardiotoxicidade. Nesse estudo, foram avaliados os principais tratamentos e métodos

diagnósticos preconizados na literatura, dentre eles a ecocardiografia, com ou sem avaliação do *strain* através do *speckle tracking* e demais exames complementares, a fim de evitar repercussões negativas a partir do uso das antraciclinas e trastuzumabe.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Prevalência e incidência de casos de CA de mama na população feminina brasileira.

O CA de mama possui alta incidência no Brasil, sendo estimados 59.700 novos casos em 2018 e também em 2019, com 56,33 casos a cada 100 mil mulheres. Excetuando-se os tumores de pele não melanoma, o CA de mama é o principal tipo a acometer o sexo feminino nas Regiões Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-Oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil). Na Região Norte, é o segundo tumor mais incidente (19,21/100 mil). Em 2015, no Brasil, ocorreram 15.403 óbitos por câncer de mama (INCA, 2017). Pode-se melhor observar a incidência do câncer de mama quando comparado com outras neoplasias na figura 1.

Globalmente, o CA de mama é o mais prevalente e potencialmente maligno nas mulheres, perdendo apenas para os tumores de pele não melanoma, o que correspondeu a 25,2% de todos os tumores malignos diagnosticado no sexo feminino em 2012. Além disso, essa foi a principal causa de óbito por câncer entre as mulheres, com estimativa de 522 mil mortes nesse mesmo ano, representando 14,7% do total de óbitos mundiais (INCA, 2017).

É importante ressaltar que a tendência é aumentar o número de casos diagnosticados com tal patologia na maioria das regiões mundiais, como na América do Sul, Ásia e África, porém, houve queda da incidência nos países da União Europeia e América do Norte (HARBECK. et al, 2017). Foram detectados declínios nas taxas de mortalidade já na década de 1990, refletindo as melhorias no diagnóstico precoce e intervenção terapêutica mais eficaz (INCA, 2017).

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma.

Fonte: Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. INCA, 2017.

2.2 Fatores de Risco e Proteção

O CA de mama é visto como uma neoplasia de bom prognóstico quando diagnosticado e tratado precocemente. Entretanto, se detectado tardiamente e já em estágios avançados, com metástases sistêmicas, o tratamento não é curativo. Em países desenvolvidos, a sobrevida média após cinco anos do diagnóstico tem aumentado, evoluindo para até 85% das pacientes. No Brasil, a sobrevida é de, aproximadamente, 80%. As taxas de sobrevida estão diretamente relacionadas ao diagnóstico precoce e políticas públicas de rastreamento, principalmente pela mamografia, um método eficaz para rastreamento populacional. (BRASIL, 2018, p.15-34).

É sabido que existem muitos fatores de risco envolvidos no câncer de mama. A idade é o principal fator de risco, tendo rápido aumento das taxas de incidência até 50 anos e lentificação após essa idade. (CONITEC, 2018) Outros fatores relacionam-se a vida reprodutiva da mulher como: menarca em idade inferior a 12 anos; menopausa após 55 anos; nuliparidade; primeira gravidez após 30 anos; uso de alguns anticoncepcionais; terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa por tempo prolongado. Além disso, exposição à radiação ionizante; etilismo; dieta hipercalórica; sedentarismo; doenças proliferativas na mama; história familiar de câncer de mama; e predisposição genética com mutações nos dois genes de alto risco, BRCA 1 e BRCA 2 também são importantes fatores de risco no desenvolvimento do CA de mama (INCA, 2017).

Quando há mutação no gene BRCA 1, a chance de desenvolver a doença varia de 55% a 65%, enquanto a mutação no gene BRCA 2 eleva para 45%. Existem outros genes considerados de alta penetrância assim como os BRCA, que são: Tp53, PTEN, CDH1 e

PALB2. Em adição, há também os genes de moderada e baixa penetrância, como ATM, CHEK2, STK-11, NF1, NBN, MSH6, RAD51D, entre outros (VIEIRA, 2017).

A incidência do CA de mama aumenta conforme a idade, principalmente acima dos 50 anos, sendo 100 vezes mais frequente em mulheres do que homens, e prevalente em mulheres brancas. No período de pós-menopausa, a obesidade, definida como $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, é associada a maior morbimortalidade nessas pacientes, uma vez que são aumentados os níveis de estrogênio pela conversão periférica do tecido adiposo (VIEIRA, 2017).

Quanto maior o tempo para diagnosticar a doença, maior o avanço e pior o prognóstico, aumentando a morbidade. Nos países de baixa e média renda, o CA de mama é diagnosticado tardiamente, o que compromete a qualidade de vida e reduz a sobrevivência das pacientes. A fim de transformar esse cenário, o Brasil em conjunto com o Ministério da Saúde tem investido na detecção precoce da doença, inclusive priorizando o seguimento da nova publicação “Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil”, objetivando a identificação da doença ainda em estágio inicial (INCA, 2017).

Para atingir tal objetivo, além do *screening* com mamografia a cada dois anos para as mulheres entre 50 a 69 anos, há também a precocidade do diagnóstico a partir do seguinte tripé: população alerta para os sinais e sintomas suspeitos; profissionais de saúde capacitados; serviços de saúde com estrutura para garantia da confirmação diagnóstica (INCA, 2017). O exame físico das mamas em consultas médicas não é uma estratégia de rastreamento recomendada por não ter comprovação de benefícios superiores aos riscos (CONITEC, 2018).

A prevenção do CA de mama baseia-se em modificar os fatores de risco ambientais e de estilo de vida interferindo na carcinogênese e no consequente aparecimento tumoral. O consumo de frutas e verduras (cinco ou mais porções diferentes por dia), alimentos ricos em ômega-3 (peixes e castanhas) e azeite de oliva, evitando os alimentos processados e com alto índice glicêmico, podem resultar em menores riscos de neoplasia maligna em geral. Já a prática regular de atividade física e a amamentação são fatores protetores no câncer de mama (VIEIRA, 2017).

2.3 Classificação do Carcinoma Mamário

Mais de 95% das malignidades mamárias são classificadas em adenocarcinomas, que se subdividem em carcinomas *in situ* e carcinomas invasivos. O carcinoma *in situ* é uma proliferação neoplásica limitada aos ductos e lóbulos pela membrana basal e representa 15 a 30% dos tipos histológicos do câncer de mama (VINAY, K. et al, 2010). As figuras 2,3,4,5 e 6 representam a anatomia da mama, carcinoma ductal e lobular *in situ* e carcinoma ductal e lobular infiltrantes.

Já o carcinoma invasivo ou infiltrante ultrapassa a membrana basal em direção ao estroma e está presente em 70 a 85% dos casos. Esse último tem capacidade de invadir a vasculatura e, conseqüentemente, linfonodos regionais e sítios à distância (VINAY, K. et al, 2010). O tipo histopatológico invasivo mais comum, incidência superior a 90% dos casos, é o carcinoma ductal infiltrante (CDI). O segundo mais comum é o carcinoma lobular infiltrante (CLI), prevalente em 5 a 10% dos casos. As diretrizes do Ministério da Saúde baseiam-se nesses dois tipos e utilizam o termo CA de mama como sinônimo de CDI e CLI (CONITEC, 2018).

Os carcinomas *in situ* são subdivididos em carcinoma ductal *in situ*/carcinoma intraductal (CDIS) e carcinoma lobular *in situ* (CLIS). O CDIS representa 80% dos carcinomas *in situ*, enquanto o CLIS é comum apenas em 20% dos pacientes (VINAY, K. et al, 2010).

Em contrapartida, os carcinomas invasivos são subdivididos em sete tipos diferentes, tendo maior representatividade pelo carcinoma de nenhum tipo específico (“ductal”), 79% dos casos, e também pelo carcinoma lobular, 10%. Os demais são pouco prevalentes: carcinoma tubular/cribiforme (6%); carcinoma mucinoso/coloide (2%); carcinoma medular (2%); carcinoma papilífero (1%); carcinoma metaplásico (<1%) (VINAY, K. et al, 2010).

A classificação molecular do CA de mama pode ser realizada por imuno-histoquímica (IHQ), uma análise genética a partir do material histopatológico. Existem cinco subtipos moleculares, que diferenciam a evolução clínica e o prognóstico de cada paciente. Entre esses são: luminal A, luminal B, luminal híbrido, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e basal-símile. No entanto, clinicamente e, a fim de definição de tratamento, utiliza-se, prioritariamente, o status dos receptores

hormonais de estrogênio (RE), progesterona (RP) e do HER-2. O HER-2, quando positivo, é classificado de acordo com a IHQ em: 0/3 cruces; 1/3 cruces; 2/3 cruces ou 3/3 cruces, sendo definido como superexpressão do HER-2 a partir de 2/3 cruces (CONITEC, 2018).

2.3.1 Carcinoma In Situ

O carcinoma *in situ* de mama é uma doença com potencial heterogêneo de malignidade e tem sido amplamente diagnosticado, levando ao aumento de sua incidência, a partir do rastreamento por mamografia, já que são lesões não palpáveis. Considera-se que 25 a 30% dos novos diagnósticos de CA de mama mundialmente sejam lesões *in situ* (HOFF, PMG. et al, 2013).

2.3.1.1 Carcinoma Ductal In Situ

O CDIS consiste em uma população clonal maligna de células epiteliais limitadas aos ductos e lóbulos pela membrana basal, podendo se expandir pelos ductos e lóbulos, produzindo lesões extensas e acometimento de um setor inteiro da mama. As células mioepiteliais são preservadas (VINAY, K. et al, 2010). É um diagnóstico de exclusão, pois se não for encontrada invasão estromal pela neoplasia, o tumor é chamado de não invasivo ou intraductal (HOFF, PMG. et al, 2013).

O diagnóstico de CDIS aumentou de menos de 5% para 15-30% diante de todos os carcinomas a partir do screening mamográfico nas populações investigadas adequadamente. Dentre os cânceres detectados por mamografia, aproximadamente 50% são CDIS, como resultado das calcificações presentes. Em 80% das vezes, o tumor se manifesta clinicamente por microcalcificações. É menos comum aparecer fibrose periductal circundante, a qual forma densidade mamográfica e massa palpável vaga; é raro detectar descarga papilar, já que o tipo mais frequente é o micropapilífero, e é difícil ser detectado como um achado incidental nas biópsias para outras lesões (HOFF, PMG. et al, 2013); (VINAY, K. et al, 2010).

2.3.1.2 Carcinoma Lobular in Situ

A incidência do CLIS, 1 a 6% dentre os carcinomas, não foi afetada a partir do *screening* mamográfico, já que não está associado a calcificações ou reações estromais que produzem densidade demográfica. Sendo assim, o CLIS é um achado incidental de biópsia e é comum em mulheres jovens, sendo 80 a 90% dos casos antes da menopausa. Quando se realiza a biópsia nas duas mamas, esse tipo histológico está presente bilateralmente em 20 a 40% das mulheres, enquanto só 10 a 20% em casos de CDIS (VINAY, K. et al, 2010).

Sabe-se que as pacientes com CLIS desenvolvem carcinoma invasivo na mesma proporção que mulheres com CDIS não tratado. Isso pode ser justificado pelo fato das células do CLIS e do carcinoma lobular invasivo serem idênticas no aspecto e dividirem anormalidades genéticas, como a perda da expressão da E-caderina, uma proteína de adesão celular transmembrana que contribui para a adesão das células epiteliais mamárias (VINAY, K. et al, 2010).

Dessa forma, o CLIS é considerado um marcador biológico, tendo uma minoria das mulheres com esse diagnóstico desenvolvendo doenças invasoras, o que ocorre, normalmente, após 12 anos de seguimento. O risco para CA de mama ductal ou lobular invasor é de 1 a 1,5% ao ano (HOFF, PMG. et al, 2013).

2.3.2 Carcinoma Invasivo/Infiltrante

O carcinoma invasivo tende a se apresentar na forma de massa palpável na ausência do adequado *screening* mamográfico. Quando um tumor é palpável está associado a metástases linfonodais axilares em mais de 50% das pacientes e quando de grande tamanho, pode estar fixo na parede torácica ou gerar reentrâncias na pele. Se houver retração mamilar, a lesão está envolvendo a porção central da mama. Já ao notar linfedema e espessamento cutâneo, os vasos linfáticos podem estar comprometidos e bloquearem a drenagem da pele. Além disso, as aderências entre a pele e o ligamento de Cooper assemelham-se ao aspecto de casca de laranja, também conhecido como característica em *peau d'orange* (VINAY, K. et al, 2010).

Já quando há o adequado *screening* mamográfico, os carcinomas invasivos se apresentam como massas radiodensas e ao serem diagnosticados por tal exame de imagem

têm metade do tamanho, em média, ao comparar com o tamanho dos cânceres diagnósticos pela palpação das mamas. Sendo assim, aqueles vistos inicialmente pela mamografia terão metástase linfonodal em menos de 20% por ainda estarem com tamanhos reduzidos (VINAY, K. et al, 2010).

A denominação “carcinoma inflamatório” é dedicada a tumores com apresentação clínica de eritema e edema (tipo peau d’orange) da mama, devido à invasão extensa com obstrução dos vasos linfáticos dérmicos pelas células tumorais. Normalmente, é infiltrativo, agressivo, rápido crescimento tumoral, não formando massa palpável e discreta. Logo, tal aspecto pode confundir com uma reação inflamatória benigna da mama e atrasar o diagnóstico de carcinoma invasivo, o que leva a metástases ao diagnóstico tardio com rápida evolução e péssimo prognóstico. O achado anatomopatológico desse tumor o classifica como carcinoma do tipo ductal (HOFF, PMG. et al, 2013); (VINAY, K. et al, 2010).

Sabe-se que existem algumas diferenças clínicas entre o CDI e o CLI em relação ao prognóstico e evolução da doença. Os CLI são os mais comuns, acometem, principalmente, mulheres idosas, e cursam com lesão bilateral em mamas ao diagnóstico. É clássico apresentar positividade aos Receptores Hormonais (RH) e podem desenvolver metástases tardias para meninge, peritônio e trato gastrointestinal. Esse tipo possui prognóstico mais favorável do que o CDI (CONITEC, 2018).

2.3.2.1 Carcinoma Ductal Infiltrante (Carcinoma Invasivo, Nenhum Tipo Específico-NTE)

Esse tipo histológico está presente em 70 a 80% dos tipos de carcinoma e a expansão de técnicas laboratoriais de análise do DNA, RNA e proteínas permitiu uma classificação molecular deste grupo. A partir da quantificação relativa de RNAm foi possível identificar os cinco maiores padrões de expressão genética no grupo NTE, as quais se correlacionam com o prognóstico e tratamento, sendo eles: luminal A; luminal B; normal; basal-símile; e HER-2 positivo (VINAY, K. et al, 2010).

O “luminal A” representa 40-55% dos NTE e consiste em RE positivo e HER-2 negativo. Esse responde bem aos tratamentos hormonais e pouco à quimioterapia convencional, apresentando crescimento lento (VINAY, K. et al, 2010).

O “luminal B” está presente em 15 a 20% dos NTE e possui o RE positivo, superexpressão HER-2, manifestando maior taxa proliferativa e com alta probabilidade de metástase linfonodal, responsivo à quimioterapia (VINAY, K. et al, 2010).

O subtipo “mama normal-símile” representa 6 a 10% dos NTE, sendo bem diferenciado, RE positivo, HER-2 negativo com grande similaridade ao tecido mamário normal, deixando questionamento sobre um possível padrão específico tumoral (VINAY, K. et al, 2010).

Já o “basal-símile” com prevalência de 13 a 25% dos NTE, é notável pela ausência de RE, RP, HER-2 e expressão de marcadores típicos de células mioepiteliais, como queratinas basais, P-cadeirina, p63 ou laminina. Sendo assim, é conhecido como um subgrupo de carcinomas “triplo-negativos”, com alta taxa proliferativa, de curso agressivo e metástases para vísceras e cérebro, comumente em mulheres com mutação BRCA 1. Apenas 15 a 20% das pacientes terão uma resposta completa à quimioterapia (VINAY, K. et al, 2010).

O subtipo HER-2 positivo compreende 7 a 12% dos casos, sendo RE negativo com superexpressão da proteína HER-2. Essa expressão proteica ocorre pela amplificação do segmento 17q21 do DNA e o HER-2 é conhecido como um proto-oncogene e seu produto proteico é reconhecido como um antígeno associado ao tumor. Assim, o oncogene HER-2 é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosinoquinase intracelular e o receptor HER-2 atua na ativação da via de sinalização para proliferação e diferenciação celular, junto à angiogênese. Esses cânceres são pouco diferenciados, com alta taxa proliferativa, associando-se a metástases cerebrais (HOFF, PMG. et al, 2013); (VINAY, K. et al, 2010); (BRASIL, 2018, p. 15-34).

2.3.2.2 Carcinoma Lobular Infiltrante

Os CLI se apresentam com densidade mamográfica de contornos irregulares e são massas palpáveis ao exame físico, mas de difícil detecção sem a mamografia. Em 25% dos casos, há infiltração difusa tecidual e 5-10% das pacientes apresentam a doença bilateralmente (VINAY, K. et al, 2010).

Os CLI, quando bem diferenciados ou moderadamente diferenciados, apresentam RE positivo, raramente superexpressam HER-2 e são associados ao CLIS. No entanto, os carcinomas lobulares invasivos pouco diferenciados não tendem a expressar receptores hormonais e superexpressam HER-2 (VINAY, K. et al, 2010).

As metástases acarretadas por esse tipo histológico são diferentes das demais por acometerem peritônio, retroperitônio, leptomeninges, trato gastrointestinal, útero e ovários (VINAY, K. et al, 2010).



Figura 2. Anatomia da Mama.

Fonte: <https://eigierdiagnosticos.com.br/blog/doencas/tipos-cancer-de-mama/>

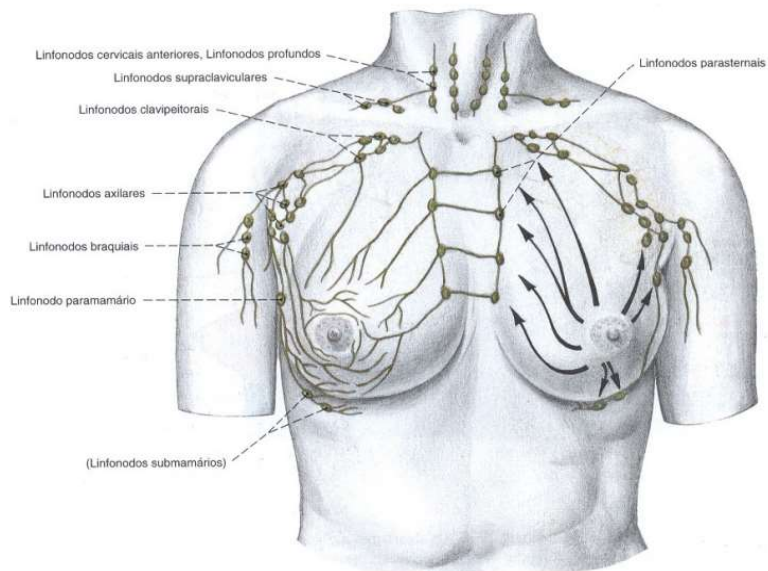


Figura 3. Drenagem linfática da mama feminina e posição dos linfonodos regionais.
Fonte: Sobotta-Atlas de Anatomia Humana-volume 2, p.55.

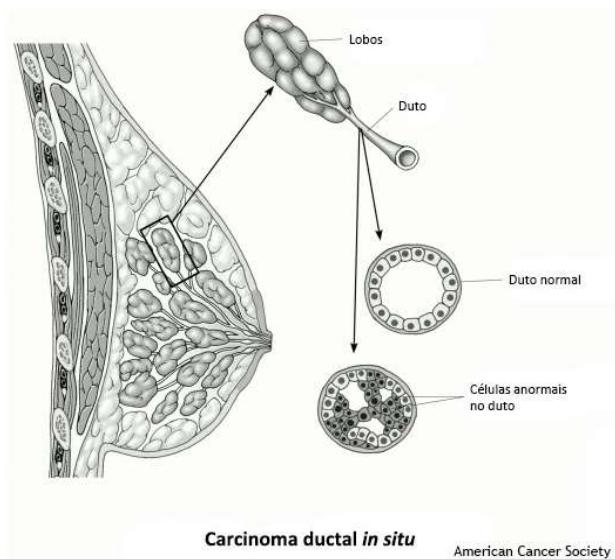


Figura 4. Carcinoma ductal *in situ*.
Fonte: <https://eigierdiagnosticos.com.br/blog/doencas/tipos-cancer-de-mama/>

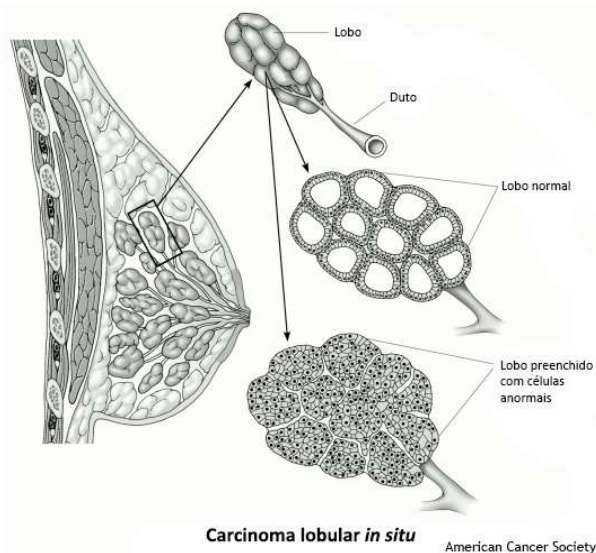


Figura 5. Carcinoma lobular *in situ*.

Fonte: <https://eigierdiagnosticos.com.br/blog/doencas/tipos-cancer-de-mama/>

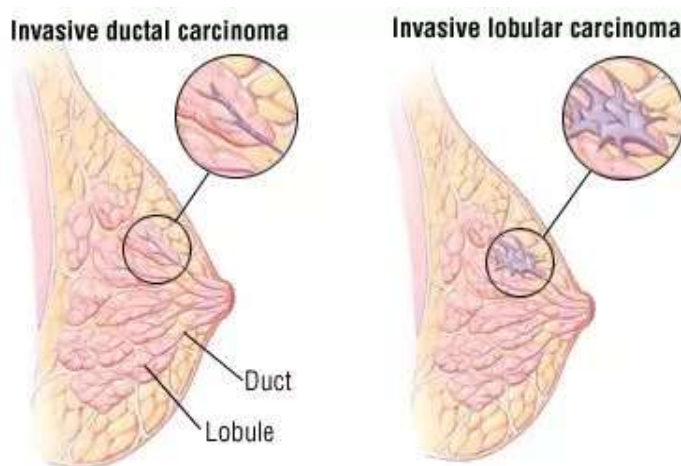


Figura 6. Carcinoma invasivo ductal e lobular.

Fonte: <http://drfelipeades.com/2016/09/19/carcinoma-ductal-e-carcinoma-lobular-entenda-as-diferencas-entre-esses-dois-tipos-de-cancer-de-mama/>

2.4 Estadiamento

O estadiamento tumoral objetiva classificar a doença de acordo com a extensão locorregional e à distância e, assim, orientar o tratamento e o prognóstico de cada caso. O sistema de estadiamento mais utilizado e melhor aceito é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC) de 2010 com a Classificação de Tumores Malignos e também do manual da American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010, 7ª edição. São usadas as seguintes categorias: T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase à

distância), sendo conhecido como Sistema TNM, estando representados nas tabelas 1, 2, 3 e 4 (INCA, 2017); (VIEIRA, 2017).

No entanto, em 2017, foi publicada a 8ª edição do AJCC, atualizando o estadiamento do CA de mama e os fatores prognósticos, não sendo ainda amplamente utilizado (CONITEC, 2018).

Os linfonodos regionais mamários avaliados no estadiamento são: axilares homolaterais, ou seja, linfonodos interpeitorais e ao longo da veia axilar e suas tributárias. Esses são subdivididos em nível I (axilar inferior); nível II (axilar médio); nível III (axilar apical). Além desses, existem também os linfonodos infraclaviculares homolaterais; mamários internos homolaterais; e supraclaviculares homolaterais (BRASIL, 2018, p. 15-34).

A abordagem do paciente com CA de mama inicial deve ter, além da anamnese e exame físico, hemograma completo, ureia, creatinina, glicemia, prova de função hepática, fosfatase alcalina (FAL), eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax, mamografia bilateral, ultrassonografia mamária quando necessário, e determinação do status RH, HER-2. Em casos de estágio I ou II e FA normal, não precisa realizar outros exames. Se FA elevada, dores ósseas, dores abdominais, aumento de transaminases hepáticas ou estágio III; IIIb ou IV, solicitar cintilografia óssea e ultrassonografia abdominal. Se paciente já em estágio III, doença avançada locorregional tomografia de tórax e abdome é importante (BRASIL, 2018, p. 15-34); (VIEIRA, SC, 2017).

A ressonância magnética não faz parte do *screening* inicial, solicitada apenas para avaliação complementar de diagnósticos metastáticos, como na síndrome de compressão medular, por exemplo. O uso da PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons) não é preconizado na avaliação do câncer de mama (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Os marcadores tumorais CA15-3, CA 72.4, CEA e outros não são importantes no diagnóstico, prognóstico, seguimento ou acompanhamento após tratamento de pacientes com câncer de mama (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Sabe-se que o índice de doença metastática varia conforme o subtipo molecular e o estadiamento do câncer de mama, representado nas tabelas 5 e 6. Em pacientes com Estádio III, possuem maior prevalência de metástase óssea (2,7%), seguida de metástase

hepática (1,1%) e metástase pulmonar (0,7%). Já quando é diagnosticado o subtipo HER-2 superexpresso, a chance de ter metástase óssea é de 2,7%, enquanto o Luminal B tem 0,7% de probabilidade. Ressalta-se que mulheres com câncer de mama HER-2 positivo tem maior risco de desenvolver metástases no sistema nervoso central (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Tabela 1. Estadiamento do câncer de Mama: T- Tamanho do tumor.

T- Tamanho do tumor			
Tx	Tumor não pode ser avaliado		
T0	Sem evidência de tumor primário		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão	T1 mic	carcinoma microinvasor (até 0,1 cm) em sua maior dimensão
		T1a	tumor com mais de 0,1 cm até 0,5 cm em sua maior dimensão
		T1b	tumor com mais de 0,5 cm até 1 cm em sua maior dimensão
		T1c	tumor com mais de 1 cm e até 2 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 2 cm e com até 5 cm em sua maior dimensão		
T3	Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão		
T4	Tumor de qualquer T com extensão direta para pele, parede torácica ou ambos e câncer inflamatório	T4a	Extensão direta para parede torácica
		T4b	Extensão para pele (ulceração; nódulos cutâneos satélites na mesma mama; <i>peau d'orange</i>)
		T4c	Associa T4a e T4b
		T4d	Carcinoma Inflamatório

Fonte: CONITEC, 2018.

Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama: N- Linfonodos.

N- Linfonodos	
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), nível (is) I, II móvel(eis)
N2	Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais), nível(eis) I, II, móvel(eis), clinicamente fixos ou confluentes; ou metástase detectada clinicamente(*) em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo axilar
N2a	Metástase em linfonodos axilares homolaterais, nível(eis) I, II, fixos uns aos outros ou a outras estruturas
N2b	Metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo axilar
N3	Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) (nível III) com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) axilar(es) nível(eis) I, II; ou metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es), nível(eis) I, II; ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) axilar(es) ou mamário(s) interno(s);
N3a	Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem acometimento da cadeia axilar
N3b	Metástase para linfonodo(s) da mama interna homolateral e para linfonodo(s) axilar(es)
N3c	Metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is)

Fonte: CONITEC, 2018.

Tabela 3. Estadiamento do câncer de mama: M- Metástases.

M- Metástase	
Mx	Metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

Fonte: CONITEC, 2018.

Tabela 4. Estadiamento câncer de mama- Estágios.

Estadiamento
- Estágio 0 (TisN0M0);
- Estágio IA (T1*N0M0);
- Estágio IB (T0N1miM0, T1*N1mi M0);
- Estágio IIA (T0N1M0, T1*N1M0, T2N0M0);
- Estágio IIB (T2N1M0, T3N0M0);
- Estágio IIIA (T0N2M0, T1*N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0);
- Estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0);
- Estágio IIIC (Qualquer T N3M0);
- Estágio IV (Qualquer T Qualquer N M1).
(*) T1 inclui T1mic.

Fonte: CONITEC, 2018.

Tabela 5. Incidência de metástase de acordo com o estadiamento.

Estadiamento	Metástase óssea%	Metástase hepática %	Metástase pulmonar %
I	0.0	0	0.1
II	0.6	0.1	0.1
III	2.7	1.1	0.7
	p<0.01	p<0.01	P<0.01

Fonte: VIEIRA, S. C., 2017.

Tabela 6. Incidência de metástase de acordo com o subtipo molecular.

Subtipo molecular	Metástase óssea%	Metástase hepática %	Metástase pulmonar %
Luminal A	1.4	0.1	0.2
Luminal B	0.7	0.1	0
Luminal B Her2+	2.5	1	0
Her2+ super-expresso	2.7	1.1	0.3
Triplo negativo(basal like)	0.9	0.9	0.9
	p<0.05	p<0.01	p<0.05

Fonte: VIEIRA, S. C., 2017.

2.5 Classificação de Risco

A fim de determinar a terapêutica individual, é imprescindível considerar o estadiamento tumoral pela classificação TNM, laudo histopatológico, resultado do exame de imuno-histoquímica (IHQ), quadro clínico e tratamento local se já realizado. Os critérios de risco de recorrência são determinantes na classificação de baixo, intermediário e alto risco, possibilitando a orientação da terapia adjuvante. Assim sendo, quanto maior o risco, melhores são os benefícios do tratamento. Na tabela 7, há a representação dos critérios utilizados para classificação.

Tabela 7. Classificação de Risco.

Baixo Risco	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios: - pT até 2 cm, - Grau 1, - RE ou RP positivo, - HER-2 negativo, - Subtipo molecular Luminal A e - Idade igual ou acima de 35 anos.
Risco Intermediário	Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios - pT maior que 2 cm, - Grau 2 - 3, - RE ou RP negativos, - Subtipo Molecular Luminal B (HER-2 negativo), - Idade abaixo de 35 anos ou - 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.
Alto Risco	- 4 ou mais linfonodos positivos ou - Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T maior que 2 cm e HER-2 negativo ou - Linfonodo negativo, T maior que 1cm e HER-2 positivo.

Fonte: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria conjunta nº 04, de 23 de janeiro de 2018.

2.6 Tratamentos

2.6.1 Carcinoma Ductal in Situ

Na abordagem terapêutica do CDIS é preciso planejar o tratamento cirúrgico mamário e axilar; radioterápico; medicamentoso e seguimento.

O tratamento cirúrgico possui várias opções, desde ressecção segmentar do tumor até mastectomia com ou sem reconstrução. No entanto, não há indícios de melhorar a sobrevida com qualquer uma dessas intervenções, embora no tratamento conservador o risco de recidiva local seja maior (HOFF, PMG. et al, 2013).

A cirurgia conservadora tende a ser aplicada em tumores bem delimitados radiologicamente; volume mamário permissor da ressecção da lesão com margens livres e resultado estético adequado; possibilidade de radioterapia adjuvante; e seguimento rigoroso. A presença das seguintes características são fatores preditivos para recidiva local após tratamento cirúrgico conservador: grau nuclear; presença de comedonecrose; tamanho do tumor e margens de ressecção adequadas (> 2 mm) (HOFF, PMG. et al, 2013).

A mastectomia é indicada quando as lesões são radiologicamente extensas com microcalcificações difusas; padrão multicêntrico; volume mamário reduzido dificultando resultados estéticos após ressecção segmentar; contraindicação a radioterapia por já ter tido radioterapia torácica prévia ou doença do colágeno ativa; opção da paciente (HOFF, PMG. et al, 2013).

É importante realizar a biópsia do linfonodo sentinela (BLS), embora histologicamente o carcinoma *in situ* não invada a membrana basal, na prática, 10 a 20% dos CDIS pré-operatório apresentam o diagnóstico anatomopatológico de carcinoma invasor. Assim, a BLS deve ser priorizada quando realizar mastectomia, bem como em lesões de alto grau com comedonecrose e extensas. Caso dê positivo para metástase no linfonodo sentinela, é aconselhada a dissecação axilar radical (HOFF, PMG. et al, 2013).

Com relação à radioterapia, todo tratamento conservador de CDIS deve ser acompanhado de radioterapia adjuvante, havendo redução de 50% na recidiva local. Se for realizada a mastectomia nos CDIS, não é necessário fazer radioterapia após a cirurgia. Contudo, se for identificada lesão invasora no anatomopatológico, deve realizar radioterapia de acordo com os protocolos de carcinoma invasor (HOFF, PMG. et al, 2013).

O tratamento quimioterápico não é indicado em neoplasias *in situ*, podendo usar a hormonioterapia com Tamoxifeno em casos de tumores com receptores hormonais positivos. Todavia, é preciso considerar os efeitos colaterais dessa droga como

tromboembolismo, carcinoma de endométrio, catarata e fogachos, e avaliar o risco local de recidiva. Caso o risco de recidiva seja baixo, a terapia deve ser evitada (HOFF, PMG. et al, 2013).

O seguimento após o tratamento do CDIS deve ser clínico e mamográfico periodicamente, uma vez que o risco de recidiva local por carcinoma invasor é de 30 a 50%. Os principais fatores de risco para a recorrência local são idade jovem, margens positivas, alto grau nuclear e presença de comedonecrose. Mesmo que o tratamento dessa patologia ainda seja controverso, os índices de cura atingem 95% em 10 anos de seguimento (HOFF, PMG. et al, 2013).

2.6.2 Carcinoma Lobular in Situ

O tratamento do CLIS é controverso e há duas alternativas atualmente: mastectomia ou seguimento rigoroso utilizando ou não medicamento.

A mastectomia bilateral é o tratamento definitivo por reduzir os riscos de doença invasora, sendo classificada como mastectomia redutora de risco. A BLS é indicada se houver suspeita clínica ou radiológica de lesão invasiva. É importante considerar a reconstrução mamária, pois tal patologia acomete mulheres na pré-menopausa (HOFF, PMG. et al, 2013).

O seguimento deve ser rigoroso a fim de diagnosticar precocemente uma possível lesão invasora. É recomendado atendimento com profissional qualificado de 6 em 6 meses para a realização do exame físico das mamas e a mamografia deve ser feita anualmente. Se resultado duvidoso, é preciso fazer ultrassonografia e ressonância magnética mamária (HOFF, PMG. et al, 2013).

A quimioprevenção deve ser considerada nas pacientes com diagnóstico de CLIS, mas que não fizeram a mastectomia, podendo utilizar Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos ou Raloxifeno 60 mg/dia, esse último é indicado em mulheres na pós-menopausa por ter menos efeitos adversos tromboembólicos e endometriais ao comparar com o Tamoxifeno. Sabe-se que o Tamoxifeno utilizado em mulheres na pré-menopausa leva a perda óssea, enquanto na pós-menopausa preserva a massa óssea e reduz a incidência de fraturas (HOFF, PMG. et al, 2013).

2.6.3 Tratamento Sistêmico Adjuvante

Como terapia adjuvante precoce no tratamento sistêmico do CA de mama, existem 3 modalidades distintas: tratamento endócrino com tamoxifeno, inibidores da aromatase (IAs) ou supressão ovariana; terapia anti-HER-2, como por exemplo, o trastuzumabe; e quimioterapia (Qt) (HOFF, PMG. et al, 2013).

2.6.3.1 Tratamento Endócrino Adjuvante

Sabe-se que pacientes com CA de mama RH positivo são candidatas a terapia hormonal adjuvante, independentemente da idade, do acometimento linfonodal e da administração da quimioterapia. Tendo em vista a importância do estrogênio na manutenção do câncer de mama, o tratamento hormonal objetiva prevenir que as células tumorais RH positivas recebam estímulo dos estrogênios endógenos. As células com amplificação do HER-2 indicam um marcador de resistência à terapia endócrina (HOFF, PMG. et al, 2013).

Dentre os tratamentos hormonais, o tamoxifeno é o principal a ser prescrito, por reduzir a taxa de recorrência anual em 41% e também a de mortalidade em 34% das mulheres com RH positivos. É administrado na dose de 20 mg/dia por 5 anos, iniciando após a Qt e/ou RT (HOFF, PMG. et al, 2013).

Nas mulheres que se encontram na fase pré-menopausa, o tamoxifeno é o mais indicado, havendo como possibilidade alternativa e/ou complementar a supressão ovariana ou ablação ovariana quando o RH positivo (HOFF, PMG. et al, 2013).

Os IAs, responsáveis pela inibição da enzima aromatase, a qual converte andrógenos em estrógenos, são evitados na pré-menopausa por aumentar a secreção de gonadotrofinas e estímulo ovariano, acarretando em aumento do substrato androgênico e na aromatase. Isso porque é reduzido o feedback de estrógeno ao hipotálamo e a hipófise. Nas mulheres pós-menopausa, os IAs geram importante depleção de estrogênio, mas devem ser considerados nos primeiros 5 anos de tratamento adjuvante, sendo representados pelo anastrozol, letrozol ou exemestano (HOFF, PMG. et al, 2013).

Em contrapartida, mesmo com o uso crescente de IA, o tamoxifeno continua sendo a principal referência no tratamento do CA de mama, sendo uma medicação barata, difundida mundialmente e disponível no sistema único de saúde (SUS). Mesmo não sendo preferencial como terapia hormonal em pacientes na pós-menopausa, é uma alternativa validada (HOFF, PMG. et al, 2013).

2.6.3.2 Quimioterapia Adjuvante

A Qt adjuvante é recomendada nas pacientes sem evidência de doença metastática com carcinoma ductal ou lobular invasivo, com linfonodos positivos ou T> 1cm, não incluindo T entre 1 e 2 cm, grau 1. Considera-se as pacientes jovens com idade menor a 40 anos com T de 0,6 a 1 cm e invasão angiolinfática ou grau 3 (nuclear ou histológico) ou HER-2 positivo. Sendo assim, pode-se indicar a Qt adjuvante em pacientes com risco intermediário ou alto, desde que não haja contraindicação clínica (BRASIL, 2018, p. 15-34).

O momento mais indicado para iniciar a Qt adjuvante é de até 12 semanas após a realização da cirurgia. É importante ressaltar que realizar a RT antes da Qt leva a maiores índices de sepse e neutropenia. Idealmente, o intervalo entre a RT e a cirurgia não deve ultrapassar sete meses. Além disso, não se preconiza usar hormonioterapia e quimioterapia ao mesmo tempo, tendo em vista os efeitos deletérios (HOFF, PMG. et al, 2013).

Ao escolher o esquema quimioterápico, precisa considerar o ganho absoluto após o tratamento contra as toxicidades inerentes. Muitos são capazes de aumentar a sobrevida global e reduzir o risco de recorrência do câncer de mama. Atualmente, é indicado fazer 6 ciclos de ciclofosfamida com metotrexato e 5-fluorouracila (esquema CMF clássico) ou 4 ciclos de doxorrubicina mais ciclofosfamida (esquema AC), pois há equivalência na redução de recorrência em 8 anos em um terço dos pacientes e diminuição da mortalidade em 20-25%. Ressalta-se também que esquemas terapêuticos com menores doses de antraciclina são menos efetivos (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Juntamente a isso, é possível associar os 4 ciclos de AC com um dos seguintes esquemas: 6 ciclos de ciclofosfamida mais doxorrubicina mais 5-fluorouracila (FAC) ou 6 ciclos de ciclofosfamida mais epirrubina mais 5-fluorouracila (FEC) ou 4 ciclos de

AC mais taxano. Com isso, há uma vantagem de redução adicional de 15-20% na mortalidade (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Associar o taxano, como o paclitaxel ou docetaxel, sequencialmente a antraciclina não aumenta o risco de mortalidade com insuficiência cardíaca congestiva ou leucemia, diferentemente de maiores doses de antracíclicos. Dessa forma, pode-se fazer paclitaxel semanal por 12 semanas ou docetaxel a cada 3 semanas por 4 ciclos. O uso do paclitaxel semanal apresenta melhor tolerância com menor incidência de neutropenia febril, mialgia, astenia, intolerância digestiva, apenas tendo a neuropatia periférica mais incidente (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Se houver alguma contraindicação às antraciclinas, essa pode ser substituída pelo docetaxel no esquema junto a ciclofosfamida (TC) por 4 ciclos ou então, realizar a Qt com 6 ciclos de CMF (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Não existe um esquema de Qt considerado como padrão, mas sim diversas possibilidades para serem adequadas a condição clínica e patológica da paciente. Há também a descrição de Qt de terceira geração, como 3 ciclos de FEC seguidos de 3 ciclos de docetaxel 100 mg/m² ou paclitaxel 80 mg/m² semanal por 8 ciclos. Em paralelo, AC mais taxano e TAC por 6 ciclos. Esses esquemas da terceira geração são mais complexos e requerem tratamento profilático com antibioticoterapia e fatores estimuladores de colônia de macrófagos/granulócitos (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Com relação ao carcinoma de mama invasivo, cerca de 20% apresentam superexpressão do HER-2 e metade desses são RH negativos, gerando um caráter mais agressivo. Para esse tipo tumoral, é indicado o uso do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado específico para o domínio extracelular do receptor transmembrana HER-2, impedindo a dimerização (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Os esquemas de quimioterapia adjuvante associados ao trastuzumabe baseiam-se nas antraciclinas com ou sem uso dos taxanos. Está indicado o uso do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo, confirmado por exame molecular, com alto risco de recidivar e já realizando o tratamento adjuvante (tumor inicial ou avançado) ou prévio (tumor avançado), sendo imprescindível seguir três critérios: ausência de doença cardíaca sintomática; fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da Qt com trastuzumabe; comorbidades

compatíveis com expectativa de vida maior que 5 anos. Essa terapia é contraindicada em gestantes por poder provocar oligodrâmnio, hipoplasia pulmonar, anormalidades ósseas e morte neonatal (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Dessa maneira, tumores pequenos (até 0,5 cm) sem acometimento linfonodal possuem prognóstico muito bom não havendo indicação de tratamento adjuvante pelo baixo benefício. Considera-se somente o uso de Tamoxifeno objetivando a prevenção de outra neoplasia RE positivo na mama contralateral. Já os tumores lobulares ou ductais invasivos de tamanho entre 0,6 a 1 cm sem acometimento linfonodal possuem baixo risco de mortalidade caso não tenham características desfavoráveis como invasão angiolinfática, alto grau nuclear ou histológico, HER-2 positivo ou idade menor que 35 anos. Os tumores entre 1 a 2 cm com grau histológico e nuclear 1, ausência de características desfavoráveis, são também de baixo risco. Nessas situações, só está indicada a terapia hormonal adjuvante em tumores RH positivo, não precisando utilizar Qt adjuvante pelo pequeno benefício. As mulheres com envolvimento linfonodal e/ou tumores maiores que 1 cm com presença de características desfavoráveis como invasão angiolinfática, alto grau nuclear ou histológico, HER-2 positivo ou idade menor que 35 anos possuem indicação para o tratamento com Qt adjuvante. Se for RH positivo, deve ser feito a hormonioterapia após o término da Qt. Quando há paciente com linfonodo acometido ou tumores maiores que 2 cm ou maior que 1 cm se HER-2 positivo, são consideradas de alto risco e necessitam de Qt com antraciclinas e taxanos (HOFF, PMG. et al, 2013).

2.6.3.3 Quimioterapia Neoadjuvante

Deve-se ressaltar que não há diferença em relação a ordem de indicar a Qt em relação ao tratamento cirúrgico, ou seja, pode ser antes ou depois da cirurgia caso a doença esteja no início e tenha possibilidade de ser removida cirurgicamente. A Qt neoadjuvante é indicada, principalmente, quando a intervenção cirúrgica não é possível, nos estágios avançados (IIIA, IIIB, IIIC), ou quando não está indicado cirurgia, como nos carcinomas inflamatórios. E também quando se deseja realizar a cirurgia conservadora da mama. A maioria dos estudos indicam maior benefício da Qt neoadjuvante em pacientes operáveis e com estágio I a II (CONITEC, 2018).

O câncer de mama localmente avançado (CMLA) representam um grupo amplo em que inexistente doença metastática à distância, incluindo portadoras de tumores com RH positivo e de baixo grau até tumores RH negativo, superexpressão de HER-2 e câncer de mama inflamatório, incluindo estádios IIIA, IIIB, IIIC. Esses três últimos estágios apresentam, clinicamente, com tumores acima de 5 cm, linfonodos axilares numerosos ou aderidos, infiltração de pele ou parede torácica ou acometimento de linfonodo supraclavicular. Sendo assim, o CMLA subdivide-se em: doença ressecável ao diagnóstico (IIIA); doença irressecável (T4 e/ou N2-3); e carcinoma de mama inflamatório (HOFF, PMG. et al, 2013); (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Como vantagens da terapia neoadjuvante, o tamanho do tumor pode reduzir, permitindo cirurgia conservadora. Demonstra também a sensibilidade do tumor à Qt; fornece informação de prognóstico; e evita doença metastática em pacientes de alto risco. Como desvantagens, há risco de progressão e atraso no tratamento local definitivo e aumenta o risco de complicações cirúrgicas e radioterápicas (HOFF, PMG. et al, 2013).

Além disso, a decisão do tratamento neoadjuvante no câncer de mama varia conforme a classificação biológica e anatomopatológica do tumor, subdividindo-se em 3 grupos: tumores com RH positivo e ausência de superexpressão de HER-2; tumores com superexpressão de HER-2 com RH positivo ou negativo; tumores triplo-negativos (HOFF, PMG. et al, 2013).

Nos tumores com HER-2 negativo, as antraciclinas e os taxanos são amplamente utilizados, como na Qt adjuvante, podendo empregar doxorrubicina e ciclofosfamida por 4 ciclos ou realizar esse mesmo esquema, seguido do docetaxel por 4 ciclos também. Ou então, epirubicina, ciclofosfamida e docetaxel (HOFF, PMG. et al, 2013).

Já na Qt em tumores HER-2 positivo, o curso clínico da doença é pior, tendo um prognóstico mais reservado, com recidivas mais frequentes e precoces após o tratamento cirúrgico primário. Sendo assim, tem grandes indícios de melhores resultados no tratamento neoadjuvante. Dentre as terapias vigentes, o trastuzumabe é o mais indicado, por ser capaz de se ligar à proteína HER-2, impedindo a sua ativação e, consequente, proliferação tumoral. Junto a ele, pode-se adicionar a doxorrubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil ou fazer epirubicina. Ciclofosfamida com ou sem capecitabina, além do trastuzumabe. É importante ressaltar a grande preocupação de

administrar antraciclina e trastuzumabe pela possível cardiotoxicidade relacionada a tais medicações, sendo imprescindível monitorar a função cardíaca com ecocardiograma ou métodos cintilográficos (HOFF, PMG. et al, 2013).

Quando há o diagnóstico de tumores com RH positivos em doenças localmente avançada, está indicado o início com hormonioterapia neoadjuvante, possibilitando a cirurgia conservadora de mama. Nesses casos, é recomendado, principalmente, empregar tamoxifeno sozinho ou tamoxifeno em associação com anastrozol ou letrozol (HOFF, PMG. et al, 2013).

2.6.4 Radioterapia

A RT é utilizada no tratamento adjuvante, após a mastectomia, objetivando pacientes que se enquadram em uma das seguintes situações: quatro ou mais linfonodos positivos; segmentectomia (cirurgia conservadora de mama); margem positiva, quando não é indicada reabordagem cirúrgica; tumores maiores ou iguais a 5 cm (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Esse tratamento visa o controle da doença subclínica na parede torácica e/ou no sistema linfático em pacientes de alto risco para recidiva locorregional, o que varia conforme o tamanho do tumor e número de acometimento linfonodal (VINAY, K. et al, 2010).

O tratamento conservador da mama consiste em cirurgia conservadora junto a radioterapia adjuvante, sendo 25 sessões de radioterapia durante 5 semanas. A RT também é empregada como tratamento paliativo com metástase óssea, cerebral e síndrome de compressão medular neoplásica, além de ser indicada em caso houver falha da Qt ou hormonioterapia prévia (BRASIL, 2018, p. 15-34).

2.7 Acompanhamento Pós-Tratamento

As pacientes devem ser acompanhadas por 5 anos após o término da adjuvância, realizando o exame físico em intervalos de 3 a 6 meses nos primeiros 3 anos e a cada 6 a 12 meses no 4º e 5º ano, após isso, anualmente. Para as mulheres que realizaram a cirurgia conservadora de mama, a mamografia deve ser repetida após 1 ano da mamografia inicial e, pelo menos, 6 meses após o término da RT. Em pacientes assintomáticos, não é preconizado solicitar para acompanhamento de rotina hemograma completo, dosagens de

bioquímica sanguínea, cintilografia óssea, radiografia de tórax, ultrassonografia de abdome, tomografia, ressonância, PET-CT ou marcadores tumorais. Já os pacientes com metástase documentada precisam de exames de imagem dos sítios de doença a cada 3 a 6 meses ou conforme evidências clínicas de progressão da doença (BRASIL, 2018, p. 15-34).

2.8 O uso de antraciclinas e trastuzumabe na quimioterapia de pacientes com CA de mama

2.8.1 Antraciclinas

As antraciclinas são quimioterápicos pertencentes ao grupo dos “agentes contra topoisomerase”, também conhecidos como antibiótico antitumoral, tendo sido isoladas das actinobactérias *Streptomyces peucetius* var. *caesius* em 1960 com a identificação do alvo terapêutico apenas em 1980 (HOFF, PMG. et al, 2013).

Esse grupo, amplamente utilizado no tratamento de tumores sólidos e hematológicos, possui quatro fármacos constituintes: doxorubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina, apresentando diferentes indicações de acordo com a neoplasia vigente pelas distintas atividades clínicas (BRUNTON, LL. et al, 2012).

O mecanismo de ação consiste na inibição da enzima topoisomerase tipo II (Top 2) e das helicases, conforme a figura 7. Inicialmente, as antraciclinas ultrapassam a membrana plasmática por difusão livre em sua forma não ionizada, aumentando a concentração intracelular de acordo com a acidificação deste meio interno, o que também impossibilita a saída da molécula pela difusão, por ter sido protonada. Em seguida, uma porção das antraciclinas se liga à fração 20S do proteassoma, sendo transportada ativamente para o núcleo celular com gasto energético. Como as Antraciclinas apresentam maior afinidade com o DNA, dissociam-se do proteassoma, facilitando a indução dos programas de morte celular (HOFF, PMG. et al, 2013).

As topoisomerases são enzimas responsáveis pela alteração estrutural do DNA e subdividem-se em topoisomerase tipo I (Top1), tipo II (Top2) e tipo III (Top3). A Top2 cliva as duas fitas de DNA no mesmo lugar, possibilitando a passagem de outra dupla fita de DNA por meio dessa fenda criada com a necessidade de gasto de adenosina trifosfato (ATP) e íon magnésio. Em seguida, a molécula de DNA é religada havendo a

continuidade da replicação e transcrição. No entanto, quando os inibidores da Top2 estão presentes, não há a religação da dupla fita de DNA, permanecendo a quebra e a indução da morte celular (HOFF, PMG. et al, 2013).

Além disso, como há a inibição das helicases, as duplas-hélices do DNA não se dissociam, impedindo a formação de duas fitas simples e, consequentemente, a replicação é interrompida.

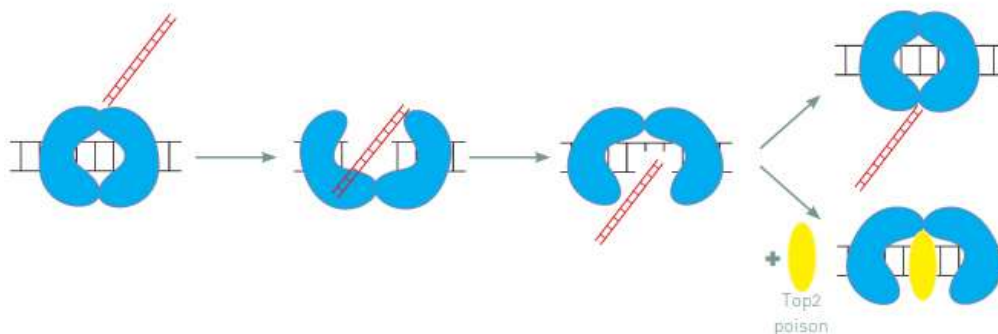


Figura 7. Mecanismo de ação da Topoisomerase 2
Fonte: HOFF, PMG. et al, 2013.

É importante ressaltar a existência de mecanismos de resistência ao fármaco. A glicoproteína P (GP-170) é uma proteína transmembrana responsável pelo efluxo das antraciclina e, infere-se que, as células tumorais possam atuar na expressão dessa proteína por meio do gene MDR, correlacionando à resistência adquirida do organismo a tais quimioterápicos (HOFF, PMG. et al, 2013). Outras alterações bioquímicas que ocorrem nas células resistentes são: aumento da glutathione peroxidase; diminuição da atividade ou mutação na Top2; e potencialização da capacidade de reparo de rupturas nos filamentos do DNA (BRUNTON, LL. et al, 2012).

Com relação à toxicidade, as antraciclina são capazes de gerar radicais livres nos tecidos normais e neoplásicos, devido aos grupos de quinona em sua molécula, os quais formam radicais semiquinonas que interagem com o oxigênio e produzem radicais de ânion superóxido. Esses originam tanto o peróxido de hidrogênio quanto radicais de hidroxila, atacando o DNA pela oxidação das bases. Tal produção de radicais livres é impulsionada pela interação da Doxorubicina com íons ferro (BRUNTON, LL. et al, 2012).

Sendo assim, a exposição das células às antraciclinas acarreta em apoptose e o extravasamento dessa droga pode gerar lesões locais graves com importantes ulcerações. A etiologia da ferida ocasionada é multifatorial e varia de acordo com o volume de fármaco extravasado e da capacidade tecidual de metabolização, sendo rapidamente acumulada nas células afetadas (HOFF, PMG. et al, 2013).

Como a droga é liberada após a morte celular, outras células são prejudicadas tornando difícil o término do ciclo agressor, sendo aconselhável aspirar ao conteúdo subcutâneo para limitar a quantidade da droga no sítio de aplicação. Juntamente a isso, é benéfico resfriar a área para redução da atividade metabólica e da difusão aos tecidos vizinhos. O local lesionado pode ser bem identificado quando submetido à lâmpada ultravioleta em ambientes escuros. Dessa maneira, a administração de antraciclinas por cateteres subcutâneos e venosos centrais são indicados e minimizam tais riscos (HOFF, PMG. et al, 2013).

Como forma de proteção celular contra a toxicidade das antraciclinas, podem-se citar as enzimas superóxido dismutase e catalase. Essas defesas são aumentadas com o uso de antioxidantes exógenos, como o alfa tocoferol ou por quelante de ferro, como o dexrazoxane (BRUNTON, LL. et al, 2012).

No viés farmacocinético, as antraciclinas são metabolizadas no fígado e excretadas na bile. Todas as suas representações precisam sofrer ajustes em casos de disfunção hepática e algumas outras de acordo com a função renal. Deve-se considerar uma redução inicial de, no mínimo, 50% da dose em pacientes com níveis séricos anormais de bilirrubina. Tais quimioterápicos penetram rapidamente no coração, nos rins, nos pulmões no fígado e baço, não atravessando a barreira hematoencefálica (BRUNTON, LL. et al, 2012).

2.8.2 Trastuzumabe

Diante da etiologia do termo “trastuzumabe” indica que é um anticorpo monoclonal (AcMo) humanizado que tem as células tumorais como alvo (HOFF, PMG. et al, 2013). Esse foi o primeiro AcMo aprovado para tratamento de tumores sólidos e, atualmente, como importante medicação no tratamento do CA mama com superexpressão de HER-2, apresentando sinergismo com outros agentes citotóxicos, como o Paclitaxel (HOFF, PMG. et al, 2013).

Os AcMo exercem função terapêutica a partir da combinação de diferentes mecanismos de ação, dentre eles: citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo (CCDA); citotoxicidade dependente do complemento (CDC); e pela conjugação a fármacos ou radioisótopos. A ligação de um AcMo ao seu receptor induz tais respostas que acarretam na morte celular (HOFF, PMG. et al, 2013).

O trastuzumabe tem o efeito antitumoral por inibição da homo ou heterodimerização do receptor impedindo a ativação do receptor cinase e a sinalização distal; iniciação da citotoxicidade celular dependente de anticorpos mediada pelo receptor Fcy; e bloqueio dos efeitos antiangiogênicos da sinalização do HER-2, ligando-se ao domínio externo HER-2/neu (ErbB2) (BRUNTON, et al, 2012). Assim sendo, inibem a expressão do receptor de fator de crescimento epidermal humano tipo 2 (HER2).

A farmacocinética apresentada é dose dependente com meia vida média de 5,8 dias após dose de manutenção de 2mg/kg. Os níveis no estado de equilíbrio dinâmico são obtidos em 16 a 32 semanas (BRUNTON, et al, 2012).

2.9 Cardiotoxicidade das antraciclina e trastuzumabe

Embora já se tenha conhecimento acerca das reações adversas cardiovasculares no tratamento de CA de mama com quimioterápicos e radioterapia, ainda há muito que se elucidar no entendimento dessas consequências (ZAMORANO, JL. et al, 2016).

2.9.1 Definição de cardiotoxicidade

Uma definição de cardiotoxicidade, baseada na Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), divulgada na I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, estabelecida pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH), determina como: Grau I- redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%; Grau II- redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal; Grau III- insuficiência cardíaca sintomática (KALIL, FR. et al, 2011).

Uma das mais acuradas definições de cardiotoxicidade é a formulada pelo Comitê de Revisão e Avaliação dos Estudos Clínicos de Trastuzumabe. De acordo com essa classificação, a cardiotoxicidade associada a quimioterápicos pode se apresentar como uma das seguintes formas clínicas: 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 insuficiência cardíaca (IC), tais como B3, 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. Qualquer um dos quatro critérios é suficiente para confirmar o diagnóstico de cardiotoxicidade, no entanto, nenhuma das duas definições, inclui casos subclínicos, que são precoces à instalação do dano estrutural, tornando-se uma falha para prevenção (KALIL, FR. et al, 2011).

A cardiotoxicidade de todos os quimioterápicos pode se apresentar de forma aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade 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, geralmente observadas desde o início até 14 dias após o término do tratamento. A cardiotoxicidade crônica pode ser diferenciada em dois tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de um ano após o término da quimioterapia, e o segundo ocorre geralmente após um ano do término da quimioterapia. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar a insuficiência cardíaca congestiva até a morte cardiovascular (KALIL, FR. et al, 2011).

2.9.2 Disfunção Miocárdica e Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca é alvo de maior preocupação médica pois tem prognóstico muito pior que muitas neoplasias e pode comprometer seriamente a evolução do paciente em tratamento, é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas tissulares. O mecanismo responsável pelos sintomas e sinais clínicos da IC pode ser decorrente de disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos. A insuficiência cardíaca pode ser classificada em estágios evolutivos:

- Estágio A - Inclui pacientes sob risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.

- Estágio B - Pacientes que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.

- Estágio C - Pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas atuais ou pregressos de insuficiência cardíaca.

- Estágio D - Pacientes com sintomas refratários ao tratamento convencional, e que requerem intervenções especializadas ou cuidados paliativos (KALIL, FR. et al, 2011).

O principal sintoma que leva o paciente a procurar atendimento é a dispneia, outros sintomas como cansaço, fadiga, anorexia, distensão abdominal, diarreia (em casos de isquemia ou congestão visceral), além da dispneia paroxística noturna e ortopneia também são situações que preocupam o paciente (KALIL, FR. et al, 2011).

Entre os sinais de exame físico, aqueles com maior especificidade para IC são a presença de terceira bulha e a turgência jugular. Entretanto, a sensibilidade desses sinais é baixa e sua ausência não exclui o diagnóstico de IC. Outros sinais observados incluem edema de membros inferiores, hepatomegalia, ascite, taquicardia, sibilos e estertores à ausculta pulmonar. Sinais típicos de baixo débito cardíaco incluem hipotensão arterial, alterações do nível de consciência, oligúria, pulso filiforme e extremidades frias. Derrame pleural é comum em pacientes com IC descompensada (KALIL, FR. et al, 2011).

Várias etapas precisam ser percorridas para gerar o remodelamento cardíaco e a consequente insuficiência cardíaca. Dentre elas: (1) lesão mitocondrial e do retículo sarcoplasmático; (2) modificação estrutural e funcional das miofibrilas; (3) perda parcial ou total da matriz intercalada com placas de colágeno no interstício; (4) modificação do acoplamento excitação contração e do fluxo de cálcio; (5) apoptose; (6) mudança no metabolismo do ferro; e (7) perda da capacidade de regeneração do músculo cardíaco e células endoteliais coronarianas. Há também um desequilíbrio na regulação dinâmica cardíaca, alterando a função adrenérgica. Dessa forma, haverá disfunção e hipertrofia dos miócitos remanescentes (KALIL, FR. et al, 2011).

A disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca são os efeitos adversos da cardiotoxicidade mais importantes porque causam aumento na morbidade e mortalidade. É necessário empenhar esforços para prevenir essas reações, que podem ser precoces ou tardias, e manejar a cardiotoxicidade a fim de não comprometer o tratamento do câncer.

As antraciclinas induzem remodelamento cardíaco progressivo, resultando em cardiomiopatia tardia (ZAMORANO, et al, 2016).

As antraciclinas são drogas extremamente eficazes em tumores sólidos, porém podem causar danos cardíacos irreversíveis. Sabe-se que na maioria dos casos, a insuficiência cardíaca está atrelada ao efeito estocástico da droga, porém já se tem relato que alguns pacientes apresentaram falência cardíaca ainda na primeira etapa com a menor dose possível de ser administrada (ZAMORANO, et al, 2016).

A cardiotoxicidade é influenciada pela dosagem cumulativa e modo de administração das antraciclinas, bem como tratamento anterior com diferentes antraciclinas, associação com outras drogas (paclitaxel, trastuzumabe, ciclofosfamida) e os demais fatores de risco, como idade, sexo, irradiação mediastinal anteriormente ou concomitante, doenças cardiovasculares prévias e distúrbios eletrolíticos (KALIL, FR. et al, 2011); (HOFF, PMG. et al, 2013). Os maiores riscos são relacionados a menores idades; ao sexo feminino; a rápida administração do fármaco; e alterações como hipocalcemia e hipomagnesemia (KALIL, FR. et al, 2011).

Sabe-se que a toxicidade cardíaca é dose dependente, influenciando na sintomatologia de insuficiência cardíaca pela morte celular de cardiomiócitos e progressiva falência de ventrículo esquerdo. A aplicação de doses acumuladas de antraciclinas como doxorubicina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ ou epirrubicina $\geq 600 \text{ mg/m}^2$ são suficientes para desencadear a cardiotoxicidade (CARON, J. et al, 2018).

Já pela I Diretriz de Cardiotoxicidade, o risco é aumentado quando se excede a dose cumulativa de doxorubicina em 400-550 mg/m^2 ; epirrubicina em 900-1000 mg/m^2 ; daunorubicina em 550-800 mg/m^2 e idarrubicina em 150-225 mg/m^2 (KALIL, FR. et al, 2011).

Entretanto, infere-se que infusões prolongadas de antraciclinas geram menos cardiotoxicidade em adultos podendo atingir doses acumuladas de doxorubicina maiores que 500 mg/m^2 quando administra-se, por exemplo, 10-20 mg/m^2 /semana ou por infusão contínua lenta durante 96 horas. Além disso, doses de epirrubicina $< 1000 \text{ mg/m}^2$ e daunorubicina $< 550 \text{ mg/m}^2$ são seguras. Associa-se a doxorubicina lipossomal a menor toxicidade cardíaca (HOFF, PMG. et al, 2013).

É possível correlacionar a administração de diferentes dosagens, 40 a 75 mg/m², de Doxorubicina em bolus a cada 3 a 4 semanas com a incidência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), de acordo com a tabela 8. A dose cumulativa de doxorubicina de 300 mg/m² acarreta em 1 a 2% de pacientes a desenvolverem ICC; já com 400 mg/m², 3 a 5%; 450 mg/m², 5 a 8% e; por fim, 500 mg/m² tem como incidência variável de 6 a 20%. Isso comprova que quanto maior a dose acumulada, maior é a chance de ICC no paciente (HOFF, PMG. et al, 2013).

Tabela 8. Incidência de Insuficiência Cardíaca Congestiva em função da dose cumulativa de Doxorubicina.

Dose cumulativa de Doxorubicina (mg/m ²)	Incidência de Insuficiência Cardíaca Congestiva (%)
300	1-2
400	3-5
450	5-8
500	6-20

Fonte: HOFF, P; et al. Tratado de Oncologia, 2013.

Há também maior incidência de cardiotoxicidade ao associar baixas doses de antraciclina ou trastuzumabe em pacientes com idade superior ou igual a 60 anos; dois ou mais fatores de risco (hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, tabagismo, diabetes); ou doença cardiovascular preexistente (FEVE em 50-55%; infarto agudo do miocárdio; ou doença valvar moderada a grave) (CARON, J. et al, 2018).

A irradiação mediastinal tem sido documentada como importante fator de risco na cardiotoxicidade, a partir da doença isquêmica de pequenos vasos e fibrose. Isso propicia o desenvolvimento de pericardite crônica, derrame pericárdico, doença coronariana precoce, valvulopatias, predominando a insuficiência mitral, tricúspide e aórtica, arritmias por alteração no sistema de condução e insuficiência cardíaca. O pericárdio é a estrutura mais comumente atingida pelo espessamento fibroso, comprometendo o ventrículo direito, principalmente, em um período variável de 2 a 145 meses (KALIL, FR. et al, 2011). Todos esses variam conforme a dose de radiação, o volume do coração exposto e as técnicas específicas de aplicação. No entanto, maior é a incidência de complicações cardiovasculares quando se associa radioterapia à quimioterapia com antraciclina (CARON, J. et al, 2018); (KALIL, FR. et al, 2011).

De acordo com Caron et al, a radioterapia mediastinal com doses maiores ou iguais a 30 Gy desencadeia toxicidade cardíaca (CARON, J. et al, 2018). Em mulheres com câncer de mama, todo aumento de 1 Gy na radioterapia mediastinal está associado ao aumento de 7,4% do risco para lesão nas artérias coronárias. Demonstrou-se que tais riscos iniciam nos primeiros cinco anos após a radiação e continua por trinta anos depois da exposição (DARBY et al, 2013). O tempo médio entre o desenvolvimento de DAC após a radioterapia é de 6 anos e 10 meses, mesmo em pacientes que não apresentam fatores de risco prévios para doença coronariana.

Os pacientes que desenvolvem doença arterial coronariana (DAC) como consequência da radioterapia podem cursar com angina, dispneia, insuficiência cardíaca e morte súbita, esse último quando há estenose da artéria descendente anterior por hiperplasia difusa da camada íntima (KALIL, FR. et al, 2011).

Os efeitos da infusão do trastuzumabe são similares aos de outros AcMo, como febre, calafrios, náuseas, dispneia e exantema, tendo indicação de administrar previamente o paracetamol e difenidramina. O efeito tóxico mais importante é a cardiotoxicidade, podendo acarretar na insuficiência cardíaca, já que o coração superexpressa o antígeno HER-2. A insuficiência cardíaca é um efeito colateral potencialmente incapacitante ou até mesmo, fatal, o que torna imprescindível o reconhecimento precoce a partir da sintomatologia para interrupção imediata do fármaco (BRUNTON, et al, 2012).

Inicialmente, a cardiotoxicidade foi alta quando trastuzumabe foi administrado concomitantemente com antraciclina num ensaio de câncer de mama metastático. A aplicação de trastuzumabe após a terapêutica com antraciclina, ou o uso isolado dessas, reduziu substancialmente os índices de IC. Em inúmeros estudos de terapia adjuvante para câncer de mama, os efeitos adversos cardíacos foram avaliados prospectivamente, as taxas de disfunção cardíaca variaram de 7 a 34% e de IC (classificada como III ou IV pela *New York Heart Association*) entre 0 e 4%. O risco relativo de disfunção cardíaca e de IC foram de 5,1 e 1,8, respectivamente (ZAMORANO, et al, 2016).

Tais dados indicam que o uso concomitante ou prévio das antraciclina aumentam significativamente a cardiotoxicidade do trastuzumabe, e os estudos foram em pacientes com idade em torno dos 50 anos, com função cardíaca normal ou próxima do normal

(Fração de Ejeção maior que 50%), sem doença cardíaca prévia, assim o risco de cardiotoxicidade do trastuzumabe em pacientes com condições cardíacas pré-existent é desconhecido. Isso talvez explique porque alguns pesquisadores encontraram altas taxas de efeitos adversos cardíacos nos registros (ZAMORANO, et al, 2016).

Num estudo observacional retrospectivo baseado na análise dos registros segundo o Código Internacional de Doenças (CID), desconsiderando a análise da Fração de Ejeção de VE, a incidência de disfunção cardíaca ou IC em pacientes tratados com antraciclina e trastuzumabe foi de 6,2 e 20,1%, após 1 e 5 anos, respectivamente (ZAMORANO, et al, 2016).

Um aumento similar, ao longo do tempo, na cardiotoxicidade, não foi visto em ensaios com trastuzumabe como terapia adjuvante no câncer de mama, de fato, um baixo risco para cardiotoxicidade após conclusão da terapia com trastuzumabe foi encontrada. Estudos a longo prazo (seguimento de mais de 10 anos) são reconfortantes, pois mostraram ausência ou IC tardia em pacientes com baixo risco cardiovascular tratados com trastuzumabe. Ao contrário das antraciclina, a cardiotoxicidade do trastuzumabe tipicamente se manifesta durante o tratamento. Tal situação vem conduzindo a implementação de diferentes protocolos de vigilância de cardiotoxicidade, os quais variam entre os países e os centros de saúde (ZAMORANO, et al, 2016).

Geralmente, não se credita ao trastuzumabe reações advindas de doses cumulativas, embora a taxa de ocorrência seja duas vezes maior quando o tratamento se estende por dois anos, quando o usual é por um ano. A disfunção cardíaca e a IC são normalmente reversíveis com a interrupção do tratamento com trastuzumabe ou quando se trata a IC. O mecanismo cardiotóxico do trastuzumabe inclui alterações estruturais e funcionais na contratilidade de proteínas e nas mitocôndrias, porém raramente causa morte celular, explicando o potencial de reversibilidade (ZAMORANO, et al, 2016).

Como há indicação de realizar ecocardiograma antes do uso do trastuzumabe e a cada três meses de tratamento, deve-se tomar as seguintes condutas diante do resultado de tal exame para as pacientes assintomáticas:

- FE normal, porém redução absoluta menor que 16% em comparação ao exame pré-tratamento: continuar o tratamento;

- FE normal, com redução absoluta maior ou igual a 16% em comparação ao exame pré-tratamento: suspender e reavaliar a FE em 3-4 semanas;
- FE abaixo do limite inferior normal, com redução absoluta menor que 10%: manter o tratamento e reavaliar a FE em 3-4 semanas;
- FE abaixo do limite inferior normal, com redução absoluta maior ou igual a 10%: suspender o tratamento e reavaliar FE em 3-4 semanas (ZAMORANO et al, 2016).

2.9.3 Arritmias

As arritmias resultantes como efeitos adversos são variadas, incluindo taquicardia sinusal, bradiarritmias (especialmente com a doxorrubicina), taquiarritmias e defeitos de condução, algumas podem causar graves sintomas e se tornar uma ameaça à vida, ou alterar todo plano terapêutico do paciente (ZAMORANO, et al, 2016).

A taquicardia sinusal, o bloqueio atrioventricular (BAV) e os distúrbios de condução podem ser efeitos adversos agudos ou crônicos das antraciclina. Dentre as arritmias supraventriculares, a mais comum é a Fibrilação Atrial (FA), especialmente relacionada a outras comorbidades, como história prévia de disfunção de VE por Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (ZAMORANO, et al, 2016).

As arritmias ventriculares podem estar relacionadas ao QT longo, à toxicidade aguda ou crônica da quimioterapia, dentre as antraciclina, destaca-se a doxorrubicina, responsável por ocorrência de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. A disfunção de VE, isquemia miocárdica, história familiar de morte súbita, síncope e idade avançada são fatores de risco associados (ZAMORANO, et al, 2016). Entretanto, segundo a Diretriz Brasileira, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular são raras, porém casos de Torsades de Pointes foram descritos em pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia (KALIL, FR. et al, 2011).

Em relação ao tratamento das arritmias, o plano terapêutico deve ser individualizado, considerando-se os fatores de risco cardiovasculares e relacionados ao câncer, como expectativa de vida, qualidade de vida e complicações advindas do tratamento (ZAMORANO, et al, 2016).

Uma recomendação geral da *United States Food and Drug Administration* e *European Medicines Agency* é que se durante o tratamento o intervalo QT corrigido (QTc) for maior do que 500 ms (ou QTc for maior que 60 ms do QTc inicial), o tratamento deve ser temporariamente interrompido, as alterações eletrolíticas corrigidas e demais fatores de risco cardiovascular controlados (ZAMORANO, et al, 2016).

O uso de beta bloqueador ou bloqueador de canais de cálcio não dihidropiridínicos podem ajudar no controle da frequência cardíaca na FA e com a supressão da taquicardia supraventricular. Digitálicos podem ser considerados como uma alternativa em pacientes intolerantes ao primeiro tratamento ou com disfunção sistólica (ZAMORANO, et al, 2016).

2.9.4 Doença tromboembólica

Além do diagnóstico baseado nos exames de imagem como ultrassom com doppler venoso, angiotomografia com contraste, ecocardiograma transtorácico, venografia por ressonância magnética, venografia invasiva, pode-se lançar mão dos escores de Wells e Geneva modificado, conforme a tabela 9 e 10, respectivamente, que relacionam os fatores de risco e a probabilidade de ocorrência de tromboembolismo. Nestes preditores, pode-se verificar que a presença da neoplasia é um fator de risco que deve ser considerado (KALIL, FR. et al, 2011).

Tabela 9. Escore de Wells.

Variável	Pontos
Fatores predisponentes	
- TVP ou TEP prévios	+1,5
- Cirurgia recente ou imobilização	+1,5
- Câncer	+1,0
Sintomas	
- Hemoptise	+1,0
Sinais clínicos	
- Frequência cardíaca >100 bpm	+1,5
Sinais clínicos de TVP	+3,0
Avaliação clínica	
- Diagnóstico alternativo menos provável que TEP	+3,0
Probabilidade clínica (3 níveis)	
Baixa	0-1
Intermediária	2-6
Alta	≥ 7,0

Fonte: KALIL, FR. et al, 2011.

Tabela 10. Escore de Geneva.

Variável	Pontos
Fatores predisponentes	
Idade > 65 anos	+1
TVP ou TEP prévios	+3
Cirurgia ou fratura no ultimo mês	+2
Câncer ativo	+2
Sintomas	
Dor unilateral em membro inferior	+3
Hemoptise	+2
Sinais clínicos	
Frequência cardíaca (FC)	
FC 75-94 bpm	+3
FC maior ou igual a 95 bpm	+5
Dor em veias de membro inferior a palpação ou edema unilateral	+4
Probabilidade clínica	
Baixa	0-3
Intermediária	4-10
Alta	≥ 11

Fonte: KALIL, FR. et al, 2011.

A abordagem inicial na conduta da paciente com FA ou flutter atrial envolve profilaxia tromboembólica. No entanto, o equilíbrio entre o risco para tromboembolismo e sangramento, avaliados pelo CHA2DS2-VASC e o HAS-BLED é um desafio para pacientes com câncer (ZAMORANO, et al, 2016).

Células tumorais podem disparar a coagulação através de diferentes vias, incluindo pró-coagulação, atividades anti-fibrinolíticas e pró-agregação, liberação de citocinas pró-inflamatórias e angiogênicas e interação com células vasculares e sanguíneas através de moléculas de adesão (ZAMORANO, et al, 2016).

A trombose intra-arterial em pacientes com câncer é rara, mas pode ocorrer nas portadoras de CA de mama, o uso de antraciclinas aumenta o risco, resultando em pior prognóstico (ZAMORANO, et al, 2016).

A tromboprofilaxia farmacológica para pacientes internados pode ser realizada com heparina de baixo peso molecular ou a não fracionada, não há uma preferência de uso. No caso de pacientes submetidos a cirurgias, a profilaxia deve ser mantida por pelo menos sete a dez dias de pós-operatório. A profilaxia estendida até quatro semanas de pós-operatório deve ser considerada em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas

abdominais ou pélvicas com características de alto risco, como doença maligna residual pós-ressecção, obesidade ou história prévia de TEV. No entanto, a profilaxia a nível ambulatorial não é recomendada (KALIL, FR. et al, 2011).

2.9.5 Complicações pericárdicas

Pericardite aguda pode ocorrer com o uso de muitos quimioterápicos, predominantemente as antraciclina. O paciente pode apresentar dor torácica típica, febre, alterações no segmento ST e derrame pericárdico. O ECO transtorácico é o método de escolha para acompanhar a evolução da paciente, mas a tomografia pode ajudar, particularmente para identificar calcificação (ZAMORANO, et al, 2016).

2.10 Estratégias utilizadas na prevenção de cardiotoxicidade

2.10.1 Dosagem de Troponina e BNP

As troponinas são proteínas do aparato contrátil muscular que regulam a formação do complexo actina-miosina. As subunidades T e I das troponinas cardíacas (CTnT e CTnI) são marcadores relativamente sensíveis e específicos de lesão do cardiomiócito. A cinética de liberação das troponinas associada à cardiotoxicidade de quimioterápicos difere em parte daquela observada na síndrome coronariana aguda, podendo se prolongar até um mês após a infusão. Estudos que avaliaram o valor prognóstico da mensuração das troponinas após o uso de quimioterápicos cardiotoxícos não são consensuais. Na maioria deles, entretanto, observa-se que aproximadamente um terço dos pacientes apresenta elevação de troponinas (KALIL, FR. et al, 2011).

2.10.2 Eletrocardiograma

Na insuficiência cardíaca, o ECG pode demonstrar baixa voltagem, bloqueio do ramo direito ou esquerdo, sobrecargas ventriculares e arritmias. É utilizado, também, para excluir distúrbios de condução, prolongamento do QT, anormalidades de repolarização ventricular (KALIL, FR. et al, 2011).

2.10.3 Ecocardiograma

O Ecocardiograma permite avaliar não só a função sistólica, como a função diastólica, as valvas cardíacas e o pericárdio. Fatores relacionados ao próprio paciente,

como janela acústica inadequada, e também ao examinador (variações intra e interobservador) são considerados limitações da técnica, optando-se pela ventriculografia radioisotópica em algumas situações. Novas técnicas como o Doppler tecidual, o strain rate e variantes têm sido agregadas, fornecendo subsídios para detecção precoce de disfunção ventricular esquerda. A ventriculografia radioisotópica pode ser superior ao ecocardiograma em pacientes obesos, ou submetidos a cirurgias ou a irradiação torácica prévia (KALIL, FR. et al, 2011).

A ressonância nuclear magnética apresenta alta sensibilidade para avaliar o volume e a função do ventrículo esquerdo. Além disso, estuda outras estruturas cardíacas como valvas, vasos e pericárdio, além de poder avaliar possíveis mecanismos de disfunção miocárdica como isquemia e miocardite (KALIL, FR. et al, 2011).

2.10.3.1 Ecocardiograma com análise do *strain*

A ecocardiografia passou por uma evolução ao longo dos anos, a imagem antes exclusivamente bidimensional, dá espaço para a versão tridimensional, o doppler contribui para avaliação de fluxo e o *speckle*, antes considerado como fator de prejuízo, tornou-se ferramenta útil na avaliação da função cardíaca.

Vinte e dois anos depois de serem considerados como uma característica indesejável da imagem, uma vez que mascaram pequenas diferenças na escala de cinza, os *speckles* passaram a ser empregados como marcadores naturais do miocárdio, capazes de avaliar e quantificar a função cardíaca de modo reprodutível, acurado e simples (ABDUCH, et al, 2014).

Speckles, ou marcadores naturais do miocárdio, originam-se da interferência construtiva e destrutiva do feixe de ultrassom que incide sobre os tecidos, podem fornecer um diagnóstico precoce das alterações miocárdicas e atuar na predição de certos eventos cardíacos. Devido à sua relativa estabilidade temporal, os *speckles* podem ser rastreados durante o ciclo cardíaco por software dedicados, promovendo a análise da função sistólica e diastólica. São identificados tanto pela escala de cinza da ecocardiografia 2D convencional quanto pela ecocardiografia 3D, sendo independentes do ângulo de incidência do ultrassom, permitindo assim a avaliação da mecânica cardíaca nos três planos espaciais: longitudinal, circunferencial e radial (ABDUCH, et al, 2014).

Estes diminutos pontos, que são menores do que o comprimento de onda do ultrassom e se originam da escala de cinza do eco, estão agrupados em regiões de interesse que medem cerca de 20-40 pixels, chamadas de *kernels*. Os *kernels* são relativamente estáveis no tempo, exibindo um padrão específico, como uma “impressão digital”, e podem ser rastreados por software específicos ao longo do ciclo cardíaco, por meio de algoritmo que utiliza a soma das diferenças absolutas (ABDUCH, et al, 2014).

O *strain* é uma medida adimensional das alterações na forma, ou deformação. O encurtamento ou alongamento ocorrem somente quando as velocidades entre os pontos são diferentes; sem este pré-requisito, o que se observa é apenas o movimento de um ponto a outro, sem que haja deformação (ABDUCH, et al, 2014).

O *strain rate* (SR) é a velocidade na qual a deformação ocorre, expressa em s^{-1} e representa a média da deformação num dado intervalo de tempo. Um SR igual a $0,8 s^{-1}$ significa que o objeto se deforma, em média, 80% em 1 segundo (ABDUCH, et al, 2014).

O *speckle tracking* (STE) possibilita o estudo do *strain* e do SR por meio da escala de cinza da ecocardiografia 2D, permitindo, assim, avaliar a deformação nos planos longitudinal, circunferencial e radial, uma vez que não existe dependência do ângulo de incidência do ultrassom. Desta forma, podem ser obtidos os *strains* transmural, subendocárdico e subepicárdico. É bem estabelecido que, uma vez que o estresse sobre a parede é maior na camada subendocárdica, essa região se deforma mais durante a sístole do que a camada subepicárdica, com consequente aumento na pressão e no consumo de oxigênio (ABDUCH, et al, 2014).

A deformação miocárdica é afetada por condições de carga: o *strain* é o mais vulnerável, correlacionando-se mais com a fração de ejeção; já o SR é menos influenciado, relacionando-se primordialmente com a contratilidade ventricular. Ainda, o *strain* e o SR estão sujeitos a alterações devido ao gênero e idade (ABDUCH, et al, 2014).

Provavelmente, uma das maiores contribuições da análise pelo STE 3D é aquisição de imagens em um único batimento, já que não se baseia na reconstrução 2D para formar o bloco volumétrico, superando problemas como baixas velocidades de quadros por segundo, arritmias, movimentos respiratórios e do paciente. Até o momento, os primeiros estudos para avaliar os volumes e a função do VE empregando esta tecnologia inovadora mostraram boas correlações quando comparada à RNM (ABDUCH, et al, 2014).

A ecocardiografia com strain pode ser utilizada para análise de átrio esquerdo, o software utilizado é o mesmo o que confere limitações. Pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção do VE normal apresentaram redução significativa do strain longitudinal do AE durante o enchimento diastólico precoce e tardio. Estes resultados indicam alteração nas fibras do subendocárdio, uma vez que, na anatomia do AE, estas fibras estão dispostas principalmente no plano longitudinal (ABDUCH et al, 2014).

2.10.4 Cardioproteção antes de iniciar o tratamento

A hora e a seleção da cardioproteção depende de inúmeras variáveis clínicas. Se o risco de cardiotoxicidade é alto devido doença cardiovascular pré-existente, o paciente submetido à quimioterapia com antraciclinas deve ter o tratamento cardioprotetor otimizado (ZAMORANO, et al, 2016).

Em um recente estudo prospectivo placebo controle, com pacientes com CA de mama precoce, tratadas com antraciclinas e candesartan, comparado com o placebo ou tratado com beta-bloqueador, a redução da FE foi atenuada, mas não teve efeito sobre a deformidade global longitudinal (*strain*) ou nos biomarcadores cardíacos. Neste estudo, metoprolol não preveniu a redução da FE, igualmente nem o iECA, perindopril, ou o betabloqueador bisoprolol não tiveram nenhum efeito no remodelamento cardíaco causado pelo trastuzumabe, embora a maioria dessas pacientes não tivesse sido tratada previamente com antraciclinas e por isso tinham baixo risco para efeitos adversos cardíacos (ZAMORANO, et al, 2016).

O dexrazoxane, um agente quelante intracelular de ferro, previne a redução na função de VE causada pela doxorrubicina e, pode por isso, ser considerada uma alternativa diante da necessidade de uso da doxorrubicina. Em uma meta-análise *Cochrane* em pacientes adultos tratados com antraciclinas, dexrazoxane reduziu significativamente o risco de IC, mas sem evidência para uma diferença na taxa de eficácia, sobrevida ou ocorrência de metástase entre dexrazoxane e o grupo controle. Logo, dexrazoxane atua somente no risco de IC, não influenciando na eficácia da quimioterapia, ocorrência de metástase ou alterando a sobrevida relacionada à neoplasia (ZAMORANO, et al, 2016).

Com relação aos medicamentos que potencializam a cardiotoxicidade das antraciclinas, é recomendado administrar primeiro as antraciclinas, separar as infusões ou

limitar as doses cumulativas. Como indicado acima, o papel das medicações cardíacas (iECA, BRA e BB) para prevenção da cardiotoxicidade em pacientes com função cardíaca normal e baixo risco, permanece controverso e mais dados são necessários (ZAMORANO, et al, 2016).

A coadministração de antraciclina e trastuzumabe marcadamente aumenta a incidência de IC, mas a cardiotoxicidade pode ser reduzida significativamente pela introdução de um intervalo de administração entre as drogas (ZAMORANO, et al, 2016).

Em alguns casos selecionados, dependendo dos fatores de risco pode-se preferir o BB ao invés do iECA (ZAMORANO, et al, 2016).

2.10.5 Pacientes assintomáticos com redução da FE durante ou após terapia do câncer

Essa repercussão da cardiotoxicidade pode causar IC estágio B, isto é, presença de doença estrutural sem sintomas, principalmente se tiver aumento do peptídeo natriurético. Dependendo da magnitude da queda da FE, deve-se considerar uma ou mais drogas das diretrizes para IC (ZAMORANO, et al, 2016).

2.10.6 Pacientes assintomáticos que apresentaram alteração no *strain* durante a terapia

Se houver história prévia de cardiotoxicidade, iECA e BB são recomendados como cardioproteção ou o uso de drogas menos cardiotóxicas (doxarrubicina lipossomal) ou a proteção com dexrazoxane (ZAMORANO, et al, 2016).

2.10.7 Pacientes assintomáticos / sintomáticos com disfunção ventricular esquerda

As drogas que efetivamente mudaram o prognóstico de pacientes com IC são aquelas que podem atuar no processo de remodelamento, proporcionando melhora de função e redução dos diâmetros ventriculares. Nesse contexto, os iECA, BRA, BB e bloqueadores da aldosterona são drogas de primeira linha para o tratamento da IC, independentemente da etiologia. Sendo assim, podem ser usados como profilaxia na maior dose tolerada ou instituídos na terapêutica da IC, a fim de evitar ou tratar o remodelamento. A Diretriz Brasileira faz determinadas recomendações para tratamento IC após Qt, sendo melhor representada pela tabela 11.

Tabela 11. Recomendações para o tratamento da IC após Qt.

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Uso de IECA em pacientes com IC e disfunção sistólica assintomática ou sintomática, na maior dose tolerada	C
Ila	Uso de IECA em pacientes com aparecimento de disfunção diastólica durante ou após tratamento quimioterápico	C
I	Os BRA devem ser recomendados a pacientes portadores de IC intolerantes aos inibidores da ECA	C
I	Uso de betabloqueadores (carvedilol, metoprolol, bisoprolol) em pacientes com IC e disfunção sistólica assintomática ou sintomática, na maior dose tolerada	C
I	Uso de espironolactona (25 a 50 mg/dia) em pacientes sintomáticos (IC CF II-IV), com disfunção sistólica	C
Ila	Indicação de transplante cardíaco para pacientes com IC refratária, apesar da máxima medicação para IC, com mais de 5 anos de não recidiva da neoplasia após tratamento	C
III	Uso de IECA em pacientes com insuficiência renal, hipercalemia ou hipotensão sintomática	C

Abreviaturas: QT: quimioterapia; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor AT2 da angiotensina; IC: insuficiência cardíaca.

Fonte: KALIL, FR. et al, 2011.

2.10.8 Frequência para o monitoramento de cardiotoxicidade

A Sociedade Brasileira de Cardiologia, em sua primeira diretriz que trata de cardiotoxicidade dos quimioterápicos, faz as seguintes recomendações para o seguimento e monitoramento do paciente oncológico, conforme a tabela 12.

Tabela 12. Recomendações para acompanhamento cardiológico de pacientes que receberam antraciclina.

Dose acumulada de antraciclina (mg/m ²)**	Antes do tratamento	Durante o tratamento	Ao final do tratamento	Primeiro ano após o tratamento	2º ao 5º ano após o tratamento	> 5º ano após o tratamento
< 200	Sim	Quando clinicamente indicado	Sim	Controle com 1 ano	Controle com 2 anos e 5 anos	Quando clinicamente indicado
200-300	Sim	Após 200 mg/m ²	Sim	Controle com 6 meses e 1 ano	Controle com 2 anos, 3 anos e 5 anos	Quando clinicamente indicado
300-400	Sim	Após 200, 300, 350 mg/m ²	Sim	Controle com 6 meses e 1 ano	Controle anual	Controle a cada 2 anos
> 400	Sim	Após 200, 300, 350 e 400 mg/m ²	Sim	Controle com 3 meses, 6 meses e 1 ano	Controle anual	Controle anual

* Monitoramento cardíaco inclui: consulta cardiológica, avaliação da função ventricular e dosagens de troponina (esta última apenas durante o tratamento quimioterápico); ** As doses cumulativas são referentes à doxorubicina; para o mitoxantrone, multiplica-se a dose por 0,2, para a epirrubina e as preparações lipossomais, multiplica-se a dose por 1,5.

Fonte: KALIL, FR. et al, 2011.

Já com relação ao trastuzumabe, a monitorização da função cardíaca deve ser rigorosa, visto que a reversão da disfunção com a interrupção do seu uso, é uma realidade na maioria dos casos. Assim, a Primeira Diretriz de Cardiotoxicidade, adaptando das recomendações do *United Kingdom National Cancer Research Institute*, estabeleceu como protocolo para seguimento diante de disfunção cardíaca durante o tratamento com o trastuzumabe, o que se estabelece na tabela 15.

2.10.9 Intervenções não farmacológicas como cardioproteção

Os principais benefícios da atividade física são: melhora do condicionamento cardiorrespiratório; aumento da massa muscular; redução da massa gorda; melhora imunológica; aumento da força e mobilidade; melhora da imagem corporal e do humor; redução dos efeitos adversos como náuseas, fadiga e dor; redução do período de hospitalização; redução do estresse, depressão e ansiedade (ZAMORANO, et al, 2016).

A profilaxia de TEV, especialmente para os pacientes internados, em que a profilaxia farmacológica se encontra contraindicada, pode-se utilizar compressores pneumáticos em membros inferiores ou meias elásticas, desde que o paciente não apresente feridas ou insuficiência arterial (KALIL, FR. et al, 2011).

3 – OBJETIVOS

3.1 Geral

- Identificar as medidas preventivas da cardiotoxicidade no tratamento do câncer de mama em mulheres.

3.2 Específicos

- Conhecer os principais quimioterápicos utilizados no câncer de mama;
- Determinar a possível repercussão cardíaca causada pelas antraciclínas e trastuzumabe utilizados no tratamento do câncer de mama;
- Identificar e descrever os principais métodos diagnósticos de cardiotoxicidade utilizados na prática clínica oncológica;
- Avaliar a importância atribuída aos métodos diagnósticos utilizados na prevenção de cardiotoxicidade nas pacientes com câncer de mama;
- Analisar as medidas utilizadas na prevenção de cardiotoxicidade dos quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de mama.

4 – MATERIAIS E METÓDOS

O trabalho é do tipo revisão de literatura e utilizou como critério de inclusão a consulta em base de dados eletrônicos de periódicos indexados como National Library of Medicine (MEDLINE PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e livros acadêmicos de temática oncológica e cardiológica. Além disso, consensos, *guidelines*, diretrizes, artigos originais e artigos de revisão tanto na língua portuguesa, quanto inglesa. A bibliografia utilizada apresenta, no máximo, 10 anos de publicação, variando de 2009 a 2019, sendo excluído produções de períodos inferiores. Foram consultadas as palavras-chaves a seguir, tendo como base os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e combinadas de diferentes formas: neoplasias da mama; cardiotoxicidade; antraciclina; trastuzumab.

5 – RESULTADOS

À nível de Qt indicada nas pacientes com CA de mama, foram identificados na literatura os principais esquemas quimioterápicos, sendo as antraciclinas as medicações mais prevalentes, e a administração dos anticorpos monoclonais, como o trastuzumabe, caso HER-2 positivo, e de acordo com o estadiamento da doença. No entanto, é importante ressaltar que não existe um esquema de Qt considerado como padrão, mas sim diversas possibilidades para serem adequadas às condições clínicas e patológicas das pacientes. Além disso, determinou-se também quando indicar o início de terapia adjuvante e neoadjuvante.

Juntamente a isso, destaca-se a cardiotoxicidade desencadeadas pelas antraciclinas e pelo trastuzumabe, bem como os exames de rastreio dessa condição clínica, enfatizando-se as possíveis medidas empregadas para a cardioproteção.

5.1. Quimioterapia Adjuvante

A Qt adjuvante é recomendada nas pacientes sem evidência de doença metastática com carcinoma ductal ou lobular invasivo, com linfonodos positivos ou T > 1 cm, não incluindo T entre 1 e 2 cm, grau 1. Inclui-se também pacientes jovens com idade menor a 40 anos com T de 0,6 a 1 cm e invasão angiolinfática ou grau 3 (nuclear ou histológico) ou HER-2 positivo. Sendo assim, pode-se indicar a Qt adjuvante em pacientes com risco intermediário ou alto, desde que não haja contraindicação clínica (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Ao escolher o esquema quimioterápico, é necessário considerar o ganho absoluto após o tratamento contra as toxicidades inerentes. Muitos são capazes de aumentar a sobrevida global e reduzir o risco de recorrência do câncer de mama. Atualmente, é indicado fazer 6 ciclos de ciclofosfamida com metotrexato e 5-fluorouracila (esquema CMF clássico) ou 4 ciclos de doxorrubicina mais ciclofosfamida (esquema AC), pois há equivalência na redução de recorrência em 8 anos em um terço dos pacientes e diminuição da mortalidade em 20-25%. Ressalta-se também que esquemas terapêuticos com menores doses de antraciclinas são menos efetivos (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Juntamente a isso, é possível associar os 4 ciclos de AC com um dos seguintes esquemas: 6 ciclos de ciclofosfamida mais doxorrubicina mais 5-fluorouracila (FAC) ou

6 ciclos de ciclofosfamida mais epirrubicina mais 5-fluorouracila (FEC) ou 4 ciclos de AC mais taxano. Com isso, há uma vantagem de redução adicional de 15-20% na mortalidade (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Associar o taxano, como o paclitaxel ou docetaxel, sequencialmente a antraciclina não aumenta o risco de mortalidade com insuficiência cardíaca congestiva ou leucemia, diferentemente de maiores doses de antracíclicos. Dessa forma, pode-se fazer paclitaxel semanal por 12 semanas ou docetaxel a cada 3 semanas por 4 ciclos. O uso do paclitaxel semanal apresenta melhor tolerância com menor incidência de neutropenia febril, mialgia, astenia, intolerância digestiva, apenas tendo a neuropatia periférica mais incidente (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Se houver alguma contraindicação às antraciclinas, essa pode ser substituída pelo docetaxel no esquema junto a ciclofosfamida (TC) por 4 ciclos ou então, realizar a Qt com 6 ciclos de CMF (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Com relação ao carcinoma de mama invasivo, cerca de 20% apresentam superexpressão do HER-2 e metade desses são RH negativos, gerando um caráter mais agressivo. Para esse tipo tumoral, é indicado o uso do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado específico para o domínio extracelular do receptor transmembrana HER-2. Os esquemas de quimioterapia adjuvante associados ao trastuzumabe baseiam-se nas antraciclinas com ou sem uso dos taxanos (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Dessa forma, está indicado o uso do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo, confirmado por exame molecular, com alto risco de recidivar e já realizando o tratamento adjuvante (tumor inicial ou avançado) ou prévio (tumor avançado), sendo imprescindível seguir três critérios: ausência de doença cardíaca sintomática; fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da Qt com trastuzumabe; comorbidades compatíveis com expectativa de vida maior que 5 anos (BRASIL, 2018, p. 15-34).

5.2. Quimioterapia Neoadjuvante

Deve-se ressaltar que não há diferença em relação a ordem de indicar a Qt em relação ao tratamento cirúrgico, ou seja, pode ser antes ou depois da cirurgia caso a

doença esteja no início e tenha possibilidade de ser removida cirurgicamente. A Qt neoadjuvante é indicada, principalmente, quando a intervenção cirúrgica não é possível, nos estágios avançados (IIIA, IIIB, IIIC), ou quando não está indicado cirurgia, como nos carcinomas inflamatórios. E também quando se deseja realizar a cirurgia conservadora da mama. A maioria dos estudos indicam maior benefício da Qt neoadjuvante em pacientes operáveis e com estágio I a II (CONITEC, 2018).

Como vantagens da terapia neoadjuvante, o tamanho do tumor pode reduzir, permitindo cirurgia conservadora. Demonstra também a sensibilidade do tumor à Qt; fornece informação de prognóstico; e evita doença metastática em pacientes de alto risco. Como desvantagens, há risco de progressão e atraso no tratamento local definitivo e aumenta o risco de complicações cirúrgicas e radioterápicas (HOFF, PMG. et al, 2013).

Além disso, a decisão do tratamento neoadjuvante no câncer de mama varia conforme a classificação biológica e anatomopatológica do tumor, subdividindo-se em 3 grupos: tumores com RH positivo e ausência de superexpressão de HER-2; tumores com superexpressão de HER-2 com RH positivo ou negativo; tumores triplo-negativos (HOFF, PMG. et al, 2013).

Nos tumores com HER-2 negativo, as antraciclinas e os taxanos são amplamente utilizados, como na Qt adjuvante, podendo empregar doxorrubicina e ciclofosfamida por 4 ciclos ou realizar esse mesmo esquema, seguido do docetaxel por 4 ciclos também. Ou então, epirubicina, ciclofosfamida e docetaxel (HOFF, PMG. et al, 2013).

Já na Qt em tumores HER-2 positivo, o curso clínico da doença é pior, tendo um prognóstico mais reservado, com recidivas mais frequentes e precoces após o tratamento cirúrgico primário. Sendo assim, têm grandes indícios de melhores resultados no tratamento neoadjuvante. Dentre as terapias vigentes, o trastuzumabe, como anticorpo monoclonal, é o mais indicado. Junto a ele, pode-se adicionar a doxorrubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil ou fazer epirubicina. É importante ressaltar a grande preocupação de administrar antraciclinas e trastuzumabe pela possível cardiotoxicidade relacionada a tais medicações, sendo imprescindível monitorar a função cardíaca com ecocardiograma ou métodos cintilográficos (HOFF, PMG. et al, 2013).

5.3 Cardiotoxicidade das antraciclinas e do trastuzumabe

As antraciclinas podem causar toxicidade aguda que se manifesta durante ou poucos dias após a administração dos fármacos, cursando com taquicardia sinusal, taquiarritmias ou bradiarritmias. Já no período subagudo, a pericardite e a miocardite predominam e, cronicamente, a insuficiência cardíaca é o dano irreversível mais prevalente. Essa última pode se iniciar após dois ou três meses da infusão com as antraciclinas ou até mesmo no decorrer de anos, acarretando em redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo havendo ou não manifestações clínicas, de acordo com demais fatores de risco (KALIL, FR. et al, 2011).

A fisiopatologia é vasta, sendo a mais aceita com relação à cardiotoxicidade, o estresse oxidativo e peroxidação lipídica da membrana plasmática dos cardiomiócitos, com produção e liberação de espécies reativas de oxigênio resultando em fibrose e necrose miocárdica (HOFF, PMG. et al, 2013); (ZAMORANO, et al, 2016).

A toxicidade aguda das antraciclinas está relacionada com arritmia supraventricular, disfunção transitória de ventrículo esquerdo (VE) e alterações no ECG em menos de 1% dos pacientes imediatamente após infusão e usualmente reversível, no entanto, a disfunção de VE pode se tornar um evento progressivo (ZAMORANO, et al, 2016).

O prolongamento do intervalo QT pode ocorrer com o uso da doxorubicina, além disso outros fatores de risco para o prolongamento do QT podem estar associados, como o desbalanço eletrolítico, hipotireoidismo, causa medicamentosa, como exemplo os antidepressivo, antiemético e antibiótico, todos de uso rotineiro na oncologia, e sexo feminino, ou seja, os fatores de risco devem ser controlados antes, durante e após quimioterapia. O prolongamento do QT pode causar taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e até mesmo Torsades de Pointes. Dentre as arritmias supraventriculares, a mais comum é a Fibrilação Atrial, também associada a ocorrência de outras comorbidades como remodelamento de átrio esquerdo devido sobrecarga de VE (ZAMORANO et al, 2016).

Efeitos precoces ocorrem dentro do primeiro ano de tratamento, enquanto os tardios podem ocorrer após muitos anos, média de 7 anos após o tratamento. Pacientes acima de 65 anos, tratadas com doses usuais de antraciclinas, evoluem para insuficiência cardíaca

(IC) em mais de 10% dos casos. A cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas é provavelmente um fenômeno caracterizado pelo declínio progressivo da FEVE, inicialmente os pacientes são assintomáticos e os efeitos tardios surgem mediante fatores deflagradores, demonstrando que as antraciclinas afetam negativamente os mecanismos compensadores (ZAMORANO, et al, 2016).

Os fatores de risco para cardiotoxicidade das antraciclinas são: condições genéticas; sexo feminino; insuficiência renal; tempo de meia vida da dose cumulativa; regime de infusão; e qualquer condição de suscetibilidade cardíaca como hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca pré-existente; uso concomitante de outros quimioterápicos; radioterapia mediastinal; e extremos de idade (idosos com mais de 65 anos ou população pediátrica com menos de 18 anos) (ZAMORANO, et al, 2016). A ocorrência da disfunção ventricular sistólica e diastólica assintomática ou sintomática varia nas séries clínicas entre 5% e 30%, sendo mais frequente nos pacientes que possuem este perfil (KALIL, FR. et al, 2011).

Já os fatores de risco para o trastuzumabe induzir à cardiotoxicidade são: exposição prévia a antraciclinas; curto intervalo de tempo entre a administração de antraciclinas e o início dos ciclos com trastuzumabe; HAS pré-existente; baixa FE de VE e pessoas mais idosas (ZAMORANO, et al, 2016).

O tromboembolismo venoso (TEV) inclui trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), é uma grave complicação em pacientes oncológicos, sendo uma das principais causas de óbito. As neoplasias são associadas a aumento do risco de trombose em quatro vezes, e o tratamento com quimioterapia aumenta o risco em aproximadamente seis vezes (KALIL, FR. et al, 2011).

Para diagnóstico de eventos tromboembólicos, não existe uma estratégia de rastreio benéfica. O tratamento deste tipo de evento é mal abordado na literatura, o uso de terapias anti-trombóticas, trombólise ou intervenção endovascular deve ser discutido caso a caso com uma equipe multidisciplinar de cardio-oncologia. No caso de recorrência, o controle dos fatores de risco cardiovascular e a pesquisa de anticorpos anti-fosfolipídeos tem sido proposta (ZAMORANO, et al, 2016).

5.4 Exames para rastreio da cardiotoxicidade causada por antraciclinas e / ou trastuzumabe

De forma geral, a determinação de troponinas foi capaz de predizer com razoável acurácia o surgimento de insuficiência cardíaca clinicamente manifestada e a gravidade da disfunção ventricular esquerda. Mais importante, entre os pacientes que têm elevação desse marcador, aqueles em que o aumento persiste por mais de um mês após o uso do quimioterápico têm probabilidade de 85% de apresentar evento cardíaco maior no seguimento. Por sua vez, troponinas persistentemente indetectáveis têm alto valor preditivo negativo, identificando subgrupo de pacientes de muito baixo risco de cardiotoxicidade futura (KALIL, FR et al, 2011).

A dosagem de troponina e BNP (*brain natriuretic peptide*) monitoram a agressão miocárdica e se elevam precocemente e com maior frequência do que aquela reportada pela análise de fração de ejeção reduzida, sinalizando que a ocorrência de cardiotoxicidade deve estar subestimada quando se analisa apenas a queda da fração de ejeção e existem estudos sugerindo que a dosagem dos biomarcadores deve ser empregada para diagnóstico mais precoce da cardiotoxicidade. A troponina tem altas sensibilidade e especificidade para identificar injúria miocárdica e pode permanecer elevada mesmo após 30 dias de uso das antraciclinas (KALIL, FR. et al, 2011).

O eletrocardiograma é realizado rotineiramente na avaliação do paciente com fatores de risco para cardiotoxicidade. A detecção de arritmias ventriculares e supraventriculares, como a fibrilação atrial, deve alertar o clínico para a presença de lesão estrutural cardíaca (KALIL, FR. et al, 2011).

São necessárias a avaliação e a quantificação da função ventricular por métodos de imagem antes do início da quimioterapia cardiotóxica, por meio do ecodopplercardiograma ou da ventriculografia radioisotópica. O método escolhido deve ser mantido por todo o seguimento. Quando encontrados valores da FEVE < 50%, não se recomenda iniciar drogas com alto potencial de cardiotoxicidade, sendo adequado discutir com o oncologista a possibilidade de indicar esquema quimioterápico com menor risco cardiovascular. O ecocardiograma tem sido a opção mais utilizada pelo baixo custo, fácil acesso e caráter não invasivo (KALIL, FR. et al, 2011).

A avaliação inicial da FEVE deve ser feita antes do início do tratamento quimioterápico para se excluir cardiopatia preexistente e, durante o seguimento, deve-se reavaliar a FEVE com três, seis e 12 meses. Após a conclusão do tratamento quimioterápico o exame deve ser repetido a cada dois anos. Alterações na função diastólica do ventrículo esquerdo podem preceder o aparecimento de disfunção sistólica e a detecção precoce dessa disfunção pode ser útil para o diagnóstico de cardiotoxicidade. Apesar da sua popularidade e ampla aceitação, o ecocardiograma transtorácico bidimensional tem suas limitações. Um estudo recente com 50 mulheres portadoras de câncer de mama em tratamento adjuvante com trastuzumabe após quimioterapia com antraciclinas revelou baixa correlação entre ecocardiograma transtorácico bidimensional e ressonância magnética (RNM) cardíaca. Diferentemente, o ecocardiograma transtorácico tridimensional mostrou elevada correlação com RNM, podendo ser considerado uma alternativa para o monitoramento durante o tratamento com antraciclinas (KALIL, FR. et al, 2011).

No estudo de Barros, 2019 de coorte longitudinal e prospectivo, que avaliou a função do VE de 112 pacientes tratadas com doxorrubicina e/ou trastuzumabe entre janeiro de 2010 a dezembro de 2016, evidenciou-se que a presença de distúrbios de movimento de parede regional e diminuição do strain longitudinal são preditores independentes de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. A dissincronia do septo interventricular ou a hipocinesia segmentar podem estar presentes quando há edema ou dano celular focal. A disfunção diastólica não foi um preditor independente neste estudo, apesar de, em inúmeros outros, a disfunção diastólica preceder a disfunção sistólica (BARROS et al, 2019).

Segundo Yaylali (2016), em seu estudo retrospectivo, que avaliou alterações atriais em 53 pacientes com câncer de mama tratadas com antraciclinas, entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2013, e que não fizeram cardioproteção, a ecocardiografia bidimensional analisou atrasos eletromecânicos intra e interatrial. O atraso eletromecânico atrial é utilizado principalmente para prever fibrilação atrial, devido seu potencial arritmogênico. Foi demonstrado aumento no atraso eletromecânico intra e interatrial, além de disfunção diastólica de VE, que pode ser secundária à alteração elétrica atrial, constatando-se a cardiotoxicidade das antraciclinas (YAYLALI et al, 2016).

Diversas diretrizes internacionais recomendam a avaliação da FEVE em diferentes momentos do tratamento: (I) antes do início de terapia antineoplásica potencialmente cardiotoxica, (II) depois da administração de metade da dose total cumulativa ou após doses específicas de antraciclina ou equivalentes, e (III) após cada ciclo subsequente de quimioterapia. No seguimento, após a finalização do tratamento oncológico, recomenda-se avaliação da FEVE em intervalos variáveis, de acordo com o risco basal de cardiotoxicidade. O comportamento da FEVE no acompanhamento tem importante implicação terapêutica (KALIL, FR. et al, 2011).

O STE pode ser usado para detectar alterações sutis na função cardíaca de pacientes com doenças sistêmicas como câncer, bem como para diferenciar hipertrofia fisiológica da patológica que ocorre, respectivamente, em atletas e em pacientes com doenças de depósito. Esta tecnologia inovadora poderá levar a novas abordagens terapêuticas (ABDUCH, et al, 2014).

O estudo PREDICT, multicêntrico, envolvendo 165 pacientes, realizou 493 ecocardiogramas, objetivou avaliar medidas não invasivas para identificar cardiotoxicidade das antraciclina. Os ecocardiogramas foram realizados antes do início do tratamento, 6 e 12 meses após iniciar o tratamento. Já era de conhecimento a importância do *strain* para prever precocemente disfunção miocárdica, pois a simples medida da FEVE pode não prever desfechos. O PREDICT aponta para a importância de outras medidas, além do *strain* e *strain rate*, como preditoras de disfunção miocárdica, como índices de função contrátil derivados da relação entre volume-pressão ao final da sístole (elastância ao final da sístole E_s); o volume do VE quando a pressão sistólica é de 100 mmHg (V100); a carga total arterial (elastância efetiva arterial E_a) e o acoplamento ventricular-arterial (E_a/E_s). Todos os marcadores descritos encontraram-se alterados nos pacientes que tiveram disfunção miocárdica, porém alterações encontradas no *strain rate* longitudinal, V100 e E_a após 6 meses de tratamento, foram preditores independentes de disfunção miocárdica após 12 meses de tratamento (NARAYAN et al, 2017).

5.5 Medidas de cardioproteção

As medidas cardioprotetoras podem ser: identificar e tratar os fatores de risco cardiovascular; tratar as comorbidades como IC e Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP); evitar drogas que prolonguem o QT; tratar distúrbios hidroeletrólitos; limitar

a dose cumulativa das antraciclina; usar infusão contínua entre 48 e 96 horas para reduzir o pico dos níveis plasmáticos; usar doxorubicina lipossomal ou outro Qt de igual eficácia ou superioridade em pacientes de risco; usar dexrazoxane como alternativa; usar inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou bloqueador dos receptores de angiotensina II (BRA), beta-bloqueador (BB), estatina e exercício aeróbico (ZAMORANO, et al, 2016).

A diretriz da sociedade europeia para prevenção da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe recomenda um intervalo entre a administração de antraciclina e a introdução do trastuzumabe, deve-se fazer avaliação cardíaca antes e durante o tratamento, e profilaxia com iECA para controle de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e prevenção de disfunção de VE (ZAMORANO, et al, 2016).

Um estudo observacional avaliou a eficácia do enalapril e do carvedilol em pacientes com FE de VE menor ou igual a 45%, detectado durante quimioterapia com altas doses de antraciclina. Embora não houvesse grupo controle, toda FE de VE foi recuperada em 42% dos pacientes tratados com enalapril e carvedilol. O tratamento cardíaco específico dentro dos 6 meses após o término da quimioterapia, aumentou a probabilidade de recuperação da função de VE (ZAMORANO, et al, 2016).

Alimentação saudável, cessação do tabagismo, exercício regular e controle de peso devem ser aconselhados. Em particular, atividade aeróbica é a mais recomendada na cardioproteção, com esforço intenso, mas não extenuante (ZAMORANO, et al, 2016).

Atividade física aeróbia parece ser uma estratégia promissora para atenuar a disfunção de VE induzida pela doxorubicina, mas não tem o mesmo efeito para o trastuzumabe (ZAMORANO, et al, 2016).

6 – DISCUSSÃO

O CA de mama possui alta incidência no Brasil, sendo estimados 59.700 novos casos em 2018 e também em 2019, com 56,33 casos a cada 100 mil mulheres. Excetuando-se os tumores de pele não melanoma, o CA de mama é o principal tipo a acometer o sexo feminino em todas as regiões do Brasil, com exceção do Norte. Globalmente, o CA de mama é o mais prevalente e potencialmente maligno nas mulheres, perdendo apenas para os tumores de pele não melanoma. Além disso, essa foi a principal causa de óbito por câncer entre as mulheres (INCA, 2017). É importante ressaltar que a tendência é aumentar o número de casos diagnosticados com tal patologia na maioria das regiões mundiais, porém, houve queda da incidência nos países desenvolvidos (HARBECK. et al, 2017), sendo detectados declínios nas taxas de mortalidade já na década de 1990, refletindo as melhorias no diagnóstico precoce e intervenção terapêutica mais eficaz (INCA, 2017).

Sabe-se que mais de 95% das malignidades mamárias são classificadas em adenocarcinomas, dentre esses estão presentes os carcinomas invasivos/infiltrantes, ou seja, ultrapassam a membrana basal em direção ao estroma e está presente em 70 a 85% dos casos. Esse tem a capacidade de invadir a vasculatura e, consequentemente, linfonodos regionais e sítios à distância (VINAY, K. et al, 2010).

O tipo histopatológico invasivo mais comum, incidência superior a 90% dos casos, é o carcinoma ductal infiltrante (CDI). O segundo mais comum é o carcinoma lobular infiltrante (CLI), prevalente em 5 a 10% dos casos. As diretrizes do Ministério da Saúde baseiam-se nesses dois tipos e utilizam o termo CA de mama como sinônimo de CDI e CLI (CONITEC, 2018).

A classificação molecular do CA de mama pode ser realizada por imuno-histoquímica, uma análise genética a partir do material histopatológico. No entanto, clinicamente e, a fim de definição de tratamento, utiliza-se o status dos receptores hormonais de estrogênio, progesterona e do HER-2. O HER-2, quando positivo, é classificado de acordo com a IHQ em: 0/3 cruzeiros; 1/3 cruzeiros; 2/3 cruzeiros ou 3/3 cruzeiros, sendo definido como superexpressão do HER-2 a partir de 2/3 cruzeiros (CONITEC, 2018).

Ao escolher o esquema quimioterápico, precisa considerar o ganho absoluto após o tratamento contra as toxicidades inerentes. Muitos são capazes de aumentar a sobrevida

global e reduzir o risco de recorrência do câncer de mama. A fim de adequar o tratamento do CA de mama as condições clínicas e patológicas da paciente, considerando o estadiamento da doença, é possível utilizar diferentes esquemas de Qt, seja neoadjuvante, seja adjuvante.

Diante do exposto, nota-se a tamanha importância de compreender os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos de tal doença, uma vez que o atendimento do médico generalista e oncologista a tais pacientes será cada vez mais frequente. O presente estudo enfatiza os tratamentos quimioterápicos mais preconizados no carcinoma de mama invasivo e que desenvolvem cardiotoxicidade, como o emprego das antraciclina. Ao abordar os diferentes status dos receptores hormonais, enfatizando a superexpressão do HER-2, justifica-se o uso do AcMo trastuzumabe, que também leva a repercussões cardiotóxicas.

Está indicado o uso do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo, confirmado por exame molecular, com alto risco de recidivar e já realizando o tratamento adjuvante (tumor inicial ou avançado) ou prévio (tumor avançado) (BRASIL, 2018, p. 15-34).

Nesse ínterim, essa pesquisa é de fundamental importância no que concerne o tratamento da mulher acometida por câncer de mama, pois a mesma ao se beneficiar dos quimioterápicos entre outras terapias, poderá sofrer efeitos adversos com potencial de prevenção, mas de difícil reversibilidade, como as cardiopatias crônicas. Dessa forma, expandir o conhecimento sobre tal temática é de interesse para a saúde pública e privada, tendo em vista o prejuízo social e financeiro consequente. O CA de mama tem alta prevalência no Brasil e no mundo, requerendo esforços acadêmicos para sua compreensão, principalmente no que diz respeito as consequências do seu tratamento a curto e longo prazo.

Vale ressaltar, que o ensino da farmacologia, no que tange os efeitos adversos das drogas, prioriza a prevenção, o tratamento e reversão de acometimentos agudos e não o acompanhamento do paciente que evolui para uma doença crônica. Dessa forma, há uma lacuna a ser preenchida nesse processo de aprendizagem para a vida profissional, enfatizando a necessidade de um conhecimento amplo e multidisciplinar.

Esse estudo vem, portanto, sinalizar a importância de prevenir um pior desfecho cardíaco para as mulheres com CA de mama tratadas com antraciclinas e trastuzumabe e incentivar os médicos generalistas e oncologistas a manterem o rastreamento de possíveis complicações.

A temática é atual, estando em ápice nos congressos de oncologia nacionais e internacionais com sessões exclusivas da cardio-oncologia. As publicações brasileiras recentes e o *guideline* da sociedade europeia de cardiologia de 2017 sobre a toxicidade cardiovascular dos tratamentos quimioterápicos no câncer de mama indicam a necessidade de enfatizar esse tema.

Além disso, busca-se explorar e divulgar as repercussões no aparelho cardiovascular causadas por essas drogas e os principais métodos diagnósticos para prever essas alterações. Atuar diretamente no tratamento precoce é essencial e também fomentar a rápida identificação de uma condição já instalada, com o objetivo de oferecer um tratamento mais individualizado e holístico, acarretando em melhores prognósticos e sobrevidas.

6.1 Cardiotoxicidade das antraciclinas e do trastuzumabe

A IC é motivo de preocupação médica visto que à nível epidemiológico, segundo Kalil (2011), o prognóstico imposto ao paciente é mais obscuro que muitas neoplasias, pois trata-se de uma síndrome clínica, com repercussão em todos os sistemas devido a hipoperfusão dos tecidos com a demanda metabólica aumentada, resultando em baixa resposta às terapias implementadas.

O mecanismo pelo qual as antraciclinas causam cardiotoxicidade, tanto para Hoff (2013) quanto para Zamorano (2016), encontra-se mais voltado para a teoria do estresse oxidativo, que resulta na liberação de espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica da membrana plasmática das fibras musculares cardíacas, gerando remodelamento mediante fibrose miocárdica. Todavia, ainda é desconhecido o porquê da preferência por tais células em detrimento de outras (KALIL, FR. et al, 2011). Como a replicação e a transcrição do DNA são afetadas pelas antraciclinas, as proteínas e os fatores transcricionais são prejudicados, havendo redução das proteínas sarcométricas. Isso associado à degradação aumentada dos miofilamentos acarreta na sarcopenia cardíaca (KALIL, FR. et al, 2011).

A incidência de disfunção do ventrículo esquerdo é bastante variável entre as antraciclina, alcançando índices de 0,9 a 48%, epirubicina e doxorubicina, respectivamente (ZAMORANO, et al, 2016). A cardiotoxicidade das antraciclina (doxorubicina, epirubicina e idarrubicina) caracteriza-se por queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ocorrendo em 5% a 25% dos casos, inicia-se nas primeiras doses, e está relacionada à dose cumulativa, especialmente com doses acima de 400 mg/m² de superfície corpórea. Nessa, observa-se dano permanente miocárdico, caracterizado por apoptose dos miócitos, resultando em fibrose e perda da função cardíaca (KALIL, FR. et al, 2011).

Além disso, se o uso das antraciclina tiver associação com disfunção cardíaca recente e a paciente for tratada para IC, frequentemente ocorre recuperação funcional. Caso contrário, se disfunção cardíaca tardia, a IC é de difícil controle, pois a apoptose celular estará em fase avançada com consequente remodelamento cardíaco (ZAMORANO, et al, 2016).

Em pacientes que já possuem fatores de risco para cardiotoxicidade, como sexo feminino, que receberam dose cumulativa das antraciclina, infusões em alta velocidade, HAS, idosos, portadores de cardiopatia pré-existente, a curva da dose cumulativa *versus* cardiotoxicidade, é desviada para esquerda. Sendo assim, esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente ou quimioterápicos alternativos devem ser considerados (ZAMORANO, et al, 2016).

A cardiotoxicidade do trastuzumabe ocorre porque o coração superexpressa o antígeno HER-2, alvo de ação do AcMo, portanto, o principal efeito adverso desse AcMo deve ser monitorado para que seja possível a suspensão imediata do fármaco, segundo Brunton (2012). Pacientes HER2 positivo para câncer de mama, a cardiotoxicidade pelo trastuzumabe foi a razão mais comum para interrupção do tratamento em 13,5 % das pacientes (30% por IC, 70% por redução assintomática na fração de ejeção). No entanto, o risco de recidiva é alto e não existem ensaios randomizados para mostrar que as drogas usadas na IC podem melhorar a função cardíaca em pacientes tratados com trastuzumabe, contudo, verifica-se uma melhora nos pacientes que são tratados com iECA (ZAMORANO, et al, 2016). A cardiotoxicidade do trastuzumabe é muito mais aguda do que crônica, raramente causa apoptose, e ao término do tratamento, seus efeitos indesejáveis são reversíveis.

Para Kalil et al (2011), a cardiotoxicidade dos quimioterápicos se caracteriza por redução na FEVE sintomática ou não. Para os casos assintomáticos, esta redução deve alcançar valores entre 10 e 20% do valor basal ou abaixo do normal. Nos casos sintomáticos, fica evidente a IC. Nos casos agudos e subagudos, destacam-se as arritmias e as perimiocardites, já nos estados crônicos, a disfunção ventricular sistólica ou diastólica é a principal causa de ICC.

Sendo a fibrilação atrial a arritmia supraventricular mais comum resultante de cardiotoxicidade, seu tratamento baseia-se nas condutas determinadas pelas diretrizes, onde na presença de FA aguda (< 48 horas de duração), pode-se optar por cardioversão (CV) elétrica ou química. Porém, se a duração de FA for > 48 horas ou se o tempo for indeterminado, deve-se discutir o início de anticoagulação de acordo com riscos e benefícios. Idealmente, a anticoagulação deve ser mantida por três a quatro semanas, assim possibilitando a cardioversão sem risco aumentado de tromboembolismo, desde que seja mantida a anticoagulação por mais quatro semanas. Se houver disponibilidade, pode ser solicitado ecocardiograma transesofágico; na ausência de trombos intracavitários está autorizada CV no momento do diagnóstico. Se não houver instabilidade hemodinâmica, pode ser utilizada propafenona via oral ou intravenosa, na ausência de cardiopatia estrutural ou amiodarona intravenosa na presença de disfunção ventricular. Para manutenção do ritmo sinusal, não se indica utilização de droga antiarrítmica na FA sem fatores de riscos para recorrências e cujo fator desencadeante tenha sido corrigido. Caso o ritmo sinusal não se mantenha, são indicadas as mesmas drogas citadas anteriormente, respeitando, contudo, suas contraindicações. Para controle de frequência cardíaca são mais indicados betabloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos, pois o uso crônico da amiodarona ou o uso isolado do sotalol não é recomendado. Caso seja aguda com instabilidade hemodinâmica, indica-se cardioversão elétrica. Recomenda-se no manejo das arritmias, seguir as determinações estipuladas nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (KALIL, FR. et al, 2011).

A prevenção do prolongamento do QT se faz necessário, principalmente, para evitar Torsades de Pointes, para tal, deve-se prevenir o desequilíbrio eletrolítico através do uso de antieméticos, tratamento de diarreia, acompanhamento dos pacientes que fazem uso de diurético de alça, observação e controle de hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia se faz necessário (ZAMORANO, et al, 2016).

Eletrocardiograma e dosagem eletrolítica durante o tratamento deve ser considerado no início, 7 a 15 dias após iniciar o tratamento ou se houver alteração nas doses, mensalmente durante os 3 primeiros meses e depois periodicamente a depender do quimioterápico e das condições da paciente. Essas condutas são importantes no monitoramento das arritmias (ZAMORANO, et al, 2016).

O tratamento pode ser retomado numa dose reduzida até o QTc normalizar. Como a malignidade está comumente associada à substancial morbidade e mortalidade, os benefícios da eficácia da terapia oncológica superam o risco de Torsades de Pointes. Logo, se não existir terapia alternativa, a frequência de realização de ECG para monitorar o intervalo QT deve ser aumentada. Além disso, expor a paciente a outras drogas que prolongam o QT deve ser minimizado (ZAMORANO, et al, 2016).

A ocorrência de Torsades não é comum, caso ocorra, o tratamento é com sulfato de magnésio 10mL EV e algumas situações agudas, requerem o uso de marcapasso transvenoso e isoproterenol (agonista beta adrenérgico) titulado, para manter a frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto, a fim de prevenir novos episódios da arritmia. Se ocorrer arritmia ventricular sustentada com instabilidade hemodinâmica, a desfibrilação deve ser realizada (ZAMORANO, et al, 2016).

Enquanto o câncer causa um estado pró-trombótico, também predispõe a sangramentos. A presença de CA por si só, aumenta o risco de TEV em 4 vezes, quando associado à Qt, esse risco aumenta para 6 vezes. Portanto, a terapia antitrombótica não pode ser decidida baseando-se unicamente nos escores usados na população geral, até porque não foram validados em pacientes com CA. Em pacientes com CHA2DS2-VASC maior ou igual a 2, anticoagulação pode ser considerada se a contagem de plaquetas for maior que 5000/mm³, usualmente utilizando-se um antagonista da vitamina K e com um bom controle de coagulação. As opções de anticoagulação incluem enoxaparina, antagonista da vitamina K (com acompanhamento de INR) e NACO (novos anticoagulantes orais). Varfarina é frequentemente evitada nos pacientes com metástase e alto risco para sangramento, a enoxaparina é a preferida. O papel e a segurança dos NACO nos pacientes com câncer ainda não é claro. Embora os estudos com NACO excluam pacientes com menos de 100 000 plaquetas, uma meta-análise de pacientes com câncer, sugere que os NACO são seguros (ZAMORANO, et al, 2016).

A pericardite também é de ocorrência aguda/subaguda, os sintomas são clássicos e o tratamento para o derrame pericárdico consiste em anti-inflamatório não esteroidal (Aine) e colchicina. Pericardiocentese pode ser requerida para grandes derrames e para aqueles que causam comprometimento hemodinâmico, eventualmente seguido de cirurgia (ZAMORANO, et al, 2016).

6.2 Exames para rastreio da cardiotoxicidade causada por antraciclina e / ou trastuzumabe

Não existem estratégias para identificar se a disfunção cardíaca será reversível ou progressiva, contudo, a elevação de biomarcadores cardíacos, talvez seja um caminho para identificar pacientes sob risco de cardiotoxicidade crônica (ZAMORANO, et al, 2016).

Não existe consenso em quais intervalos a mensuração de troponina deve ser realizada nesse cenário, embora a maioria dos estudos tenha realizado dosagens sequenciais precoces e alguns protocolos incluam dosagem após um mês da finalização da quimioterapia. A troponina também parece ser capaz de identificar aqueles pacientes com risco de cardiotoxicidade por trastuzumabe, além de predizer aqueles que não terão reversibilidade de disfunção ventricular após seu uso (KALIL, FR. et al, 2011).

O início da cardioproteção pode ser considerado em pacientes com câncer que tiveram aumento da troponina durante o tratamento com altas doses de antraciclina. Em um ensaio clínico randomizado com 114 pacientes que receberam altas doses de quimioterapia e tiveram um aumento precoce (dentro de 72 horas após cada ciclo) nos níveis da troponina, um grupo recebeu enalapril e o outro placebo. Evidenciou-se incidência significativamente menor de eventos cardíacos, incluindo IC, disfunção assintomática de VE, após um acompanhamento de 12 meses, no grupo tratado com enalapril (ZAMORANO, et al, 2016).

A dosagem de troponina pode predizer prognóstico. Pacientes que mantêm seus índices aumentados por, pelo menos 1 mês, têm 85% de chance de desenvolver um evento cardiovascular maior, enquanto aqueles que se apresentam com troponinas baixas ou indetectáveis, o biomarcador se mostra como importante fator preditivo negativo para eventos cardiovasculares, segundo Kalil (2011).

O peptídeo natriurético do tipo B e o fragmento aminoterminal de seu precursor ([NT-pró-BNP]), liberado em resposta à sobrecarga de pressão, volume e aumento da tensão parietal do ventrículo esquerdo, também são preditores da gravidade da lesão miocárdica. Aumentam mesmo sem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, o que demonstra alta sensibilidade do BNP em prever cardiotoxicidade. No entanto, poucos ensaios avaliaram o uso do BNP como *screening* inicial (KALIL, FR. et al, 2011).

A indefinição de pontos de corte amplamente aplicáveis e a grande variabilidade na sua mensuração ainda limitam as implicações práticas de dosagem dos biomarcadores no contexto da cardiotoxicidade no tratamento oncológico, no entanto, a Diretriz Brasileira de Cardiotoxicidade, sugere o seguinte protocolo de acompanhamento representado na tabela 13.

Tabela 13. Monitoramento por biomarcadores.

Classe	Indicação	Nível de evidência
Ila	Dosagem precoce de troponinas (0h, 24h, 72h após cada ciclo) e BNP (ou NT-ProBNP) para pacientes de alto risco para cardiotoxicidade	B
Ila	Dosagem tardia de troponinas e BNP (ou NT-ProBNP) – 1 mês após o ciclo	C
Iib	Dosagem de peptídeos natriuréticos para seguimento ambulatorial de cardiotoxicidade	C

Fonte: KALIL, FR. et al, 2011.

Apesar da RM cardíaca ser um excelente exame para determinar função cardíaca, ele é de alto custo e não está amplamente disponível, sendo hoje utilizada como alternativa ou em ambientes de pesquisa (KALIL, FR. et al, 2011).

Considerando os exames de imagem disponíveis, o ecocardiograma é o exame de eleição, de baixo custo, boa sensibilidade e especificidade, logo seus critérios aceitos e validados para suspensão do tratamento se houver redução da FEVE maior que 10% e/ou redução para valores absolutos menores que 50%. A utilização desses critérios implicou redução substancial do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica em diversos estudos observacionais. A desvantagem deste tipo de estratégia, entretanto, é a de que o diagnóstico de cardiotoxicidade ocorre apenas quando a lesão já está estabelecida e, na sua maior parte, é irreversível (KALIL, FR. et al, 2011).

A avaliação do *strain* de VE através de um software próprio que avalia a deformidade, tornou-se ferramenta segura e amplamente utilizada para prever

cardiotoxicidade, no entanto este parâmetro isolado, apesar de alguns estudos mostrarem seu valor como variável independente, não determina a suspensão do tratamento. Atualmente, não existe evidência para guiar a cardioproteção se sinais precoces de disfunção miocárdica subclínica for detectada durante avaliação preventiva no *ECO-strain*. O *ECO-strain* talvez seja a ferramenta mais sensível para detectar cardiotoxicidade precoce, mas de acordo com as evidências disponíveis, o tratamento do câncer não deve ser suspenso, interrompido ou reduzido baseado somente nas alterações do *ECO-strain* (ZAMORANO, et al, 2016).

6.3 Cardioprofilaxia

Pacientes com câncer de baixo risco, que realizam doses cumulativas de antraciclina, podem considerar medicação cardioprotetora profilática. Um pequeno estudo randomizado com adultos com neoplasia hematológica e que fizeram altas doses de antraciclina, um grupo foi tratado com enalapril e carvedilol em doses para IC, *versus* grupo com tratamento normal, as medicações foram iniciadas antes do primeiro ciclo de quimioterapia. A redução na fração de ejeção observada no grupo controle nos 6 meses de acompanhamento foi prevenida nos pacientes que receberam ambas drogas. Se pacientes com baixo risco, que são tratados com antraciclina, também lucram com o tratamento preventivo com iECA, BRA ou BB, permanece controverso, e nenhuma recomendação pode ser feita até o momento (ZAMORANO, et al, 2016).

Pacientes com câncer e clínica pré-existente de IC ou disfunção de VE significativa, requerem consulta com cardiologista, preferencialmente um especialista em cardio-oncologia, quando disponível, e o risco *versus* benefício deve ser considerado de acordo com as opções de quimioterapia, devendo ser discutido com a equipe da oncologia. Opções que incluem quimioterapia não cardiotóxica precisam ser consideradas, bem como antraciclina com baixa cardiotoxicidade, como a doxorubicina lipossomal, redução de dose e/ ou a adição de droga cardioprotetora, tal como os iECAs, BBs, antagonistas da aldosterona ou dexrazoxane (ZAMORANO, et al, 2016).

A Primeira Diretriz Brasileira de Cardiotoxicidade, destaca os benefícios do enalapril e do carvedilol na prevenção de disfunção cardíaca e insuficiência cardíaca após o uso de antraciclina. Além disso, seu uso precoce é importante para recuperação da

função ventricular esquerda. Portanto, as recomendações para fármacos cardioprotetores, foram estabelecidas e descritas abaixo, conforme a tabela 14.

Tabela 14. Recomendações para o uso de agentes cardioprotetores para a prevenção da miocardiopatia associada a antraciclina.

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Uso de IECA em pacientes com evidências de lesão miocárdica (elevação de troponina I, ou BNP ou alteração ecocardiográfica) logo após quimioterapia	B
IIa	Uso do carvedilol em pacientes com evidências de lesão miocárdica (elevação de troponina I, ou BNP ou alteração de ecocardiografia) logo após quimioterapia	C
IIa	Uso de dexrazoxane pré-quimioterapia para prevenção de insuficiência cardíaca em pacientes de alto risco de cardiotoxicidade	A
III	Uso de agentes cardioprotetores como N-acetilcisteína, coenzima Q10, combinações de vitaminas E e C e N-acetilcisteína ou L-carnitina	C

Abreviaturas: IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BNP: brain natriuretic peptide.

Fonte: KALIL, FR. et al, 2011.

Atualmente, a licença europeia para o uso do dexrazoxane é somente para adultos com câncer de mama avançado ou metástase de CA de mama, que receberam uma dose cumulativa > 300 mg/m² de doxorubicina ou > 540 mg/m² de epirrubina e deveria se beneficiar da terapia contínua com antraciclina (ZAMORANO, et al, 2016).

Os iECAs e os BRAs, por bloquearem o eixo neuro-hormonal, atuam na vasodilatação, na redução da retenção hídrica, reduzem o efeito adrenérgico hormonal. Já os BB, por reduzirem a ação simpática, promovem aumento do tempo de diástole, reduzem consumo energético e de oxigênio pelo miocárdio, melhoram a perfusão coronariana. Os inibidores diretos da aldosterona são responsáveis por inibir a ação adrenérgica e hipertensiva deste hormônio. A terapia descrita, é altamente eficaz no tratamento da IC, na prevenção do remodelamento das fibras, no aumento da sobrevida e na redução da hospitalização, no entanto, existem aqueles que são refratários. Para esses, o recurso, no caso de não recidiva do câncer em 5 anos, seria o transplante cardíaco.

Em pacientes com doença metastática que desenvolveram IC, àquelas tratadas com iECA e BB recuperaram a FE de VE em 12 meses, e as imunossuprimidas com trastuzumabe não necessariamente apresentaram novamente IC (ZAMORANO, et al, 2016).

Adicionalmente, em pacientes com CA de mama e FEVE normal, antes de receber trastuzumabe e antraciclina, fazendo uso contínuo de BB, reduziram a incidência de IC.

Para aquelas que não foram tratadas com antraciclinas, antes do trastuzumabe, não existe recomendação de cardioproteção que possa ser feita (ZAMORANO, et al, 2016).

O *National Cancer Research Institute* do Reino Unido recomenda que, se FEVE cair para menos que 45% ou mais que 10% do valor de base para um valor entre 45 e 49%, trastuzumabe deve ser interrompido e iECA deve ser iniciado, trastuzumabe pode ser reiniciado se FEVE for restaurada para mais de 49%. Se FEVE cair acima de 50%, mas permanecer maior que 44%, trastuzumabe pode ser continuado, mas um iECA deve ser iniciado. Se a redução ocorrer a despeito do iECA, o paciente deve ser referido para cardiologista e preferencialmente para um serviço de cardio-oncologia (ZAMORANO, et al, 2016).

Quando há interrupção do tratamento com trastuzumabe por um período maior ou igual a 6 semanas, pode-se repetir a dose inicial, independente do motivo da descontinuação. Se houver duas interrupções consecutivas ou até mesmo três, o uso dessa medicação deve ser suspenso permanentemente (CONITEC, 2018).

A reversão da disfunção do VE e a oportunidade para retomar a administração de trastuzumabe após a melhora na IC, precisa ser avaliado de maneira rápida e a conduta deve ser individualizada (ZAMORANO, et al, 2016). Uma sugestão para segmento dos pacientes tratados com trastuzumabe está estabelecido na tabela 15.

Tabela 15. Recomendações do segmento dos pacientes durante o tratamento com trastuzumabe.

Classe	Indicação	Nível de evidência
Classe I	Manutenção do tratamento em pacientes assintomáticos com FEVE normal que não apresentam redução da FEVE	C
Classe I	Manutenção do tratamento em pacientes assintomáticos com queda da FEVE > 10% mas ainda com valor dentro da normalidade. Recomenda-se repetir ecocardiograma em 4 semanas	C
Classe I	Manutenção do tratamento em pacientes assintomáticos com queda da FEVE entre 10% e 15% mas ainda com valor acima de 40%. Recomenda-se iniciar terapia com betabloqueador e iECA e repetir ecocardiograma em 2 a 4 semanas. Se não houver recuperação da função, recomenda-se suspender o trastuzumabe	C
Classe I	Interrupção do tratamento em pacientes assintomáticos com queda da FEVE > 15% ou FEVE < 30%. Recomenda-se terapia com betabloqueador e iECA e repetir ecocardiograma em 2-4 semanas. Se a FEVE não melhorar, manter terapia suspensa. Se a FEVE estiver acima de 45%, pode se reiniciar o trastuzumabe	C
Classe I	Pacientes sintomáticos com queda da FEVE > 10%, mas ainda com valor dentro da normalidade, podem ter seu tratamento continuado. Recomenda-se terapia com iECA e betabloqueador e repetir ecocardiograma em 2 a 4 semanas. Se a FEVE permanecer estável ou melhorar, a terapia deve ser mantida. Se houver queda, o trastuzumabe deve ser suspenso	C
Classe I	Interrupção do tratamento em pacientes sintomáticos com queda da FEVE > 15%	C

Fonte: KALIL, FR. et al, 2011.

É importante sinalizar que atividade física regular, principalmente aeróbica, dieta equilibrada e cessação do tabagismo são atitudes que melhoram qualidade de vida e devem ser incentivadas, além do ganho comprovado na profilaxia de eventos cardiovasculares.

7 – CONCLUSÃO

Avanços no tratamento do câncer aumentaram a sobrevida das pacientes, mas também aumentaram a morbidade devido aos seus efeitos adversos. As doenças cardiovasculares estão entre os efeitos adversos mais frequentes e devido a isso, existe uma preocupação com os agravos prematuros que podem causar aos sobreviventes de câncer, inclusive podem aumentar os riscos de morte dentro dessa população. Os efeitos cardiotóxicos podem afetar diretamente a função ou a estrutura cardíaca, ou indiretamente podem acelerar o desenvolvimento de doença cardiovascular principalmente nos portadores de fatores de risco (ZAMORANO, et al, 2016). As pacientes submetidas ao tratamento com antraciclinas, podem desenvolver IC até 10 anos após a terapia.

O despreparo em prever consequências a longo prazo pode resultar em falha na prevenção do efeito adverso ou na interrupção equivocada do tratamento de um câncer passível de ser curado (ZAMORANO, et al, 2016). Sendo assim, a monitorização regular através de dosagem de biomarcadores, a realização de ecocardiograma, incluindo avaliação do *strain*, eletrocardiograma, se mostraram como propedêutica bastante eficaz na cardioprofilaxia.

O paciente deve ser aconselhado a mudanças no estilo de vida e instruído a identificar sinais e sintomas de alteração cardiovascular (ZAMORANO, et al, 2016), como palpitação, dor torácica, dispneia, ortopneia, edema, entre outros. A profilaxia da cardiotoxicidade perpassa por fatores não modificáveis, como idade, gênero, alteração estrutural já presente ou comorbidade cardiovascular em tratamento, e modificáveis, como velocidade de infusão, selecionar drogas menos tóxicas, bem como evitar o uso concomitante de antraciclinas e trastuzumabe.

A descontinuação da cardioproteção na IC não é recomendada. O uso das medicações que classicamente impedem o remodelamento cardíaco, como iECA, BRA, BB e bloqueador direto da aldosterona são fármacos modificadores de desfecho. A disfunção cardíaca resultante da terapia com trastuzumabe, é frequentemente reversível, interromper o tratamento para IC depois da normalização da FEVE pode ser considerado nessas pacientes (ZAMORANO, et al, 2016).

Portanto, diante da necessidade de uma abordagem médica mais holística com as pacientes que possuem CA de mama em tratamento com antraciclinas e trastuzumabe,

observou-se nessa pesquisa que os riscos para o estabelecimento de uma doença crônica é uma grande preocupação da cardio-oncologia. A terapia proposta para tratamento de um câncer não pode ser a causadora de outra comorbidade crônica e de difícil manejo clínico. Tão logo, os objetivos desse estudo em aprofundar o conhecimento acerca dos quimioterápicos utilizados, elucidar sua cardiotoxicidade e determinar medidas preventivas de cardioproteção foram contemplados através da análise crítica das referências voltadas para o assunto.

Considerando a relevância dessa pesquisa para a sociedade, recomenda-se que mais estudos sejam aplicados nessa área, a fim de desvendar a conduta na prática médica cotidiana. Tendo em vista que as recomendações já foram estipuladas na literatura, seria interessante conhecer como as equipes médicas multidisciplinares conduzem cada caso.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDUCH, Maria Cristina Donadio et al. **Estudo da Mecânica Cardíaca pelo Speckle Tracking**. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 102, n. 4, p. 403-412, Apr. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2014000400011&lng=en&nrm=iso> Acessado em: 26 de agosto 2019.
2. ARAUJO, J.D. **Polarização epidemiológica no Brasil**. Epidemiol. Serv. Saúde. Brasília, v.21, n.4, p.533-538, dic. 2012. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S16794974201200040002&lng=es&nrm=iso> Acessado em: 2 de março 2019. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742012000400002>.
3. BARROS, MVL; MACEDO, AVS; SAVARE, SI et al. **Alteração Contrátil Segmentar Ventricular Esquerda é Preditor Independente de Cardiotoxicidade em Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento Quimioterápico**. Arq Bras Cardiol. São Paulo. 2019; 112(1):50-56. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2019/v11201/alteracao-contratil-segmentar-ventricular-esquerda-e-preditor-independente-de-cardiotoxicidade-em-pacientes-com-cancer-de-mama.asp>> Acessado em: 24 de agosto de 2019.
4. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acessado em: 01 de março de 2019.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Portaria conjunta nº 04, de 23 de janeiro de 2018. Aprova as **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 01 fev. 2018. Ed.23, Seção 1, p. 15-34.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia do SUS. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama**. Relatório de Recomendação. Julho, 2018. Disponível em: <

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_DDT_CarcionomadeMama_Julho_2018.pdf>. Acessado em: 04 de outubro de 2019.

7. BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. São Paulo: Editora AMGH, 2012.

8. CARON, J.; NOHRIA, A. **Cardiac Toxicity from Breast Cancer Treatment: Can We Avoid This?** Current Oncology Reports (2018) 20:61. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11912-018-0710-1>> Acessado em: 03 de março de 2019.

9. DARBY, S. C.; EWERTZ, M.; MCGALE, P.; BENNET, A. M.; BLOM-GOLDMAN, U.; et al. **Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer**. New England Journal of Medicine 2013; 368(11), 987–998. Disponível em <DOI: 10.1056/NEJMoa1209825> Acessado em: 03 de março de 2019.

10. EIGIER DIAGNÓSTICOS. **Entenda como se formam os diferentes tipos de câncer de mama**. Disponível em: < <https://eigierdiagnosticos.com.br/blog/doencas/tipos-cancer-de-mama/>> Acessado em: 04 de outubro de 2019.

11. FELIPE ADESONCOLOGIA. **Carcinoma ductal e carcinoma lobular. Entenda as diferenças entre esses dois tipos de câncer de mama**. Disponível em: <<http://drfelipeades.com/2016/09/19/carcinoma-ductal-e-carcinoma-lobular-entenda-as-diferencas-entre-esses-dois-tipos-de-cancer-de-mama/>> Acessado em: 04 de outubro de 2019.

12. GERHARDT, T.E.; SILVEIRA, D.T. **Métodos de Pesquisa**. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/cursopgdr/downloadsSerie/derad005.pdf>> Acessado em: 02 de março de 2019.

13. HARBECK, N.; GNANT, M. **Breast Cancer**. Lancet 2017; 389: 1134–50.

14. HOFF, P.M.G.; KATZ A.; CHAMMAS, R. et al. **Tratado de Oncologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

15. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.** Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.
16. KALIL FILHO R.; HAJJAR, L.A.; BACAL F.; HOFF, P.M.; DIZ, M. P.; GALAS F.R.B.G.; et al. **I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia.** Arq Bras Cardiol 2011; 96(2 supl.1): 1-52. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2011/diretriz_cardio_oncologia.pdf>. Acessado em: 28 de fevereiro de 2019.
17. MARINHO, F.; PASSOS, V.M.A.F.; BARBOSA, E. **Novo século, novos desafios: mudança no perfil da carga de doença no Brasil de 1990 a 2010.** Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. 2016, v. 25, n. 4. pp. 713-724. Acessado em: 02 março 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000400005>>.
18. NARAYAN HK, Wei W, Feng Z, et al. **Cardiac mechanics and dysfunction with anthracyclines in the community: results from the PREDICT study.** Open Heart 2017;4:e000524. doi:10.1136/openhrt-2016000524. Disponível em: <<https://openheart.bmj.com/content/4/1/e000524>> Acessado em 24 de agosto de 2019.
19. **Racionalidade e métodos: estudo BREATHE I registro brasileiro de insuficiência cardíaca.** Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v. 100, n. 5, p. 390-394, maio 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013000500001&lng=pt&nrm=iso>. Acessado em: 02 de março de 2019.
20. SOBOTTA, **ATLAS DE ANATOMIA HUMANA.** Volume 2-Tronco, Vísceras e Extremidade Inferior. 21 ed: p.54-55; Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.
21. VIEIRA, N.F.; ZOLA, F.E.; ADES, F.; COLLI, L.M.; ALMEIDA, T.L. **Diretrizes SBOC-Carcinoma de Mama** Disponível em: <<https://www.s boc.org.br/diretrizes-sboc-publico>> Acesso em: 18 de abril de 2019.
22. VIEIRA, S. C. **Câncer de mama: Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional Piauí 2017**– Teresina: EDUFPI, 2017. 328 p.

23. VINAY, K.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; ASTER, J.C. **Robbins e Cotran, bases patológicas nas doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
24. YAYLALI, Yalin Tolga et al. **Função Atrial em Pacientes com Câncer de Mama Após tratamento com Antraciclina**. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo ,v. 107, n. 5, p. 411-419, Nov. 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016004400411&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 24 de agosto de 2019.
25. ZAMORANO, J.L.; LANCELLOTTI, P.; et al. **The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)**. European Journal of Heart Failure (2016) doi:10.1002/ejhf.654 (2017) 19, 9–4.