

# **Cancro da Mama – Farmacoterapia e Intervenção do Farmacêutico**

**Laura Rodrigues Vicente**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição**



# **Cancro da Mama – Farmacoterapia e Intervenção do Farmacêutico**

**Laura Rodrigues Vicente**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição**



## Declaração de autoria de trabalho

Cancro da Mama – Farmacoterapia e Intervenção do Farmacêutico

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Faro, setembro de 2023

---

(Laura Rodrigues Vicente)

**Copyright© 2023 Laura Rodrigues Vicente**

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*



*“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido.  
Agora é hora de compreender mais para temer menos.”*

**Marie Curie**



## Agradecimentos

Ao meu orientador, **Professor Doutor Jaime Conceição**, que me acompanhou durante a realização deste desafio. Agradeço pela confiança depositada, pelo rigor científico, motivação e dedicação que foram essenciais para enriquecer a presente Dissertação.

Aos **professores do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve**, que desempenharam um papel fundamental no meu crescimento académico e profissional em diversas áreas, contribuindo positivamente para o futuro brilhante da profissão farmacêutica, por meio da inspiração aos estudantes.

Às minhas orientadoras de estágio em farmácia comunitária e hospitalar, **Dra. Ana Catarina Semião** e **Dra. Cláudia Caleiro Bonifácio**, por evidenciarem o valor da profissão farmacêutica e o papel desta classe na sociedade e na promoção da saúde pública.

Um agradecimento especial aos meus **pais**, o meu maior exemplo de persistência e determinação, pelo amor, apoio incondicional e constante incentivo para lutar pelos meus sonhos. Por serem o meu porto seguro e por estarem ao meu lado em todas as minhas conquistas, que também são as deles.

À minha **família** e **amigos** de longa data, pelo carinho, por sempre acreditarem em mim e por marcarem presença em todas as etapas do meu percurso académico e vida.

Ao **Tomás**, pela constante compreensão e cumplicidade. Mesmo à distância foi um pilar essencial para iluminar e ajudar a superar todos os obstáculos encontrados pelo caminho.

Aos meus colegas de curso e, em especial, às amigadas que construí, **Filipa, Cheila, Jéssica, Andreea e João**, aos meus **padrinhos, afilhados e netos** de curso obrigada por todos os momentos partilhados ao longo destes cinco anos. Obrigada por me acolherem e me terem mostrado o verdadeiro significado do lema “*estudar onde é bom viver*”. Obrigada pela vossa amizade que já deixa muita saudade e que quero levar para a vida.

A todos aqueles que me acompanharam ao longo desta etapa que agora termina,

O meu sincero obrigada!

## Resumo

O cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo, sendo o carcinoma da mama, de origem heterogênea e multifatorial, a neoplasia com maior incidência entre as mulheres.

Apesar da evolução científica e do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, o cancro da mama ainda continua a ser associado a elevada prevalência e mortalidade.

O cancro da mama pode ser distinguido em três tipos principais, isto é, recetor hormonal positivo/HER2 negativo, HER2 positivo e triplo negativo, que influenciam a resposta às terapêuticas e os resultados clínicos.

O tratamento da neoplasia é de extrema complexidade e pode ser sistémico (quimioterapia, hormonoterapia e terapêuticas dirigidas), local (cirurgia e radioterapia) ou a associação de ambos. Em relação à farmacoterapia, destacam-se os conjugados anticorpo-fármaco, como o trastuzumab deruxtecano, o trastuzumab emtansina e o sacituzumab govitecano.

Considerando a carga significativa que o cancro da mama representa tanto para os pacientes, quanto para os sistemas de saúde, é de evidenciar a importância da implementação de mecanismos eficazes de mitigação do risco e de estratégias de prevenção para impedir o desenvolvimento e progressão da doença.

Dada a sua acessibilidade, os farmacêuticos, como especialistas do medicamento, desempenham um papel essencial na consciencialização sobre os sinais e sintomas do cancro da mama, contribuindo para o rastreio precoce e otimização dos tratamentos.

**Palavras-chave:** Cancro da Mama; Farmacoterapia; Incidência; Rastreio; Farmacêutico.



## Abstract

Cancer is one of the main causes of death worldwide, with breast carcinoma, of heterogeneous and multifactorial origin, being the neoplasm with the highest incidence among women.

Despite scientific evolution and the development of new therapeutic strategies, breast cancer still continues to be associated with high prevalence and mortality.

Breast cancer can be distinguished into three main types, that is, hormone receptor positive/HER2 negative, HER2 positive and triple negative, which influence the response to therapies and clinical results.

The treatment of neoplasia is extremely complex and can be systemic (chemotherapy, hormone therapy and targeted therapies), local (surgery and radiotherapy) or a combination of both. Regarding pharmacotherapy, antibody-drug conjugates stand out, such as trastuzumab deruxtecan, trastuzumab emtansine and sacituzumab govitecan.

Considering the significant burden that breast cancer represents for both patients and health systems, it is important to highlight the importance of implementing effective risk mitigation mechanisms and prevention strategies to prevent the development and progression of the disease.

Given their accessibility, pharmacists, as medicinal product specialists, play an essential role in raising awareness about the signs and symptoms of breast cancer, contributing to early screening, and optimizing treatments.

**Keywords:** Breast Cancer; Pharmacotherapy; Incidence; Screening; Pharmacist.



# Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo .....	iii
Abstract.....	v
Índice .....	vii
Índice de Figuras.....	xi
Índice de Quadros.....	xiii
Lista de Abreviaturas .....	xv
<b>1. Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Cancro da Mama .....</b>	<b>3</b>
2.1. Epidemiologia .....	3
2.2. Definição.....	6
2.3. Fisiopatologia.....	7
2.4. Tipos de cancro.....	8
2.4.1. Cancro da mama recetor hormonal positivo e HER2 negativo .....	9
2.4.2. Cancro da mama HER2 positivo .....	10
2.4.3. Cancro da mama triplo negativo .....	10
2.4.4. Outros tipos de cancro .....	12
2.4.4.1. Cancro da mama inflamatório.....	12
2.4.4.2. Doença de Paget da mama.....	13
2.4.4.3. Angiossarcoma da mama .....	13
2.4.4.4. Tumor filoide .....	14
2.4.4.5. Cancro da mama masculino .....	14
2.5. Biomarcadores.....	15
2.5.1. Recetores hormonais.....	16
2.5.2. Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 .....	16
2.5.3. Ki67 .....	17
2.5.4. Ligando de morte programada 1.....	17
2.5.5. Linfócitos infiltrantes de tumores .....	17
2.5.6. Mutações no gene do cancro da mama .....	18
2.5.7. Mutação PIK3CA .....	19
2.5.8. Enzima conjugadora de ubiquitina E2C.....	19
2.6. Sinais e sintomas .....	20
2.7. Etiologia e fatores de risco .....	21
2.7.1. Causas biológicas .....	22
2.7.2. Causas comportamentais .....	26
2.7.3. Causas sociais .....	29
2.7.4. Causas físicas .....	31
2.7.5. Fatores de risco em função dos subtipos de cancro .....	32
2.8. Prevenção .....	33

2.9.	Rastreio.....	35
2.9.1.	Mamografia .....	36
2.9.2.	Autoexame mamário e exame clínico da mama .....	40
2.9.3.	Ultrassom da mama.....	41
2.9.4.	Ressonância magnética mamária .....	42
2.9.5.	Biópsia da mama .....	43
2.9.5.1.	Aspiração por agulha fina .....	44
2.9.5.2.	Biópsia por agulha de núcleo .....	45
2.9.5.3.	Biópsia cirúrgica da mama.....	46
2.9.5.4.	Cirurgia de linfonodo .....	47
2.9.5.5.	Testes de imagem mamário novos e experimentais.....	48
2.9.6.	Diretrizes de rastreio .....	49
2.9.6.1.	Diretrizes de rastreio em Portugal .....	51
2.9.6.2.	Qual a idade ideal para iniciar o rastreio do cancro da mama?.....	52
2.10.	Diagnóstico .....	53
2.10.1.	Estadiamento.....	54
<b>3.</b>	<b>Farmacoterapia.....</b>	<b>57</b>
3.1.	Cancro da mama RH+/HER2- .....	58
3.2.	Cancro da mama HER2+ .....	59
3.3.	Cancro da mama TN .....	62
3.4.	Tamoxifeno .....	64
3.5.	Fulvestrant.....	66
3.6.	Letrozol .....	68
3.7.	Bicalutamida .....	69
3.8.	Paclitaxel.....	71
3.8.1.	Nab-paclitaxel .....	73
3.9.	Doxorrubicina .....	75
3.10.	Ciclofosfamida .....	78
3.11.	Ribociclib.....	80
3.12.	Olaparib .....	82
3.13.	Trastuzumab .....	84
3.14.	Pertuzumab .....	86
3.14.1.	Pertuzumab + Trastuzumab .....	88
3.15.	Pembrolizumab.....	89
3.16.	Atezolizumab .....	91
3.17.	Bevacizumab.....	92
3.18.	Trastuzumab deruxtecano.....	93
3.19.	Trastuzumab emtansina .....	96
3.20.	Sacituzumab govitecano.....	98
3.21.	Outras linhas de tratamento .....	100
3.21.1.	Cisplatina .....	100

3.21.2.	Fluorouracilo .....	101
3.21.3.	Capecitabina .....	101
3.21.4.	Gemcitabina.....	102
3.21.5.	Vinorelbina .....	103
3.21.6.	Metotrexato.....	103
3.21.7.	Alpelisib .....	104
3.21.8.	Everolimus .....	105
3.21.9.	Lapatinib .....	106
3.21.10.	Margetuximab .....	106
3.21.11.	Cetuximab.....	107
3.22.	Novas abordagens terapêuticas .....	108
3.22.1.	Células CAR-T .....	108
3.22.2.	Terapia direcionada à proteólise (PROTAC) .....	109
3.22.3.	Vacinação.....	111
3.23.	Acesso à terapêutica.....	113
3.24.	Gestão dos benefícios e riscos no tratamento oncológico .....	115
<b>4.</b>	<b>Medidas não farmacológicas .....</b>	<b>118</b>
4.1.	Cirurgia.....	118
4.1.1.	Cirurgia de conservação da mama .....	119
4.1.2.	Mastectomia .....	120
4.1.3.	Cirurgia de reconstrução mamária .....	122
4.2.	Radioterapia .....	123
4.2.1.	Radioterapia de feixe externo .....	124
4.2.2.	Radioterapia de feixe interno ou braquiterapia.....	126
4.3.	Supressão do ovário no cancro da mama RH+ .....	127
4.4.	Medicina tradicional, complementar e integrativa.....	128
4.4.1.	Canabinoides .....	130
4.5.	Acompanhamento psicológico .....	133
<b>5.</b>	<b>Caso clínico.....</b>	<b>136</b>
<b>6.</b>	<b>Papel do Farmacêutico.....</b>	<b>139</b>
6.1.	Farmacêuticos Comunitários .....	140
6.2.	Farmacêuticos Hospitalares .....	142
6.3.	Projeto Operação Luz Verde.....	144
<b>7.</b>	<b>Conclusões e Perspetivas Futuras .....</b>	<b>147</b>
	Referências bibliográficas.....	149
	Anexos .....	185



## Índice de Figuras

<b>Figura 2.1.1.</b> Número estimado de mortes do sexo feminino por cancro da mama no mundo, em 2020. Adaptado de (16).....	3
<b>Figura 2.1.2.</b> Número estimado de mortes do sexo feminino por cancro da mama em Portugal, em 2020. Adaptado de (16).....	3
<b>Figura 2.1.3.</b> Número estimado de novos casos do sexo feminino por cancro da mama em Portugal, em 2020. Adaptado de (16).....	4
<b>Figura 2.1.4.</b> Gráfico circular da prevalência dos diferentes subtipos de cancro da mama, recetor hormonal (RH) positivo, HER2 positivo e triplo negativo (TN), a nível mundial. Adaptado de (18).....	5
<b>Figura 2.2.1.</b> Evolução do prognóstico do cancro da mama. Adaptado de (23).....	6
<b>Figura 2.3.1.</b> Anatomia da mama. Adaptado de (25).....	7
<b>Figura 2.3.2.</b> Linfonodos da mama. Adaptado de (26).....	8
<b>Figura 2.7.1.</b> Fatores de risco para desenvolver cancro da mama (5, 6).....	22
<b>Figura 2.7.3.1.</b> Taxa de incidência (mundial) padronizadas por idade do cancro da mama no sexo feminino. Adaptado de (70).....	30
<b>Figura 2.9.5.1.</b> Tipos de Biópsia da mama. Adaptado de (82).....	44
<b>Figura 3.4.1.</b> Estrutura química do tamoxifeno. Adaptado de (137).....	64
<b>Figura 3.5.1.</b> Estrutura química do fulvestrant. Adaptado de (144).....	66
<b>Figura 3.6.1.</b> Estrutura química do letrozol. Adaptado de (148).....	68
<b>Figura 3.7.1.</b> Estrutura química da bicalutamida. Adaptado de (155).....	70
<b>Figura 3.8.1.</b> Estrutura química do paclitaxel. Adaptado de (159).....	71
<b>Figura 3.9.1.</b> Estrutura química da doxorubicina. Adaptado de (169).....	76
<b>Figura 3.10.1.</b> Estrutura química da ciclofosfamida. Adaptado de (171).....	78

<b>Figura 3.11.1.</b> Estrutura química do ribociclib. Adaptado de (174).....	80
<b>Figura 3.12.1.</b> Estrutura química do olaparib. Adaptado de (182).....	82
<b>Figura 3.13.1.</b> Estrutura química do trastuzumab. Adaptado de (186).....	84
<b>Figura 3.18.1.</b> Mecanismo de ação do T-DXd no cancro da mama HER2+. Adaptado de (117).....	95
<b>Figura 3.20.1.</b> Estrutura química do sacituzumab govitecano. Adaptado de (248, 249).....	98

## Índice de Quadros

<b>Quadro 2.7.5.1.</b> Fatores de risco de desenvolver cancro da mama em função do subtipo de carcinoma (9, 72).....	32
<b>Quadro 2.9.1.1.</b> Vantagens e desvantagens da tomossíntese mamária digital (TMD) (mamografia 3D) (65, 83-85).....	38
<b>Quadro 2.10.1.1.</b> Definições do estadiamento TNM para o cancro da mama (103, 105-107).....	55
<b>Quadro 2.10.1.2.</b> Classificação para o grau de cancro da mama. Adaptado de (101).....	56
<b>Quadro 3.1.</b> Principais fármacos utilizados no tratamento dos diversos tipos de cancro da mama (6, 110, 111).....	57
<b>Quadro 3.1.1.</b> Algoritmo de tratamento para o cancro da mama RH+/HER2- (52).....	59
<b>Quadro 3.2.1.</b> Algoritmo de tratamento para o cancro da mama HER2+ (116).....	61
<b>Quadro 3.3.1.</b> Algoritmo de tratamento para o cancro da mama TN (130).....	63
<b>Quadro 3.24.1.</b> Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do NCI (10, 304).....	116



## Lista de Abreviaturas

<b>AAF</b> – aspiração por agulha fina	<b>EMA</b> – <i>European Medicines Agency</i>
<b>ADN</b> – ácido desoxirribonucleico	<b>FDA</b> – <i>Food and Drug Administration</i>
<b>AJCC</b> – <i>American Joint Committee on Cancer</i>	<b>GI</b> – gastrointestinal
<b>ALP</b> – fosfatase alcalina	<b>gp-P</b> – glicoproteína P
<b>ALT</b> – alanina aminotransferase	<b>HER2</b> , do inglês <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – recetor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2
<b>AP</b> – angiosarcoma primário	<b>IA</b> – Inibidores da aromatase
<b>ARN</b> – ácido ribonucleico	<b>Ig</b> – imunoglobulina
<b>AS</b> – angiosarcoma secundário	<b>IMC</b> – índice de massa corporal
<b>ASRE</b> – antagonistas seletivos do recetor de estrogénio	<b>Infarmed</b> – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
<b>AST</b> – aspartato aminotransferase	<b>IPAM</b> – irradiação parcial acelerada da mama
<b>BAN</b> – biópsia por agulha de núcleo	<b>IV</b> – intravenoso
<b>BL</b> , do inglês <i>basal like</i> – tipo basal	<b>LHRH</b> , do inglês <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormona libertadora da hormona luteinizante
<b>BRCA</b> , do inglês <i>breast cancer gene</i> – gene do cancro da mama	<b>MCA</b> – medicina complementar e alternativa
<b>CB</b> – canabinoides	<b>MD</b> – mamografia digital
<b>CBD</b> – canabidiol não psicoativo	<b>MEAC</b> – mamografia espectral aprimorada por contraste
<b>CCM</b> – cirurgia conservadora da mama	<b>MSRE</b> – modeladores seletivos do recetor de estrogénio
<b>CDIS</b> – carcinoma ductal <i>in situ</i>	<b>mTOR</b> , do inglês <i>mammalian target of rapamycin</i> – alvo da rapamicina em mamíferos
<b>CDK 4/6</b> , do inglês <i>cyclin-dependent kinase</i> – ciclina D cinase 4/6	<b>MTX</b> – metotrexato
<b>CMI</b> – cancro da mama inflamatório	<b>Nab-PTX</b> – paclitaxel ligado a albumina em nanopartículas
<b>CPS</b> , do inglês <i>combined positive score</i> – pontuação positiva combinada	<b>OMS</b> – Organização Mundial da Saúde
<b>CYP</b> – citocromo	<b>PARP</b> , do inglês <i>poly(ADP-ribose) polymerase</i> – poliadenosina difosfato-ribose polimerase
<b>DALY</b> , do inglês <i>disability-adjusted life year</i> – anos de vida ajustados à incapacidade	
<b>DGS</b> – Direção-Geral da Saúde	
<b>DLNA</b> – dissecação dos linfonodos axilares	
<b>DM1</b> – emtansina	
<b>DOX</b> – doxorubicina	
<b>DXd</b> – deruxtecano	
<b>EGFR</b> do inglês <i>epidermal growth factor receptor</i> – recetor do fator de crescimento epidérmico	

**PD-1**, do inglês *programmed death protein 1* – proteína de morte programada 1

**PD-L1**, do inglês *programmed death-ligand 1* – ligando da proteína de morte programada 1

**PI3K**, do inglês *phosphoinositide 3-kinase* – fosfatidilinositol-3-cinase

**PROTAC**, do inglês *PROteolysis-TArgeting Chimeras* – quimeras direcionadas à proteólise

**PTX** – paclitaxel

**QT** – quimioterapia

**RA** – recetor de andrógeno

**RAM** – reações adversas a medicamentos

**R-CB** – recetores canabinoides

**RE** – recetor de estrogénio

**RH** – recetor hormonal

**RH+** – recetor hormonal positivo

**RH+/HER2-** – recetor hormonal positivo/HER2 negativo

**RP** – recetor de progesterona

**RT** – radioterapia

**RTE** – radioterapia externa

**RTI** – radioterapia interna

**SC** – subcutâneo

**SG** – sacituzumab govitecano

**SN-38** – govitecano

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**T-DM1** – trastuzumab emtansina

**T-DXd** – trastuzumab deruxtecano

**TEP** – tomografia por emissão de positrões

**THC** – delta-9-tetraidrocanabinol

**TIL**, do inglês *tumor-infiltrating lymphocytes* – linfócitos infiltrantes de tumores

**TMD** – tomossíntese mamária digital

**TN** – triplo negativo

**TNM** – tumores, nódulos e metástases

**Trop-2** – trofoblasto 2

**UAM** – ultrassonografia automatizada da mama

**VEGF**, do inglês *vascular endothelial growth factor* – fator de crescimento do endotélio vascular

## 1. Introdução

O cancro da mama assume um grande impacto sociocultural, sendo a mama um órgão rodeado de simbolismo e identidade para a mulher ao representar a feminilidade e maternidade. O carcinoma da mama apresenta uma constante luta ao longo do tempo através de vários movimentos de sensibilização, prevenção, gestão da doença e procura pela tão ambicionada cura.<sup>(1-3)</sup>

De acordo com os dados estatísticos mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS), o cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo, sendo o cancro da mama a neoplasia com maior incidência em Portugal e no mundo, contando com mais de 2,26 milhões de novos casos anualmente.<sup>(3, 4)</sup>

O carcinoma da mama é uma doença heterogénea cujo processo de causalidade é de extrema complexidade e pode ter origem biológica, comportamental, social e física. Atualmente, distinguem-se três tipos de cancro da mama, designadamente recetor hormonal positivo/HER2 negativo (RH+ / HER2-), HER2 positivo (HER2+) e triplo negativo (TN). Diferentes tipos de carcinoma resultam em características e *outcomes* clínicos distintos, influenciando deste modo a seleção e a resposta às terapêuticas, sendo estas sistémicas (quimioterapia, hormonoterapia e terapêuticas dirigidas), locais (cirurgia e radioterapia) ou a associação de ambas.<sup>(5, 6)</sup>

Os medicamentos oncológicos inserem-se no grupo dos “Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores” da Classificação Farmacoterapêutica de Medicamentos (CFT) e dividem-se em três subgrupos: citotóxicos; hormonas e anti-hormonas; e imunomoduladores (Grupo 16, Despacho no 4742/2014, de 2 de abril. Diário da República, 2.ª série, n.º 65).<sup>(7)</sup>

O risco de desenvolver cancro da mama é multifatorial, no entanto, dados indicam que mesmo controlando todos os fatores de risco potencialmente modificáveis associados, apenas se consegue reduzir o risco no máximo em 30%, tornando-se crucial o tratamento e diagnóstico precoces através do autoexame da mama, exame clínico da mama e mamografia de rastreio. Assim sendo, a promoção da literacia em saúde e a educação dos profissionais de saúde é de extrema importância para melhorar a

conscientização sobre os sinais e sintomas do cancro da mama e, conseqüentemente, diminuir a morbimortalidade e gastos económicos associados.<sup>(3, 8, 9)</sup>

Tendo em conta o impacto do cancro da mama no indivíduo e as conseqüências associadas à quimioterapia, como resistência, toxicidade e efeitos indesejáveis pode-se reconhecer a importância do farmacêutico através da contribuição nos avanços técnico-científicos nas áreas da biologia tumoral, farmacologia, farmacoterapia e prestação de cuidados oncológicos com segurança e qualidade. Dada a sua fácil acessibilidade e formação especializada, o farmacêutico comunitário desempenha, ainda, um papel importante na promoção de estilos de vida saudáveis, atividades de farmacovigilância e literacia em saúde, desmitificando ideias pré-concebidas, permitindo o diagnóstico precoce e a implementação de regimes terapêuticos mais adequados. Ao nível hospitalar, o farmacêutico integra equipas multidisciplinares e participa na preparação, seleção, acompanhamento e validação dos medicamentos oncológicos.<sup>(10-13)</sup>

Com base nas considerações anteriores, os objetivos principais desta Dissertação são retratar a farmacoterapia do cancro da mama e a intervenção do farmacêutico nesta patologia, através da proposta de algoritmos de tratamento para pacientes com os diferentes tipos de cancro, com base na literatura atualmente disponível.

Para complementar a Dissertação apresento um caso clínico através do acompanhamento de uma paciente com carcinoma da mama durante o estágio em farmácia hospitalar.

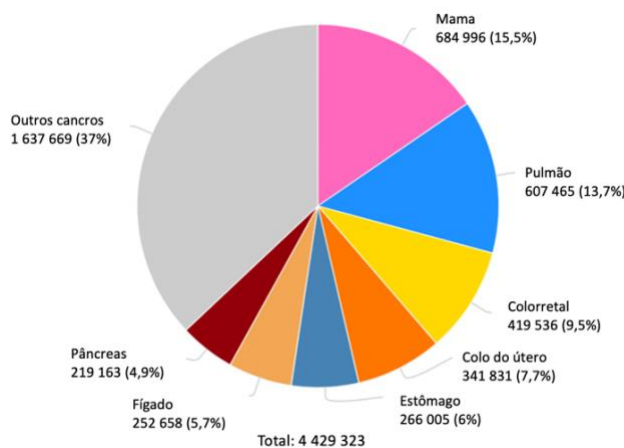
Em relação à metodologia, recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos e *guidelines* científicas. A pesquisa iniciou-se em 1 de janeiro de 2023 e terminou em 31 de agosto de 2023.

## 2. Cancro da Mama

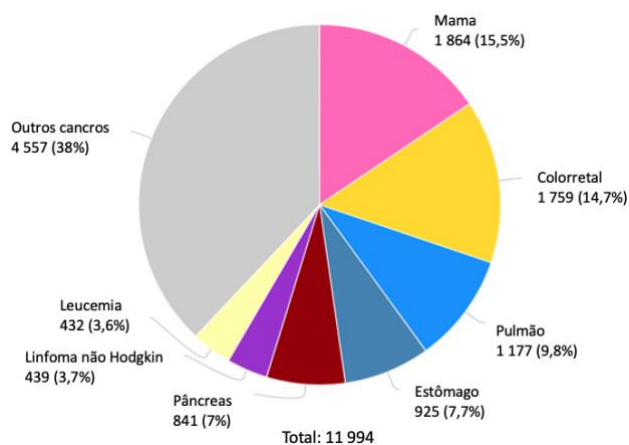
### 2.1. Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo, sendo o cancro da mama, a neoplasia com maior incidência, contando com mais de 2.26 milhões de novos casos anualmente (Figura 2.1.1 e Anexo I).<sup>(3, 14-16)</sup>

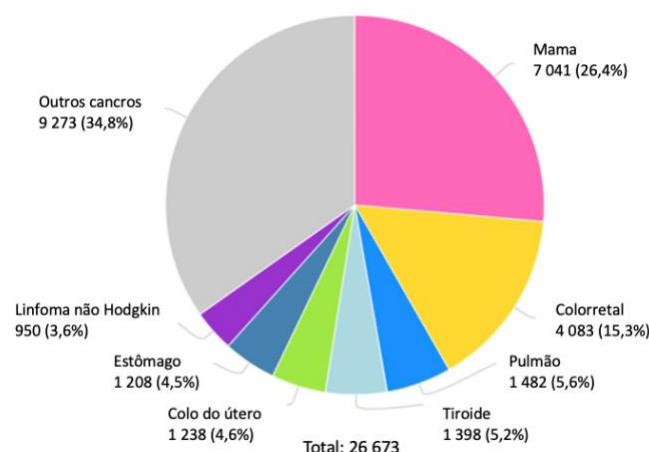
Também em Portugal, o cancro com maior incidência na mulher é o cancro da mama com 7.000 novos casos e 1.800 mortes, no ano de 2020 (Figuras 2.1.2 e 2.1.3).<sup>(16, 17)</sup>



**Figura 2.1.1.** Número estimado de mortes do sexo feminino por cancro da mama no mundo, em 2020. Adaptado de (16).



**Figura 2.1.2.** Número estimado de mortes do sexo feminino por cancro da mama em Portugal, em 2020. Adaptado de (16).



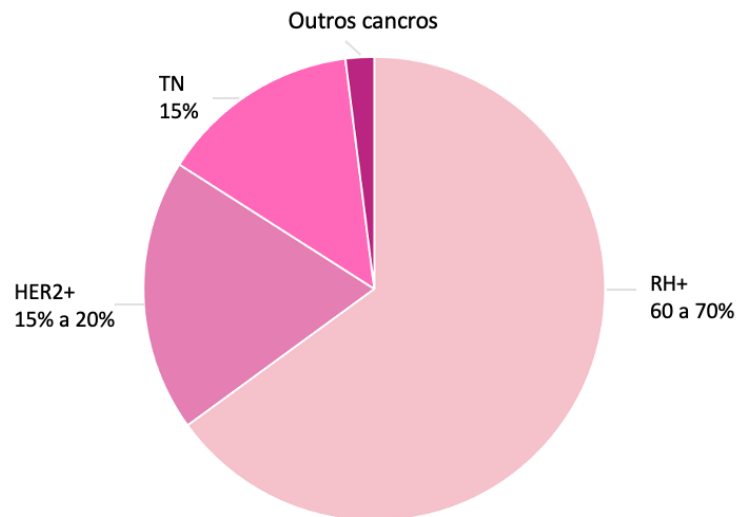
**Figura 2.1.3.** Número estimado de novos casos do sexo feminino por cancro da mama em Portugal, em 2020. Adaptado de (16).

O cancro da mama é mais prevalente no sexo feminino, existindo menos de 1% dos casos de cancro da mama no sexo masculino.<sup>(3, 16)</sup>

A prevalência do cancro da mama tem vindo a aumentar, o que se pode dever por um lado, ao aumento da incidência, mas, por outro, ao aumento da prevalência pelo notável progresso no diagnóstico e tratamento deste carcinoma.<sup>(6)</sup>

Todavia, apesar de todos os esforços e avanços científicos no diagnóstico e tratamento do cancro da mama, este continua a ser a principal causa de morte por cancro na mulher a nível global e está associada a uma perda significativa de anos de vida ajustados à incapacidade (DALY) do que qualquer outro tipo de cancro (**Figura 2.1.1**).<sup>(3, 4, 16)</sup>

Por sua vez, de entre os três principais tipos de cancro da mama, o mais prevalente é o cancro da mama hormonal positivo (RH+), correspondendo a cerca de 60-70% dos casos de cancro da mama em países desenvolvidos (**Figura 2.1.4**).<sup>(5)</sup>



**Figura 2.1.4.** Gráfico circular da prevalência dos diferentes subtipos de cancro da mama, recetor hormonal (RH) positivo, HER2 positivo e triplo negativo (TN), a nível mundial. Adaptado de (18).

A mortalidade por cancro da mama é muito superior nos países menos desenvolvidos e estas disparidades étnicas e socioeconómicas poderão estar relacionadas com a falta de acesso a literacia em saúde, diagnósticos precoces e tratamentos eficazes.<sup>(14, 15, 19)</sup>

Vários estudos revelaram a importância da mamografia na deteção e início de tratamentos precoces com impacto na redução do risco de mortalidade por cancro da mama.<sup>(20)</sup>

Assim sendo, é perceptível a importância do acesso à saúde, desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e que o caminho contra a mortalidade por cancro da mama pode ser acelerado pela mitigação das disparidades raciais por meio do aumento do acesso a diagnósticos e tratamentos eficazes e adequados.<sup>(18)</sup>

Dada a sua acessibilidade, os farmacêuticos podem desempenhar um papel importante na abordagem das desigualdades no acesso à saúde primária e apresentar um forte impacto na progressão da epidemiologia no cancro da mama.<sup>(10, 11)</sup>

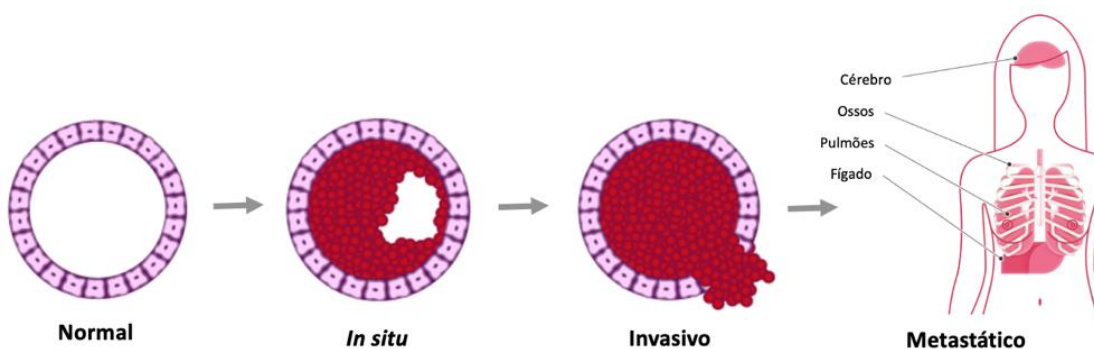
## 2.2. Definição

O cancro é caracterizado pela proliferação anormal de células tumorais que podem-se multiplicar por outros órgãos ou tecidos do organismo, comprometendo a homeostasia.<sup>(4, 10)</sup>

O cancro da mama é uma doença muito prevalente, heterogénea e multifatorial. Esta neoplasia tem origem nas células do epitélio das glândulas mamárias, nomeadamente, nos ductos, em 85% dos casos, ou nos lóbulos, em 15% dos casos.<sup>(3, 21)</sup>

Por sua vez, o carcinoma da mama é caracterizado pela expressão dos recetores hormonais, nomeadamente o recetor de estrogénio (RE), recetor de progesterona (RP) e o fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) que vão determinar o fenótipo e o prognóstico do tumor.<sup>(6)</sup>

O cancro da mama *in situ* (estádio 0) nos ductos e lóbulos mamários é assintomático e de proliferação menor. Posteriormente, pode progredir para o tecido mamário circundante causando cancro da mama invasivo e, através dos vasos sanguíneos e linfáticos, pode proliferar para outros tecidos e órgãos do corpo, originando cancro da mama metastático (estádio IV), com a presença de metástases, maioritariamente, nos ossos, fígado, pulmão e cérebro (**Figura 2.2.1**).<sup>(3, 6, 22, 23)</sup>



**Figura 2.2.1.** Evolução do prognóstico do cancro da mama. Adaptado de (23).

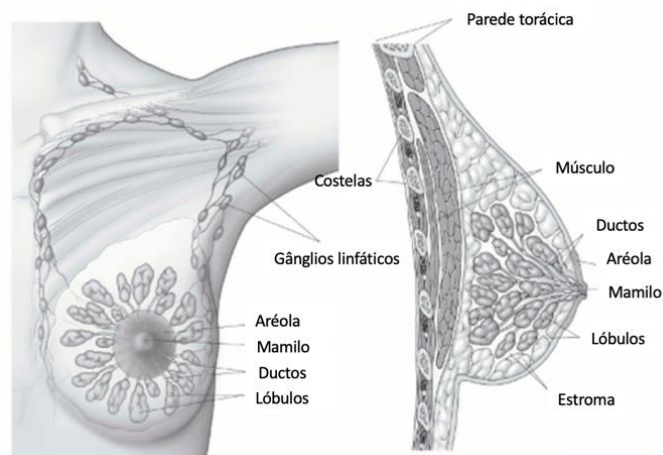
## 2.3. Fisiopatologia

O carcinoma da mama é uma doença heterogénea e cujo processo de causalidade é extremamente complexo. O seu desenvolvimento pode ter início em diferentes partes da mama num ou em ambos os seios.<sup>(24)</sup>

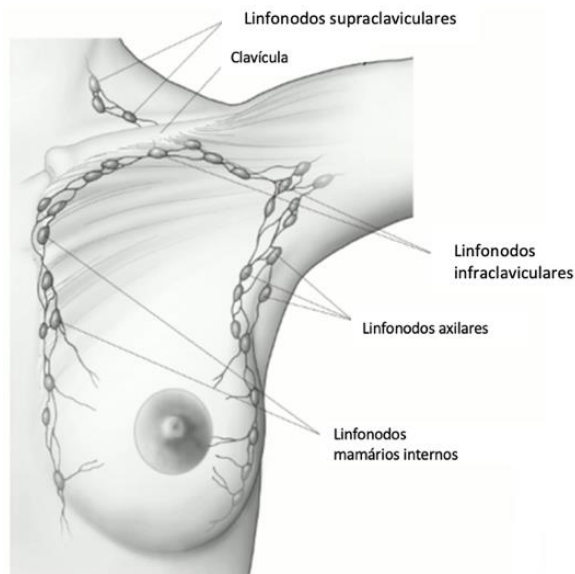
O peito (**Figura 2.3.1**) é constituído pelos lóbulos que são as glândulas produtoras do leite durante a amamentação, ductos que são pequenos canais que saem dos lóbulos e levam o leite materno até ao mamilo e os mamilos que correspondem a uma abertura no peito, onde os ductos se juntam e transformam-se em ductos maiores para que o leite possa sair do peito e pelo tecido conjuntivo (tecido adiposo e fibroso) que cercam os ductos e lóbulos.<sup>(24)</sup>

A maioria dos cancros da mama começa nos ductos ou lóbulos, cancro da mama ductal e lobular, respetivamente. No entanto, o peito é ainda, composto pelos vasos sanguíneos e linfáticos através dos quais as células tumorais podem se disseminar para outras partes do corpo.<sup>(24)</sup>

No cancro da mama, as células tumorais ao entrarem nos vasos linfáticos do sistema imunológico podem levar ao desenvolvimento de gânglios linfáticos nos locais de drenagem destes vasos (**Figura 2.3.2**), nomeadamente linfonodos sobre o braço (axilares), no interior do tórax próximo do esterno (mamários internos) e ao redor da clavícula (supra e infraclavicular). Sendo que, se as células tumorais se disseminarem para os seus gânglios linfáticos, há uma probabilidade acrescida de metástases.<sup>(24)</sup>



**Figura 2.3.1.** Anatomia da mama. Adaptado de (25).



**Figura 2.3.2.** Linfonodos da mama. Adaptado de (26).

## 2.4. Tipos de cancro

Existem muitos tipos de cancro de mama, sendo que cada tipo é determinado pelas células da mama afetadas. Os cancros da mama mais comuns são carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e carcinoma invasivo, que são adenocarcinomas, uma vez que têm origem em células epiteliais glandulares, isto é, nas células dos ductos ou lóbulos.<sup>(24, 27, 28)</sup>

Após biópsia, as células do carcinoma da mama são testadas para os recetores de estrogénio (RE), recetores de progesterona (RP) e recetor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2).<sup>(24, 27, 28)</sup>

Dada a sua elevada heterogeneidade, o cancro da mama pode ser subdividido quanto à sua morfologia em três tipos principais, designadamente recetor hormonal positivo/HER2 negativo (RH+/HER2-), HER2 positivo (HER2+) e triplo negativo (TN).<sup>(5, 28, 29)</sup>

Diferentes tipos de cancro da mama resultam em características biológicas e histológicas diferentes e *outcomes* clínicos distintos, influenciando deste modo, a seleção e a resposta às terapêuticas.<sup>(5, 6, 28)</sup>

A crescente incidência mundial de cancro da mama torna urgente a busca de novos biomarcadores e abordagens de terapêuticas eficazes que variam de acordo com o subtipo molecular de cancro da mama.<sup>(23, 30)</sup>

#### **2.4.1. Cancro da mama recetor hormonal positivo e HER2 negativo**

O cancro da mama positivo para recetores hormonais (RH+/HER2-) é o mais prevalente, constituindo 60 a 70% dos casos de carcinoma da mama e caracteriza-se por apresentar a proteína RE ou RP nas células cancerígenas.<sup>(5, 18)</sup>

A hormonoterapia é a base da terapêutica neste subtipo de cancro da mama. O prognóstico da maioria dos doentes com cancro da mama RH+/HER2- é favorável após cirurgia, sem quimioterapia. No entanto, alguns pacientes (5%) com este tipo de carcinoma apresenta maior taxa de recidiva tardia, passados aproximadamente cinco anos, após a hormonoterapia primária. Portanto, é importante estimar o risco de recidiva na avaliação da duração do tratamento hormonal ou da quimioterapia adjuvante.<sup>(30, 31)</sup>

O estrogénio e a progesterona são as hormonas esteroides principais no epitélio mamário que sinalizam o desenvolvimento da glândula mamária. A separação dos efeitos individuais do estrogénio e da progesterona no carcinoma da mama é de elevada complexidade dada a forte interação entre estes recetores na divisão celular.<sup>(32, 33)</sup>

O cancro da mama RH+ pode ser subdividido em luminal A e luminal B, sendo o primeiro o mais prevalente, com menor taxa de proliferação e com melhor prognóstico.<sup>(5, 6)</sup>

Por sua vez, os tumores luminal B apresentam menor expressão de RE, maior taxa de proliferação e pior prognóstico, sendo foco de investigação para novas abordagens terapêuticas.<sup>(34, 35)</sup>

### **2.4.2. Cancro da mama HER2 positivo**

O carcinoma da mama HER2+ que representa 15% a 20% dos casos de cancro da mama, caracteriza-se por expressar altos níveis do recetor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2) nas células cancerígenas, combinada com a ausência de RE e RP.<sup>(18)</sup>

A sobreexpressão do recetor HER2 ou amplificação do seu gene representava um fator de prognóstico desfavorável até ao desenvolvimento de terapêuticas anti-HER2 e à introdução do primeiro anticorpo monoclonal direcionado ao HER2, o trastuzumab.<sup>(23, 36)</sup>

No entanto, apesar do sucesso clínico com a terapêutica anti-HER2, os carcinomas da mama HER2+ metastáticos frequentemente desenvolvem resistências e levam à progressão do carcinoma.<sup>(36)</sup>

As mutações HER2, apesar de menos frequentes, são alterações moleculares que devem ser tidas em consideração, uma vez que, tumores com mutações HER2 podem responder a inibidores específicos de tirosina cinase.<sup>(6)</sup>

### **2.4.3. Cancro da mama triplo negativo**

O cancro da mama TN constitui cerca de 15% dos casos de cancro da mama e caracteriza-se por não expressar proteínas RE, RP ou HER2 nas células cancerígenas com ausência de resposta à hormonoterapia ou terapia direcionada ao HER2.<sup>(18, 28)</sup>

Este tipo de cancro é o mais invasivo, com maior potencial metastático e o que apresenta pior prognóstico com baixa resposta aos tratamentos, tornando-se num desafio terapêutico urgente.<sup>(28, 37, 38)</sup>

Estes carcinomas tendem a ser mais comuns entre as mulheres com idade inferior a 40 anos, negras ou com a mutação BRCA1.<sup>(28, 38, 39)</sup>

Por sua vez, dada a diversidade do cancro da mama TN quanto à sua expressão genética, pode ser dividido em seis subtipos, nomeadamente, basal 1 (BL1), basal 2 (BL2), imunomodulador, mesenquimal, célula-tronco mesenquimal, recetor andrógeno luminal.<sup>(5, 37, 39)</sup>

Os subtipos de carcinoma da mama TN mais incidentes são o BL1 e BL2 que têm fenótipos associados à mutação BRCA e são caracterizados por terem alterações genéticas associadas ao ciclo celular, sendo por isso mais sensíveis à quimioterapia.<sup>(6)</sup>

Em particular, o subtipo BL1 apresenta um aumento dos genes envolvidos no ciclo celular, na divisão celular e nas vias de resposta ao dano do ácido desoxirribonucleico (ADN). O BL2 exibe um perfil genético único que envolve a sinalização do fator de crescimento, expressão de marcadores mioepiteliais, glicólise e gliconeogénese.<sup>(39)</sup>

O subtipo imunomodulador são carcinomas medulares, cujas células tumorais são grandes e compostas por macronúcleolos, cujo prognóstico é mais favorável.<sup>(6)</sup>

Por sua vez, os subtipos mesenquimais, mesenquimal e célula-tronco mesenquimal, representam os tumores metaplásicos que expressam genes que envolvem a motilidade e matriz extracelular e são definidos como *claudin-low*, isto é, baixa concentração de proteínas claudinas, que desempenham um papel significativo na progressão e na invasão tumoral, uma vez que são as proteínas responsáveis pela regulação da permeabilidade das camadas celulares, controlando o fluxo de moléculas e iões entre as células. Este subtipo de cancro da mama TN apresenta pior prognóstico.<sup>(6, 39)</sup>

O subgrupo de tumores luminais do fenótipo TN que sobreexpressam recetores de andrógeno são pouco frequentes e são caracterizados por serem fortemente enriquecidas em vias reguladas hormonalmente, incluindo síntese de esteroides, metabolismo de porfirina e metabolismo de androgénio-estrogénio, apesar deste carcinoma da mama ser RE negativo. Os doentes com este tipo de cancro da mama podem responder eficazmente a estratégias terapêuticas com anti-androgénios.<sup>(6, 39)</sup>

## **2.4.4. Outros tipos de cancro**

### **2.4.4.1. Cancro da mama inflamatório**

O cancro da mama inflamatório (CMI) é um subtipo de carcinoma raro localmente avançado de acordo com o sistema de estadiamento TNM (tumores, nódulos e metástases), com maior incidência em mulheres mais jovens, de idade inferior a 40 anos.<sup>(28, 40-44)</sup>

Apesar de ser um tipo de carcinoma da mama ductal invasivo, os seus sintomas, prognóstico e farmacoterapia são diferentes. É caracterizado pela presença de eritema ocupando pelo menos um terço da mama, alterações cutâneas, como inversão do mamilo, prurido, vermelhidão e edema mamário e dos gânglios linfáticos axilares ou claviculares.<sup>(40-44)</sup>

Apesar da sua baixa incidência, o CMI contribui para 7% da mortalidade causada por cancro da mama, devido ao diagnóstico tardio associado a este tipo de cancro, devido à frequente ausência de nódulos mamários, difícil deteção através da mamografia e por ser facilmente confundido com outras patologias benignas da mama, como mastite.<sup>(40, 41, 44)</sup>

Este diagnóstico e consequentes tratamentos tardios, torna o CMI num tipo de carcinoma da mama agressivo que pode desenvolver metástases e com probabilidade aumentada de reincidência. O tratamento clássico para este tipo de cancro da mama inclui estratégia terapêutica trimodal com quimioterapia, cirurgia e radioterapia.<sup>(40, 41, 44)</sup>

Em caso de suspeita de cancro da mama inflamatório, o diagnóstico é feito através de testes de imagem, como mamografia, ultrassom mamário, ressonância magnética da mama e biópsia.<sup>(28, 43)</sup>

#### 2.4.4.2. Doença de *Paget* da mama

A doença de *Paget* da mama é um tumor maligno raro com maior incidência em mulheres na pós-menopausa. A doença de *Paget* geralmente afeta apenas uma mama e envolve a pele, mamilo e auréola. Os sintomas característicos podem ser vermelhidão, prurido local, dor, nódulo, descamação e, em alguns casos, inversão do mamilo.<sup>(28, 45, 46)</sup>

As estratégias terapêuticas incluem cirurgia conservadora da mama ou mastectomia, seguida de radioterapia. A quimioterapia adjuvante ou terapia endócrina pode ainda ser usada para tratar a doença invasiva concomitante ou carcinoma ductal *in situ*.<sup>(28, 45, 46)</sup>

A maioria das mulheres com doença de *Paget* da mama também têm tumores nessa mesma mama. Para diagnosticar se há outras alterações mamárias recorre-se a testes de imagem, como mamografia, ultrassom mamário, ressonância magnética da mama e biópsia.<sup>(28, 45)</sup>

#### 2.4.4.3. Angiossarcoma da mama

Outros tipos de cancro podem ser desenvolvidos na mama, como angiossarcoma ou sarcoma, mas estes não são considerados carcinoma da mama, uma vez que começam em células diferentes.<sup>(24, 27, 28)</sup>

O angiossarcoma é uma neoplasia maligna dos tecidos moles rara que surge de células epiteliais dos vasos sanguíneos ou do sistema linfático, portanto de rápida disseminação e pior prognóstico.<sup>(28, 42, 47, 48)</sup>

O angiossarcoma pode surgir em qualquer parte do corpo, ao nível cutâneo ou na parede torácica após indução por radioterapia (RT) ou cirurgia para o cancro da mama. Sendo que, o angiossarcoma da mama, como consequência do tratamento com RT, pode ocorrer entre 8 a 10 anos após o tratamento.<sup>(28, 47, 48)</sup>

Deste modo, distinguiram-se dois tipos de angiossarcoma, designadamente primário (AP) e secundário (AS) relacionado com a sua origem espontânea sem radiação mamária prévia ou associada à RT, respetivamente.<sup>(28, 47, 48)</sup>

Os sintomas característicos do angiossarcoma da mama podem ser alterações na pele, como nódulos na mama que podem apresentar coloração roxa. Apesar de menos frequente, também pode ocorrer nos braços afetados de mulheres com linfedema (AS).<sup>(28)</sup>

O tratamento de primeira linha para o AP e AS é a excisão cirúrgica, no entanto, dada a rápida progressão do angiossarcoma e possíveis metástases quando tardiamente diagnosticado, a estratégia terapêutica apresenta-se como desafiadora.<sup>(28, 47, 48)</sup>

À semelhança dos câncros da mama anteriores, em caso de suspeita de angiossarcoma da mama, o diagnóstico é feito através de testes de imagem e biópsia.<sup>(28)</sup>

#### **2.4.4.4. Tumor filóide**

Os tumores filóides são neoplasias fibroepiteliais da mama raras que apresentam uma aparência peculiar de folha. Este tipo de carcinoma surge no estroma da mama que corresponde à região adiposa.<sup>(28, 49)</sup>

Mulheres com síndrome de *Li-Fraumeni*, condição genética rara e hereditária, têm um risco aumentado para tumores filóides.<sup>(28)</sup>

Geralmente o tumor filóide é benigno, sendo necessário apenas cirurgia de remoção, no entanto, por vezes, pode ocorrer malignidade e desenvolver metástases e, nesses casos, a cirurgia é seguida de radioterapia.<sup>(28, 49)</sup>

Os tumores filóides podem ser sentidos como um nódulo mamário firme e indolor ou com dor associada e tendem a crescer rapidamente, esticando muitas vezes a pele circundante. Para diagnosticar a malignidade destes tumores após teste de imagem, faz-se biópsia.<sup>(28)</sup>

#### **2.4.4.5. Câncer da mama masculino**

O carcinoma da mama no homem é raro, representando cerca de 1% dos casos totais de cancro da mama, a nível mundial. Dada a sua baixa incidência, é uma doença pouco estudada, para a qual as estratégias terapêuticas recomendadas são geralmente

extrapoladas a partir de ensaios clínicos que envolvem o sexo oposto, apesar das claras diferenças biológicas entre os carcinomas da mama masculinos e femininos que deveriam ser tidos em consideração.<sup>(3, 50)</sup>

O cancro da mama masculino é quase exclusivamente positivo para recetores hormonais (RH+), incluindo o RA e, está associado a uma prevalência aumentada de mutações germinativas BRCA2, especialmente em homens com risco aumentado de desenvolver carcinoma da mama.<sup>(50)</sup>

Por sua vez, o diagnóstico do cancro da mama masculino ocorre frequentemente num estágio posterior ao carcinoma feminino, com características fisiopatológicas mais avançadas, apresentando tumor de maiores dimensões, com envolvimento dos gânglios linfáticos e metástases no momento do diagnóstico.<sup>(50)</sup>

## 2.5. Biomarcadores

Os biomarcadores são marcadores tumorais que podem estar sobre a forma de genes, proteínas ou outras substâncias. Os testes de biomarcadores permitem revelar características importantes sobre o tipo de cancro de cada indivíduo e, assim, fornecer acesso a informações úteis para definir a predisposição individual a cancro, o prognóstico e estratégia terapêutica mais adequada.<sup>(51)</sup>

A perceção do cancro da mama mudou drasticamente com a evolução do conhecimento sobre as suas características moleculares que foram extensivamente caracterizadas, incluindo marcadores imuno-histoquímicos, como os RE, RP e HER2, proteína marcadora de proliferação Ki67, marcadores genómicos como BRCA1, BRCA2 e PIK3CA e imunomarcadores, como os linfócitos infiltrantes de tumor (TIL) e ligando de morte programada 1 (PD-L1). Por sua vez, novas combinações de biomarcadores são a base para algoritmos de diagnóstico cada vez mais complexos.<sup>(6, 51, 52)</sup>

O maior obstáculo à utilização de biomarcadores na prática clínica diária é a baixa *standardização* das técnicas dos métodos de deteção e valores *cutoff* vagamente definidos.<sup>(6)</sup>

### 2.5.1. Recetores hormonais

Os recetores de estrogénio (RE) existem sob duas isoformas expressas na glândula mamária normal, alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ ). Destas duas isoformas, apenas o RE $\alpha$  desempenha um papel crucial para o desenvolvimento da glândula mamária e, conseqüentemente apresenta maior impacto na progressão do cancro da mama. Os recetores de progesterona (RP), por sua vez, articulam a ação do RE $\alpha$  no cancro de mama.<sup>(6, 32, 33)</sup>

A separação dos efeitos individuais do estrogénio e da progesterona é de elevada complexidade pela co-dependência entre os RP e RE na transcrição nuclear. A progesterona sintética tem sido associada ao aumento do risco de desenvolver cancro da mama, no entanto, a relação da progesterona endógena na fisiologia da mama e na carcinogénese não está bem estabelecida e existem dados epidemiológicos limitados para esta associação.<sup>(6, 32, 33)</sup>

### 2.5.2. Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2

O HER2, também designado de ErbB2, pertence à família de proteínas ErbB com quatro recetores tirosina cinases que estão estruturalmente relacionadas ao recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e que são semelhantes entre si. Irregularidades na família ErbB caracterizam uma variedade de carcinomas humanos, incluindo o cancro da mama.<sup>(6, 53)</sup>

O oncogene HER2, o segundo da família dos recetores ERbB, está presente na superfície das células e não possui um ligante específico, desempenhando um papel crucial na regulação do crescimento e da divisão celular. Por vezes, ocorre a amplificação excessiva ou uma sobreexpressão do HER2 nas células, originando certos tipos de cancro, em particular o cancro da mama HER2+.<sup>(23, 36)</sup>

### 2.5.3. Ki67

O Ki67 é um antígeno nuclear, presente na fase G1, S, G2 e durante toda a fase M do ciclo celular, cuja deteção é baseada em imunohistoquímica. Estudos demonstram que a expressão de Ki67 correlaciona-se com o aumento da mortalidade por cancro da mama.<sup>(6)</sup>

A proteína marcadora de proliferação Ki67 pode ser usada para diferenciar entre cancros da mama lumiais tipo A e B sem perfil de expressão génica e, apesar da sua baixa reprodutibilidade, tem sido cada vez mais utilizado na prática clínica para estimar a agressividade e progressão do tumor.<sup>(6, 52)</sup>

### 2.5.4. Ligando de morte programada 1

O PD-L1, do inglês *Programmed Death-Ligand 1*, também conhecido como CD274, é um biomarcador característico do cancro da mama TN avançado ou metastático relacionado com o sistema imunológico, uma vez que pode expressar-se à superfície das células cancerígenas, através da sua ligação aos recetores PD-1 e B7.1 encontrados nas células T e nas células apresentadoras de antígenos e, desta forma, consegue suprimir a atividade citotóxica das células T.<sup>(6, 52)</sup>

A avaliação da expressão do biomarcador PD-L1 no cancro da mama TN revelou-se profícuo para avaliar a predisposição da resposta ao tratamento com imunoterapia – inibidores de *checkpoint* (atezolizumab e pembrolizumab).<sup>(6, 52)</sup>

### 2.5.5. Linfócitos infiltrantes de tumores

Tem sido demonstrado que a presença dos TIL, do inglês *Tumor-Infiltrating Lymphocytes*, tem elevado valor de prognóstico no cancro de mama, particularmente TN e HER2+.<sup>(54)</sup>

Os TIL são linfócitos que se infiltram nos tecidos tumorais e estão envolvidos na resposta imunológica contra o cancro, podem incluir vários subtipos de linfócitos, como

os linfócitos T CD8+ (citotóxicos) que atacam as células cancerígenas e os linfócitos T CD4+ (auxiliares) que interferem na regulação da resposta imunológica.<sup>(54)</sup>

Nestes subtipos de carcinoma, a ocorrência de extensa infiltração por células T CD8+ constitui um fator preditivo independente da mortalidade e resposta à terapêutica e a magnitude da infiltração linfocítica, contribui para *outcomes* clínicos distintos. Podendo ocorrer resposta imunológica do tipo I que apoia a disseminação de linfócitos T CD8+ necessários para a eliminação dos tumores ou resposta imunológica do tipo II que, em oposição, potencializa um microambiente favorável à progressão tumoral.<sup>(6, 54)</sup>

Vários estudos demonstraram que as contagens de TIL diminuem significativamente nas metástases em comparação com os tumores primários.<sup>(6)</sup>

### **2.5.6. Mutações no gene do cancro da mama**

As mutações BRCA, do inglês *Breast Cancer Gene*, estão relacionados a mutações genéticas que aumentam o risco de desenvolver cancro da mama hereditário. No entanto, o aspeto preditivo para decisões terapêuticas deve ser diferenciado do aspeto hereditário (prevenção).<sup>(6, 52)</sup>

Os testes genéticos para as mutações BRCA1 e BRCA2 são utilizados para identificar indivíduos com maior risco de desenvolver cancro da mama e ovário, para aumentar a monitorização e para que sejam tomadas todas as medidas preventivas necessárias, designadamente cirurgias preventivas ou terapêutica de prevenção.<sup>(6, 52)</sup>

Além do risco aumentado para o desenvolvimento de cancro, a presença de mutações nos genes BRCA1 (cromossoma 17) e BRCA2 (cromossoma 13) também pode influenciar o tratamento do cancro da mama. Assim sendo, nas mulheres com cancro da mama RH+/HER2- avançado ou cancro da mama TN, é frequente testar a mutação BRCA1 ou BRCA2, para a escolha do tratamento adequado com terapia direcionada, que podem beneficiar do tratamento com inibidores de poliadenosina difosfato-ribose polimerase (PARP).<sup>(6, 52)</sup>

O cancro da mama RH+ está associado a mutações BRCA1 ou BRCA2 em cerca de 10 a 15% dos casos e o cancro da mama TN em cerca de 15 a 20% dos casos. Deste modo, a maioria das diretrizes recomenda testar todos os pacientes com cancro da mama TN com idade inferior a 50 anos, independentemente da história familiar.<sup>(52)</sup>

### **2.5.7. Mutação PIK3CA**

A mutação PI3K é resultado de uma alteração anormal no gene PI3K que codifica a enzima fosfatidilinositol 3-cinase, com um papel importante em várias vias de sinalização celular envolvidas no crescimento, proliferação e metabolismo celular.<sup>(52)</sup>

As mutações no gene PI3K podem levar a uma ativação anormal da via de sinalização PI3K/AKT/mTOR. A via PI3K/AKT/mTOR envolve três proteínas, a PI3K onde se inicia a ativação da via de sinalização, a AKT (Proteína cinase B) que quando ativada desencadeia múltiplas respostas celulares e a mTOR (Alvo da Rapamicina em Mamíferos), responsável por regular a síntese de proteínas e divisão celular, entre outras funções.<sup>(52, 55)</sup>

A via PI3K/AKT/mTOR é essencial na regulação de muitos processos celulares normais, mas quando desregulada esta via pode contribuir para o desenvolvimento e progressão de diversas patologias, incluindo o cancro.<sup>(52, 55)</sup>

A ativação excessiva da via PI3K/AKT/mTOR pode levar a um crescimento celular descontrolado, favorecendo a angiogénese. Desta forma, esta via de sinalização tem sido um alvo importante para terapias direcionadas no tratamento do cancro. No cancro da mama metastático RH+/HER2-, mutações somáticas no gene PI3K preveem uma resposta favorável a inibidores de PI3K.<sup>(52, 55)</sup>

### **2.5.8. Enzima conjugadora de ubiquitina E2C**

Em vários tipos de cancro e, em particular, no cancro da mama RH+/HER2- pode ocorrer ainda, a expressão aumentada da enzima conjugadora de ubiquitina E2C (UBE2C) que medeia o processo biológico de ubiquitinação e desempenha um papel importante na regulação do ciclo celular.<sup>(30)</sup>

Estudos indicam que o UBE2C é um alvo do RE $\alpha$  e é necessária para a proliferação celular induzida por estrogénio e, deste modo, uma expressão aumentada de UBE2C foi fortemente associada a piores *outcomes* clínicos em doentes com cancro da mama RH+/HER2-. A elevada expressão de UBE2C pode ser responsável pela resistência à hormonoterapia e recidiva, ao promover a proliferação do estrogénio.<sup>(30)</sup>

Assim sendo, o sistema ubiquitina-proteossoma torna-se num novo alvo farmacológico interessante para estes tipos de cancro da mama.<sup>(30)</sup>

## 2.6. Sinais e sintomas

Apesar da importância em fazer exames regulares de rastreio para o cancro da mama, nem sempre as mamografias detetam precocemente a presença do tumor. Assim sendo, a literacia em saúde nesta área em particular é de extrema relevância para consciencializar as mulheres sobre os sinais e sintomas do cancro da mama para a deteção precoce e melhor probabilidade de obter resultados de tratamento bem-sucedidos.<sup>(3, 11, 24, 56)</sup>

O autoconhecimento da mama é uma ferramenta importante para conseguir identificar qualquer anormalidade ou mudança significativa na aparência normal do tecido mamário e na saúde do mesmo.<sup>(3, 24, 56)</sup>

O sintoma mais comum do cancro da mama é o aparecimento de um nódulo ou massa, apesar de que a maioria dos nódulos mamários que surgem não signifiquem necessariamente tumor. O nódulo mais característico de carcinoma é geralmente, uma massa indolor de bordas irregulares, no entanto, no cancro da mama os nódulos também podem ser macios, redondos, sensíveis ou até dolorosos.<sup>(3, 24, 56)</sup>

Além dos nódulos, existem ainda, outros sinais e sintomas potenciais de cancro da mama nomeadamente, edema de uma parte ou de todo o peito, irregularidades na epiderme da mama (aparência de casca de laranja), dor anormal no peito ou mamilo, retração do mamilo (mamilo virado para dentro), aparência do mamilo ou peito vermelha, seca, escamosa ou espessa, corrimento do mamilo (exceto leite materno) e úlceras mamárias de difícil cicatrização.<sup>(3, 24, 56, 57)</sup>

Podem ainda, surgir linfonodos inchados sob o braço ou perto da clavícula, que, por vezes, pode ser um sinal de propagação do cancro da mama antes do tumor original na mama ser grande o suficiente para ser sentido.<sup>(3, 24, 56)</sup>

Com o crescimento tumoral, as células cancerígenas podem propagar-se para outros órgãos do corpo, incluindo pulmões, fígado, cérebro e ossos (metástases), levando a sintomas distintos, como dor de cabeça e dor óssea.<sup>(3)</sup>

Mulheres com anormalidades persistentes, geralmente com duração superior a um mês, devem ser submetidas a testes, incluindo mamografia e, em alguns casos, biópsia (amostra de tecido) para determinar se uma massa é maligna ou benigna.<sup>(3, 24, 56)</sup>

Apesar de ser necessário desmistificar que alguns desses sintomas podem ser causados por condições benignas e não cancerígenas da mama, estes não devem ser desvalorizados, sendo importante que na presença de qualquer um destes sinais ou sintomas se recorra a um profissional de saúde experiente para que a causa possa ser encontrada e tratada precocemente, quando necessário.<sup>(3, 24, 56)</sup>

## **2.7. Etiologia e fatores de risco**

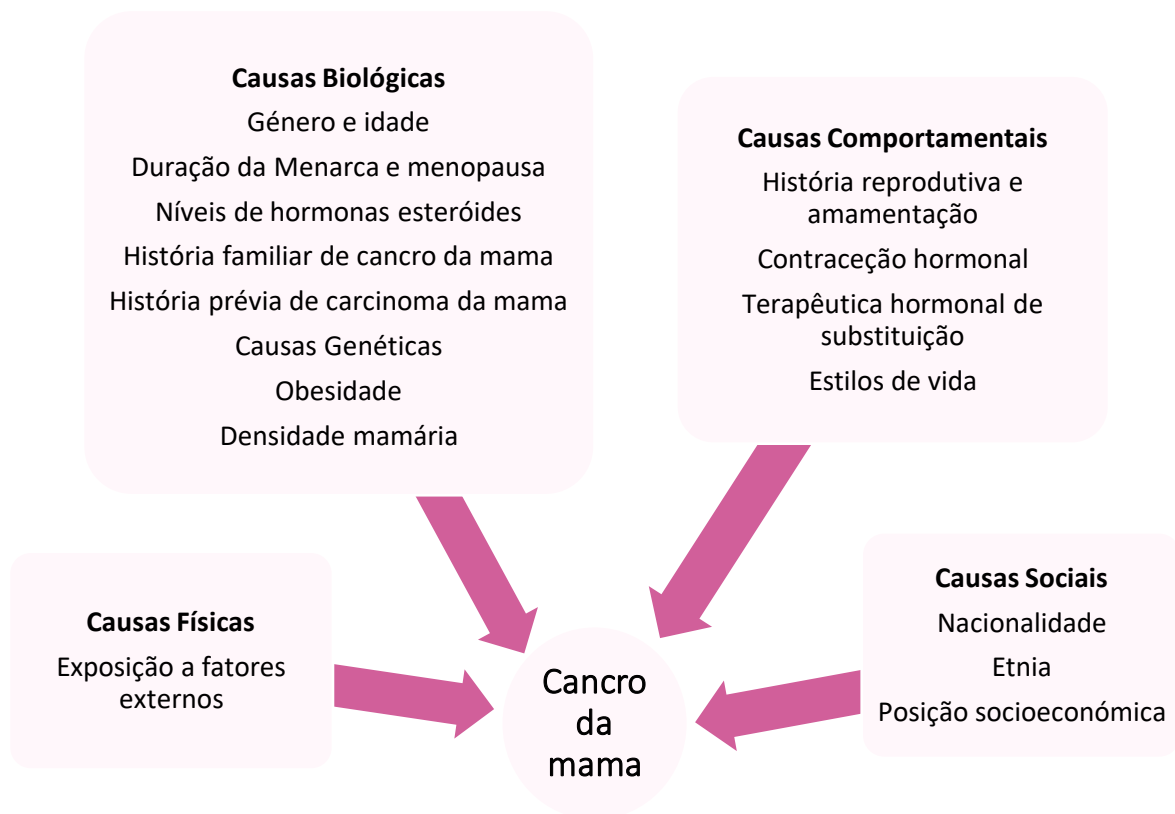
Um fator de risco é qualquer fator que aumente a probabilidade de contrair uma doença. O cancro da mama é uma patologia heterogénea e multifatorial, cujo processo de causalidade de cada subtipo de carcinoma é de extrema complexidade.<sup>(5, 6, 52, 56)</sup>

Existem mutações germinativas para as quais o risco de cancro da mama está bem definido, no entanto, a maioria dos doentes não encontra um perfil de risco claramente identificável, uma vez que apenas 5 a 10% dos casos de carcinoma da mama se devem a mutações hereditárias em genes de alta penetrância.<sup>(3, 5, 6)</sup>

O carcinoma da mama não é uma doença transmissível ou infecciosa, ao contrário de alguns tipos de cancro, como o cancro do colo do útero devido à infeção pelo *papilomavírus humano* (HPV). Não há infeções virais ou bacterianas conhecidas ligadas ao desenvolvimento do cancro da mama.<sup>(3, 6)</sup>

Alguns fatores de risco para o cancro da mama são inerentes, não se conseguem alterar, nomeadamente, idade, género ou herdar certas alterações genéticas. Outros fatores de risco, por sua vez, são modificáveis, tais como os estilos de vida.<sup>(3, 6, 58)</sup>

O risco de desenvolver cancro da mama surge assim, associado a causas biológicas, comportamentais, sociais e físicas como ilustrado na **Figura 2.7.1.**<sup>(5, 6)</sup>



**Figura 2.7.1.** Fatores de risco para desenvolver cancro da mama.<sup>(5, 6)</sup>

### 2.7.1. Causas biológicas

#### Género e idade

Aproximadamente metade dos cancros da mama desenvolvem-se em mulheres que não têm nenhum fator de risco de cancro da mama identificável além do género (feminino) e idade (mais de 40 anos).<sup>(3, 5, 6, 52)</sup>

O cancro da mama é mais prevalente no sexo feminino, existindo menos de 1% dos casos de cancro da mama no sexo masculino. Por sua vez, o risco de carcinoma da mama aumenta com a idade e de acordo com dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) do *National Cancer Institute* (NCI), entre 2010 e 2014 a mediana de idade ao diagnóstico foi de 62 anos.<sup>(3, 6, 59)</sup>

### **Idade da Menarca e menopausa**

A menarca data a primeira menstruação e a menopausa a fase em que cessam os períodos menstruais. Durante o período entre a menarca e menopausa, os ovários produzem hormonas esteroides que influenciam o desenvolvimento e função da mama.<sup>(6, 9, 52, 60)</sup>

A idade da menarca e da menopausa são usadas para calcular os anos reprodutivos da mulher. Tanto a menarca precoce como a menopausa tardia têm sido associadas a um risco aumentado de desenvolver carcinoma da mama, uma vez que quanto maior o período de exposição a altas concentrações de estrogénio endógeno, maior o risco em mulheres pré e pós-menopausa.<sup>(6, 9, 58, 60)</sup>

### **Níveis de Hormonas Esteroides**

As hormonas esteroides e os seus recetores desempenham vários papéis na regulação das funções biológicas, como o desenvolvimento dos órgãos sexuais, gravidez, densidade óssea, mobilização do colesterol, função cerebral e sistema cardiovascular.<sup>(6, 32, 33)</sup>

O cancro da mama mais prevalente é o recetor hormonal positivo (RH+), correspondendo a cerca de 60 a 70% dos carcinomas da mama. Deste modo, as hormonas esteroides desempenham um papel importante no desenvolvimento do cancro da mama e na sua progressão. A expressão positiva do RE e/ou RP estão relacionadas ao crescimento e disseminação das células cancerígenas.<sup>(6, 32, 33)</sup>

Níveis circulantes mais elevados de estrogénios endógenos, androgénios e prolactina, principalmente em mulheres na pós-menopausa, são estabelecidos para aumentar o risco de cancro da mama. Além disso, valores mais baixos da globulina ligante a hormonas sexuais (SHBG) está associada ao aumento do risco de cancro da mama na pós-menopausa.<sup>(6, 9, 61)</sup>

### **História Familiar de Cancro da Mama**

Apesar da maioria das mulheres diagnosticadas com cancro da mama não terem história familiar conhecida, a história familiar de cancro da mama, de facto, aumenta o risco de desenvolver este tumor.<sup>(3, 6, 52, 58)</sup>

O risco de cancro da mama relaciona-se com o número de familiares em primeiro grau afetados e com a sua idade ao diagnóstico. Efetivamente, ter um parente de primeiro grau com diagnóstico de cancro da mama pode aumentar o risco de uma mulher desenvolver carcinoma da mama para o dobro, e ter dois parentes de primeiro grau com cancro da mama aumenta o risco cerca de três vezes.<sup>(3, 6, 9, 58)</sup>

### **Causas Genéticas**

Cerca de 5 a 10% dos casos de carcinoma da mama devem-se a mutações genéticas hereditárias de alta penetrância que aumentam o risco de desenvolver cancro da mama, sendo as mais dominantes as mutações nos genes BRCA1, BRCA2 e PALB2 (Proteína Associada ao BRCA2).<sup>(3, 6, 52, 58)</sup>

A causa mais comum de cancro da mama hereditário é uma mutação no gene BRCA1 ou 2. Em células normais, esses genes ajudam a produzir proteínas que reparam o ADN danificado, no entanto, versões mutantes desses genes podem levar ao crescimento anormal de células e desenvolvimento de cancro do ovário e da mama.<sup>(58)</sup>

A prevalência de variantes patogénicas BRCA 1 e 2 varia de acordo com vários fatores, entre os quais a etnia. Estudos revelam que em doentes portadores de mutação BRCA1 ou 2 foi encontrado um risco cumulativo até à idade de 80 anos de desenvolver carcinoma da mama de 72% para BRCA1 e 69% para BRCA2. Esse risco também aumenta

em relação ao número de outros membros da família que contraíram cancro da mama.<sup>(6, 58, 62)</sup>

Existem outras mutações genéticas menos comuns e com menor impacto no risco de desenvolver cancro da mama hereditário, designadamente, os genes ATM (gene da ataxia telangiectasia mutada), TP53 (gene da proteína 53), CHEK2 (gene da proteína cinase 2 relacionada à ciclina), PTEN (gene da fosfatase e tensina homóloga), CDH1 (gene da E-caderina) e STK11 (gene da proteína cinase 11).<sup>(58)</sup>

Os testes genéticos podem ser feitos para procurar mutações hereditárias nos genes BRCA1 e 2. Esta pode ser uma opção para algumas mulheres que foram diagnosticadas com cancro da mama ou com fatores que as colocam em maior risco, como uma forte história familiar. Embora os testes genéticos possam ser úteis em alguns casos, quando feitos devem ser previamente avaliados os prós e contras.<sup>(58)</sup>

A identificação de doentes portadores de alterações genéticas em genes associados à suscetibilidade para desenvolver cancro da mama é relevante, por conduzir a diferentes decisões clínicas. A identificação de familiares em risco permite adequar a vigilância e prevenção oncológicas, considerando estratégias de redução de risco, como a remoção cirúrgica de ambos os seios.<sup>(3, 6)</sup>

### **Obesidade e Densidade mamária**

A obesidade é definida por um Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 30kg/m<sup>2</sup>. Na pós-menopausa, existe uma associação entre um maior IMC e o aumento do risco de cancro da mama que poderá dever-se a níveis maiores de estrogénio presentes no tecido adiposo, provenientes da conversão periférica dos precursores de estrogénio, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.<sup>(6, 9, 29, 52, 63)</sup>

O IMC adulto na pré-menopausa está inversamente associado ao risco de desenvolver cancro da mama, ou seja, quanto maior for o IMC, menor será o risco de carcinoma da mama.<sup>(6, 9, 58, 63)</sup>

Esta diferença entre o IMC e o risco de desenvolver cancro da mama antes e após a menopausa, resulta do facto de na pré-menopausa a maior parte do estrogénio ser produzida pelos ovários e, na pós-menopausa, pelo contrário, a ação dos ovários é deficiente e estes não produzem o estrogénio endógeno, sendo este proveniente do tecido adiposo. Assim sendo, ter mais tecido adiposo após a menopausa pode aumentar os níveis de estrogénio e conseqüentemente, aumentar a probabilidade de contrair cancro da mama.<sup>(58)</sup>

O peso também pode ter efeitos diferentes para diferentes tipos de cancro da mama. No entanto, recomenda-se que se mantenha um peso saudável ao longo de toda a vida de um indivíduo, evitando o ganho de excesso de peso, através de uma dieta equilibrada e atividade física.<sup>(58, 64)</sup>

Uma maior densidade mamária é também um fator de risco forte e prevalente para o cancro da mama. Estudos revelam que este fator de risco não está associado a viés pelo facto da maior densidade do estroma dificultar a visualização de uma lesão neoformativa e a deteção precoce do carcinoma.<sup>(6, 9)</sup>

A densidade mamária não está relacionada diretamente ao tamanho do peito ou firmeza, mas está relacionado com a quantidade de tecido fibroso e glandular na mama, em comparação com o tecido adiposo. O tecido mamário é tanto mais denso quanto mais tecido fibroso e glandular tiver a mama. O tecido mamário mais denso pode dificultar a deteção de carcinoma numa mamografia, uma vez que o tecido fibroso e glandular aparece branco na mamografia, o que pode esconder muitos tipos de suspeitas que também aparecem brancas.<sup>(6, 9, 65)</sup>

### **2.7.2. Causas comportamentais**

#### **História reprodutiva e amamentação**

Verifica-se uma maior incidência de carcinoma da mama à medida que as mulheres adiam o nascimento do primeiro filho, na verdade a idade mais avançada no primeiro parto tem sido associada a um risco aumentado de cancro da mama hormono-dependente.<sup>(6, 9, 52)</sup>

Além disso, verificou-se também uma redução do risco de cancro da mama por cada gravidez da mulher. No entanto, a associação entre a história reprodutiva e o risco de carcinoma da mama é complexa.<sup>(6, 9)</sup>

As mudanças a que temos assistido nos padrões de maternidade, com as mulheres tendencialmente a terem menos filhos e a uma idade mais avançada na primeira gravidez, prevê-se que vão afetar a incidência de cancro da mama nas próximas décadas.<sup>(6)</sup>

Por outro lado, a evidência atualmente disponível sugere que a duração mais longa da amamentação reduz o risco de cancro da mama, independentemente da paridade.<sup>(6, 9)</sup>

Estudos revelam uma redução do risco de 39% para mulheres que amamentaram quando comparadas com mulheres que nunca amamentaram, assim como redução de 53% do risco para mulheres com maiores períodos a lactação comparativamente com períodos mais curtos.<sup>(6)</sup>

Cruzando a etnia com a amamentação, verificou-se que, entre as mulheres afro-americanas, que geralmente têm taxas mais baixas de amamentação, apresentaram taxas mais altas de cancro da mama TN.<sup>(8)</sup>

### **Contraceção hormonal**

A *International Association Research Cancer* (IARC), na avaliação de fármacos como carcinogénios humanos, considerou haver evidência suficiente para considerar os contraceptivos orais com estrogénio e progesterona, assim como terapêutica hormonal de substituição combinada com estrogénio e progesterona, como agentes causais de cancro da mama. Os dispositivos intrauterinos com liberação de levonorgestrel também estão sugestivamente associados a um risco aumentado.<sup>(6, 9, 52, 58, 66)</sup>

Na quantificação do risco, mulheres que são atuais utilizadoras de contraceptivos orais têm um aumento acrescido de cerca de 20% de risco de desenvolver cancro da mama quando comparadas com as nunca utilizadoras. Este risco vai diminuindo à

medida em que os anos de interrupção da utilização destes fármacos aumenta, mas só após os 10 anos baixam para os níveis das nunca utilizadoras<sup>(6, 9, 58, 66)</sup>

No entanto, como o uso de contraceptivos orais ocorre durante os anos reprodutivos, em idades em que a incidência de cancro da mama é baixa, o impacto nas taxas populacionais de cancro de mama é minimizado.<sup>(9, 58)</sup>

### **Terapêutica hormonal de substituição**

O uso de terapia hormonal de substituição com a combinação de estrogénio e progesterona na pós-menopausa, demonstra ter um risco relativo aumentado para o desenvolvimento de cancro da mama nas mulheres que se encontram sob terapêutica hormonal de substituição ou que fizeram esta terapêutica por pelo menos 5 anos, comparativamente com as não utilizadoras. O uso prolongado de estrogénio isoladamente está associado apenas a aumentos mais modestos no risco.<sup>(6, 9, 58, 61, 67)</sup>

Contrao o risco inerente da terapêutica hormonal de substituição a desenvolver carcinoma da mama, a decisão de usar este tipo de terapêutica deve ser tomada junto de um profissional de saúde, analisando todos os riscos e benefícios, na dose mais baixa e durante o menor tempo possível para cada mulher.<sup>(6, 9, 58, 61, 67)</sup>

Com o conhecimento do risco associado a esta terapêutica, foi desenvolvida a terapia hormonal bioidêntica, composta por estrogénio e progesterona com a mesma estrutura química que as encontradas naturalmente ao nível endógeno. O uso dessas hormonas foi comercializado como um método mais seguro de tratar os sintomas da menopausa, no entanto, são necessários mais estudos para averiguar se efetivamente o impacto desta terapêutica no risco de carcinoma da mama reduz.<sup>(58, 68)</sup>

### **Estilos de vida**

Hábitos tabágicos podem contribuir para o aumento do risco de desenvolver carcinoma da mama e a exposição ao fumo do tabaco passivo também tem sido sugestivamente associado ao aumento deste risco. Além disso, estudos revelam que um histórico de tabagismo pode afetar o prognóstico da quimioterapia combinada com

anticorpos monoclonais, como o bevacizumab, no tratamento avançado do carcinoma da mama.<sup>(6, 9, 52, 69)</sup>

O consumo de álcool parece estar relacionado com o aumento de risco de cancro da mama e este efeito é evidente mesmo para consumos mais ligeiros. O risco aumenta com a quantidade de álcool ingerida. No tecido mamário, uma maior dose de álcool é metabolizada em acetaldeído pela enzima álcool desidrogenase, o acetaldeído acumulado pode ligar-se a proteínas e ADN, interferindo no sistema de defesa antioxidante, na síntese de ADN e no sistema de reparação ao regular negativamente o gene BRCA1.<sup>(6, 9, 29, 52, 58)</sup>

Por sua vez, os hábitos alimentares apesar da fraca evidência etiológica podem ter impacto no risco de carcinoma da mama. Estudos revelam existir relação entre o risco de cancro de mama e o aumento do consumo de alimentos ricos em gordura, carnes vermelhas e alimentos processados.<sup>(6, 9, 52)</sup>

Por outro lado, apesar de não existir evidência científica de que o sedentarismo aumente o risco de cancro da mama, o exercício físico regular parece ter um modesto efeito protetor, particularmente na pós-menopausa. Assim sendo, níveis mais altos de atividade física têm sido consistentemente associados a reduções no risco de cancro da mama e maior comportamento sedentário ou inatividade física pode estar associado a um risco aumentado.<sup>(6, 9, 52, 64)</sup>

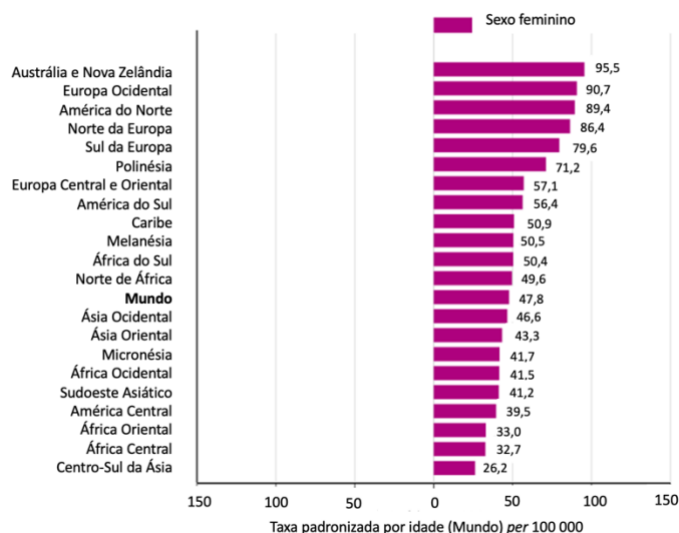
O stress e eventos indutores de stress também parecem estar relacionados com o risco de cancro da mama, estudos indicam que mulheres que passaram por stress laboral, depressão ou eventos *major* no passado apresentam um risco aumentado.<sup>(6, 9)</sup>

### **2.7.3. Causas sociais**

Fatores como o país de nascimento, posição socioeconómica, profissão e etnia parecem ter algum impacto no risco de desenvolvimento de cancro da mama.<sup>(6)</sup>

A incidência de carcinoma da mama varia consoante o local de nascimento, sendo superior na Austrália, Nova Zelândia e Europa Ocidental. São encontrados valores

inferiores de incidência na Ásia e África subsariana (**Figura 2.7.3.1**). Estas diferenças parecem relacionar-se com diferentes hábitos culturais e de estilos de vida.<sup>(6, 70)</sup>



**Figura 2.7.3.1.** Taxa de incidência (mundial) padronizadas por idade do cancro da mama no sexo feminino. Adaptado de (70).

Estudos demonstram existir relação entre uma posição socioeconómica mais elevada e um aumento do risco de desenvolver cancro da mama em mulheres na pós-menopausa. Ao contrário do expectável, a incidência superior de cancro da mama nas mulheres mais instruídas, comparativamente às mulheres de baixa escolaridade, parece estar relacionada com o padrão reprodutivo, período de amamentação, alterações nos hábitos alimentares, obesidade, utilização de terapêutica hormonal de substituição e consumo de álcool.<sup>(5, 6, 71)</sup>

A etnia parece estar associada a diferentes riscos de cancro da mama, estudos revelam que a incidência de cancro da mama parece ser superior em mulheres afro-americanas e os carcinomas da mama mais comumente encontrados neste grupo étnico parecem ser o tipo TN com características mais agressivas. De facto, segundo a *American Cancer Society* (2022), a taxa de mortalidade nas mulheres negras foi 40% superior do que em qualquer outro grupo racial.<sup>(6, 14, 15, 19, 58)</sup>

#### 2.7.4. Causas físicas

A exposição a radiação ionizante e a alguns compostos químicos parecem potenciais agentes responsáveis pelo aumento do risco de desenvolvimento de cancro da mama.<sup>(6)</sup>

Existe um aumento de risco de carcinoma da mama após exposição a radiação ionizante por razões médicas, sendo que este é um efeito tardio, ocorrendo anos após a exposição. Também se verificou de forma semelhante, o aumento da incidência da neoplasia da mama em pessoas expostas a acidentes nucleares e à radiação de bombas atómicas.<sup>(6, 9)</sup>

O risco aumenta com doses maiores de exposição e a idade mais vulnerável de exposição a radioterapia no peito para outro cancro (como linfoma de *Hodgkin* ou não *Hodgkin*) parece ser antes da puberdade, entre os 10 e os 14 anos, uma vez que nessas idades os seios ainda estão em desenvolvimento. Por sua vez, o tratamento por radiação em mulheres com idades superiores a 40 anos, não parecem aumentar o risco de cancro da mama.<sup>(6, 9, 58)</sup>

A exposição a compostos químicos como diclorodifeniltricloroetano (DDT) e outros pesticidas, particularmente em metabolizadores lentos para este composto, aumenta o risco de carcinoma da mama.<sup>(6)</sup>

Outros compostos químicos como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, poluentes ambientais gerados pela combustão incompleta de compostos como, gasolina, tabaco, carvão ou madeira são responsáveis pelo aumento do risco de cancro da mama, quando associado a exposição de longo prazo.<sup>(6)</sup>

O Bisfenol A é uma matéria prima para produção de plásticos que também parece aumentar o risco de desenvolvimento de cancro da mama, quer por atividade estrogénica, efeitos epigenéticos, influência na diferenciação de células estaminais e alteração do microambiente mamário.<sup>(6)</sup>

O Dietilestilbestrol (DES) é um medicamento à base de estrogénio não esteroide, que atualmente caiu em desuso, mas na década de 1940 foi amplamente usado por mulheres grávidas para reduzir a probabilidade de aborto espontâneo. Mulheres que usaram DES durante a gravidez têm um risco aumentado de desenvolver cancro da mama.<sup>(6)</sup>

Contrastando com os anteriores, a exposição à vitamina D parece estar associada a uma redução no risco de carcinoma da mama, estudos revelam que existe uma redução deste risco para mulheres que vivem em regiões com maior radiação solar.<sup>(6)</sup>

### 2.7.5. Fatores de risco em função dos subtipos de cancro

Estudos demonstraram evidências de heterogeneidade etiológica entre os diferentes subtipos de cancro da mama RH+/HER2-, HER2+ e TN. Estas associações entre fatores de risco e os subtipos de carcinoma da mama são propostos no **Quadro 2.7.5.1.**<sup>(9, 63, 72)</sup>

**Quadro 2.7.5.1.** Fatores de risco de desenvolver cancro da mama em função do subtipo de carcinoma.<sup>(9, 72)</sup>

Fator de Risco	RH+	HER2+	TN
Idade da menarca precoce	↑		↑
Maior número de gravidez	↓↓		↑
Idade da primeira gravidez tardia	↑		
Maior duração da amamentação	↓		↓↓
Menopausa tardia	↑		
Uso de contraceptivos orais			↑
Uso da terapia hormonal de substituição	↑		
Maior IMC na pré-menopausa	↓		↑
Doença benigna da mama	↑	↑	↑
História familiar de cancro da mama	↑↑	↑↑	↑↑
Consumo de álcool	↑		
Etnia afroamericana			↑

**Legenda:**

- ↓ - risco reduzido associado ao desenvolvimento de cancro da mama
- ↓↓ - risco muito reduzido associado ao desenvolvimento de cancro da mama
- ↑ - risco aumentado associado ao desenvolvimento de cancro da mama
- ↑↑ - risco muito aumentado associado ao desenvolvimento de cancro da mama

No entanto, apesar de se conhecer vários fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma da mama e mesmo que todos estes fatores potencialmente modificáveis pudessem ser controlados, através de escolhas comportamentais mais adequadas e intervenções isso só reduziria o risco de desenvolver cancro de mama no máximo em 30%, realçando deste modo a importância de estar alerta para os sinais e sintomas de modo a permitir uma deteção precoce desta patologia, que se pode conseguir através do investimento na literacia em saúde.<sup>(3)</sup>

## 2.8. Prevenção

Apesar do aumento na sobrevivência, relatado nas últimas décadas com a introdução da mamografia de rastreio e tratamentos aprimorados, o carcinoma da mama continua a ser o cancro invasivo mais comumente diagnosticado e a principal causa de morte por cancro entre as mulheres no mundo.<sup>(3, 8, 9, 29)</sup>

O cancro da mama é heterogéneo e multifatorial e, como tal, não existe uma forma exclusiva de prevenir o cancro da mama, mas há ações que podem ser tomadas para diminuir o seu risco.<sup>(9, 73)</sup>

Assim, para prevenção do cancro da mama deve-se atuar nos fatores de risco modificáveis que incluem, adotar um estilo de vida saudável, alimentação equilibrada, (aumentando o consumo de frutas e vegetais e reduzindo o consumo de gorduras e alimentos processados), mantendo o IMC ideal, praticar atividade física regular, moderar o consumo de álcool e tabaco. Outras medidas relacionadas com o estilo de vida que podem ter impacto no risco de desenvolver carcinoma da mama passam por evitar o uso de terapia hormonal pós-menopausa, e, quando possível amamentação.<sup>(9, 73)</sup>

Dados revelam que as mulheres que mais aderiram às diretrizes de prevenção da *American Cancer Society* tiveram um risco 22% menor de cancro da mama em comparação com as mulheres com menor adesão.<sup>(9)</sup>

Ainda assim, como o risco de desenvolver cancro da mama é multifatorial, mesmo controlando todos os fatores de risco potencialmente modificáveis, não se consegue reduzir substancialmente o risco de desenvolver este carcinoma, tornando-se crucial o tratamento e diagnóstico precoce através do autoexame da mama, exame clínico da mama e mamografia de rastreio.<sup>(3, 8, 9, 29, 74)</sup>

Assim sendo, a abordagem de prevenção mais eficaz para o cancro da mama é a conscientização da doença, o investimento na literacia em saúde, através de programas educacionais organizados para os profissionais de saúde, doentes, familiares e cuidadores. As mulheres devem conhecer a sua fisiologia mamária e estar alerta para potenciais sinais e sintomas associados a este cancro. Mulheres com alto risco de desenvolver cancro da mama devem tomar medidas extrapreventivas, incluindo aconselhamento e consulta clínica periódica.<sup>(3, 8, 9, 29, 74)</sup>

As mulheres com história familiar forte ou certas alterações genéticas hereditárias assumem um risco aumentado de desenvolver cancro da mama. Nestas mulheres de alto risco, a *American Cancer Society* recomenda o uso de MSRE (p.ex. tamoxifeno e raloxifeno) ou inibidores da aromatase (p.ex. exemestano e anastrozol) como terapia preventiva para reduzir substancialmente o risco de carcinoma da mama.<sup>(9, 73)</sup>

O tamoxifeno pode ser usado independentemente do estado da menopausa, enquanto o raloxifeno, o exemestano e o anastrozol só devem ser usados na pós-menopausa. Ensaios com o tamoxifeno e raloxifeno mostraram uma redução de 50% no risco de cancro da mama, principalmente uma redução no risco de cancro da mama RH+ e os ensaios clínicos com os inibidores da aromatase demonstraram resultados semelhantes.<sup>(9, 75)</sup>

No entanto, verificou-se que menos de 10% das mulheres elegíveis para quimioprevenção recorrem a estes fármacos, principalmente devido à falta de recomendações por parte dos profissionais de saúde e preocupações sobre possíveis efeitos indesejáveis associados. Tendo em conta esta estatística, é necessário um melhor direcionamento das mulheres que podem beneficiar deste tratamento de prevenção.<sup>(9, 73)</sup>

Nos últimos anos, houve um aumento no número de mulheres que optaram por submeter-se à prevenção cirúrgica do cancro da mama. A Mastectomia Bilateral Redutora de Risco reduz o risco de desenvolver cancro da mama até 90% em mulheres de alto risco, como portadoras de mutações BRCA e melhora a sobrevida específica do carcinoma da mama em portadores de BRCA1.<sup>(73, 76)</sup>

Outro procedimento cirúrgico usado na prevenção do cancro da mama é salpingo-ooforectomia. De facto, as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam salpingo-ooforectomia profilática, procedimento que consiste na remoção dos ovários (ooforectomia) e das trompas de falópio (salpingectomia), para mulheres com uma mutação BRCA1/2 conhecida e com idades compreendidas entre os 35 e 40 anos que completaram a gravidez, com ou sem mastectomia adicional de redução de risco, uma vez que estas apresentam risco aumentado de desenvolver cancro do ovário e da mama.<sup>(9, 73, 76, 77)</sup>

Foi demonstrado que a ooforectomia bilateral profilática, isto é, a remoção de ambos os ovários (geralmente com salpingectomia bilateral) reduz o risco de cancro do ovário e o risco de cancro da mama. Assim como, a mastectomia profilática bilateral reduz o risco de cancro da mama e aumenta a taxa de sobrevida.<sup>(9, 76)</sup>

## 2.9. Rastreio

O risco de desenvolver cancro da mama é multifatorial, no entanto, dados indicam que mesmo controlando todos os fatores de risco potencialmente modificáveis relatados anteriormente, apenas se consegue reduzir ligeiramente a suscetibilidade a esta patologia.<sup>(78, 79)</sup>

O carcinoma da mama pode ser subsequente ao aparecimento dos sintomas, mas na maioria das vezes, é assintomático, deste modo, é fácil entender a importância do rastreio regular ao cancro da mama. O tratamento e diagnóstico precoces são as duas estratégias mais importantes para reduzir a morbimortalidade e gastos económicos associados ao carcinoma da mama com sucesso.<sup>(78, 79)</sup>

Atendendo a que não existem, ainda, medidas efetivas capazes de prevenir ou curar a doença em qualquer estágio de diagnóstico e a que mais de 90% das mulheres com cancro da mama podem ser tratadas com sucesso, se diagnosticadas em estágio precoce, não devem ser poupados esforços no rastreio do cancro.<sup>(80)</sup>

A evidência científica atual é consensual sobre a utilidade de programas de rastreio no cancro da mama. O rastreio do cancro tem como objetivo detetar a doença ainda em fase subclínica, permitindo a seleção de tratamentos mais eficazes e associados a menores complicações clínicas.<sup>(81)</sup>

Diferentes testes de rastreio podem ser usados para procurar e diagnosticar o cancro da mama. O diagnóstico da patologia mamária é uma atividade multidisciplinar que requer profissionais treinados e experientes, utilizando equipamentos e técnicas de diagnóstico específicas, que deverão ser usadas como critério clínico e ponderação de custo e de eficácia.<sup>(80, 82)</sup>

### **2.9.1. Mamografia**

A mamografia é uma radiografia de baixa dose da mama que permite a identificação pelos radiologistas de alterações no tecido mamário, auxiliando na deteção do carcinoma da mama. Uma mamografia muitas vezes, pode encontrar alterações mamárias que podem ser cancro, antes do desenvolvimento de sintomas físicos.<sup>(65)</sup>

Os resultados de muitos estudos realizados ao longo do tempo demonstram evidentemente, que as mulheres submetidas a mamografias regulares são mais propensas a detetar o cancro da mama num estágio inicial, quando é mais provável o tratamento ser bem-sucedido, com melhor prognóstico, sendo necessário tratamentos menos agressivos, como mastectomia e quimioterapia.<sup>(65)</sup>

Por vezes, as mamografias não conseguem identificar alguns cancros da mama. Se alguma anormalidade for detetada numa mamografia de rastreio, a mulher provavelmente precisará de outros testes para confirmar o diagnóstico de carcinoma da mama.<sup>(65)</sup>

Consoante os principais usos a que se destinam, existem as mamografias de rastreio e as mamografias de diagnóstico. As mamografias de rastreio permitem procurar sinais de cancro da mama em mulheres, na ausência de sintomas ou problemas na mama e as mamografias de diagnóstico são usadas para examinar o seio da mulher na presença de sintomas mamários, diagnóstico prévio de carcinoma da mama ou se algo incomum for detetado numa mamografia de rastreio, este tipo de mamografia pode incluir imagens raio-x extra da mama que não fazem parte das mamografias de triagem.<sup>(65)</sup>

Os principais tipos de alterações mamárias encontradas numa mamografia são calcificações, massas, assimetrias e distorções. As mamografias podem detetar áreas anormais na mama, que podem não significar necessariamente neoplasias, mas podem ajudar os profissionais de saúde a decidir a necessidade de realizar testes adicionais.<sup>(65)</sup>

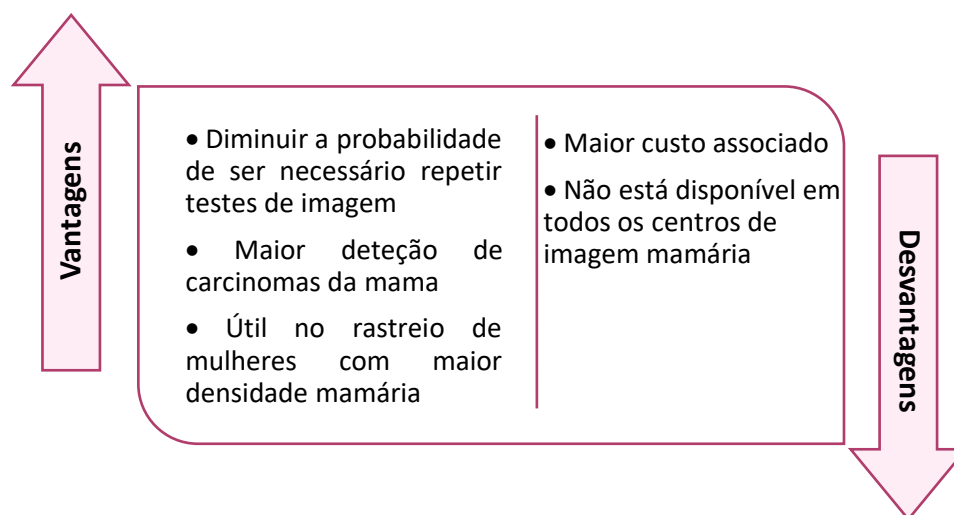
As mamografias são feitas com uma máquina projetada para examinar apenas o tecido mamário, através de raios-x em doses mais baixas do que as raios-x usuais. A máquina de mamografia tem 2 placas que comprimem a mama para separar o tecido, que permite obter uma imagem de melhor qualidade e permite que menos radiação seja usada. A unidade de mamografia é usada exclusivamente para exames de raios-x da mama e possui acessórios especiais para limitar apenas à mama a exposição à radiação.<sup>(83)</sup>

Nos últimos anos, um tipo recente de mamografia denominado tomossíntese mamária digital (TMD), também conhecida como mamografia tridimensional (3D) tornou-se comum na prática de rastreio, embora não esteja disponível em todos os centros de imagem mamária.<sup>(65, 83-85)</sup>

À semelhança da mamografia digital (MD) padrão, a mama é comprimida de dois ângulos diferentes (um de cima para baixo e outro de um lado para o outro) enquanto os raios-x são feitos. Para uma mamografia 3D, a máquina faz muitos raios-x de baixa dose enquanto se move num pequeno arco em redor da mama. Posteriormente, um computador reconstrói as imagens em estruturas tridimensionais das mamas, o que permite que os médicos vejam os tecidos mamários com mais clareza em três dimensões. Uma MD 2D pode ser feita ao mesmo tempo, ou pode ser reconstruída a partir das imagens da mamografia 3D.<sup>(65, 83-85)</sup>

A TMD, também realizada em ambulatório, supera algumas das limitações da mamografia padrão. De facto, estudos revelam que a TMD diminui a probabilidade de ser necessário repetir testes de acompanhamento após a triagem e parece encontrar mais cancro da mama do que a MD, revelando ser útil no rastreio em mulheres com maior densidade mamária. No entanto, as TMD geralmente, têm um maior custo associado do que a mamografia convencional, e esse custo adicional pode não ser coberto pelo seguro (**Quadro 2.9.1.1**).<sup>(65, 83-85)</sup>

**Quadro 2.9.1.1.** Vantagens e desvantagens da tomossíntese mamária digital (TMD) (mamografia 3D).<sup>(65, 83-85)</sup>



A TMD também pode contribuir para a deteção precoce de pequenos carcinomas da mama que podem estar ocultos na MD, permitindo maior precisão na identificação do tamanho, forma e localização das anormalidades mamárias, menos biópsias desnecessárias ou testes adicionais e obtenção de imagens mais claras das irregularidades presentes no tecido mamário denso (**Quadro 2.9.1.1**).<sup>(65, 83-85)</sup>

Embora as taxas de incidência e mortalidade por cancro da mama aumentem com o avanço da idade, há dados limitados sobre os benefícios e riscos da mamografia de rastreio em mulheres idosas e sobre o desempenho da MD bidimensional e da TMD tridimensional em mulheres de idade avançada. Estudos revelam que em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, a integração da TMD levou a melhores métricas de desempenho, com menor taxa de interpretação anormal, maior valor preditivo e maior especificidade.<sup>(83)</sup>

## Riscos e benefícios associados à mamografia

A mamografia permite a deteção de pequenos tumores, sendo que enquanto os cancros forem de pequenas dimensões a mulher tem mais opções de tratamento e taxas de eficácia maiores. O uso da mamografia de rastreio aumenta a deteção de pequenos crescimentos anormais de tecido confinados ao ducto mamário, como o CDIS, que quando detetado precocemente, permite que este seja removido com sucesso.<sup>(86, 87)</sup>

A mamografia é útil para detetar todos os tipos de cancro da mama, incluindo cancro ductal e lobular invasivos. Além disso, nenhuma radiação permanece no corpo após um exame de raio-x e os raios x geralmente não têm efeitos colaterais na faixa diagnóstica típica para este exame.<sup>(86)</sup>

Existe sempre uma pequena possibilidade de desenvolver carcinoma devido à exposição excessiva a radiação, no entanto, dada a pequena quantidade de radiação usada em imagens médicas, a evidência demonstra que o benefício de um diagnóstico preciso supera, em muito, o risco associado.<sup>(86, 87)</sup>

Em média, a dose total para uma mamografia com duas visualizações de cada mama é cerca de 0,4 *milisieverts (mSv)*, com ligeiras diferenças entre a TMD e a TD padrão e, estudos revelam que as pessoas nos EUA são normalmente expostas a uma média de cerca de 3 mSv de radiação por ano, apenas do seu ambiente natural.<sup>(65)</sup>

Se houver alguma probabilidade de gravidez, deve-se informar o profissional de saúde e o radiologista. Embora as mamografias sejam consideradas seguras durante a gravidez e o risco para o feto seja muito reduzido, as mamografias de rastreio não devem ser feitas rotineiramente em mulheres grávidas sem risco aumentado para o cancro da mama.<sup>(86)</sup>

Existem alguns cuidados especiais a ter antes da mamografia, dos quais não usar desodorizante, talco em pó ou loção sob os braços ou nos seios no dia do exame, uma vez que estes podem ser confundidos com depósitos de cálcio na mamografia.<sup>(65)</sup>

Embora a mamografia seja a melhor ferramenta de rastreio para o carcinoma da mama disponível na atualidade, as mamografias não detetam todos os cancros da mama e podem resultar em falsos negativos.<sup>(65)</sup>

De forma a garantir o acesso a mamografias de qualidade e uniformidade, a *Food and Drug Administration* (FDA) criou a Lei de Padrões de Qualidade da Mamografia (MQSA). O impacto da MQSA na saúde pública tem demonstrado elevado significado clínico, incluindo uma diminuição acentuada no número de instalações que não atendem aos padrões de qualidade, assegurando que mais mulheres tenham acesso a mamografias consistentes e de qualidade.<sup>(88, 89)</sup>

Quando uma mamografia parece anormal e nenhum cancro está presente, estamos perante um resultado falso-positivo. Apesar de raro, durante a mamografia pode ocorrer o sobrediagnóstico, isto é, ser diagnosticado um cancro da mama que não seria maligno. É importante que as mulheres que fazem mamografias saibam o que esperar e entendam os benefícios e limitações da triagem.<sup>(65)</sup>

### **2.9.2. Autoexame mamário e exame clínico da mama**

O exame clínico da mama é um exame realizado através da apalpação do tecido mamário circundante e linfonodos por um profissional de saúde especializado, médico ou enfermeiro.<sup>(6, 74)</sup>

Por sua vez, o autoexame mamário recomenda-se que seja realizado mensalmente pela mulher, em particular após a menstruação, período onde a sensibilidade mamária é menor, como forma de conhecer os próprios seios e acompanhar a aparência dos mesmos, estando alerta e procurando ajuda médica quando se identificarem variações.<sup>(6, 74)</sup>

No entanto, é importante entender que este tipo de exames não se sobrepõe a outros exames, como a mamografia, porque a evidência científica de que o exame mamário rotineiro reduza o risco médio de desenvolver cancro da mama é limitada. Muitas vezes o cancro da mama é assintomático e quando são detetados sinais e sintomas ou alguma variação no tecido mamário normal, como por exemplo um nódulo, isto significa que o cancro já poderá estar num estágio avançado.<sup>(6, 74)</sup>

### 2.9.3. Ultrassom da mama

O ultrassom mamário ou ecografia mamária usa ondas sonoras e os seus ecos para criar imagens do interior do peito num sistema computacional. Pode mostrar certas alterações mamárias, como cistos com líquido, que podem ser mais difíceis de detetar em mamografias. O que permite distinguir entre massas líquidas, como cistos não cancerígenos e massas sólidas que podem requerer testes adicionais, para detetar a origem maligna ou benigna do tumor.<sup>(65)</sup>

O ultrassom não é normalmente usado como testes de rotina para o cancro da mama, mas pode ser útil para observar algumas alterações mamárias, como nódulos que podem ser sentidos ou áreas suspeitas de carcinoma, mas que não se conseguem observar numa mamografia. O ultrassom pode ser especialmente útil em mulheres com tecido mamário denso, que dificulta a deteção de áreas irregulares em mamografias.<sup>(65)</sup>

O ultrassom também pode ser usado para ajudar a guiar uma agulha de biópsia numa área da mama para que as células possam ser retiradas e testadas para tumores, isso também pode ser feito em gânglios linfáticos inchados sob o braço.<sup>(65)</sup>

O ultrassom é feito usando um gel e um instrumento portátil, denominado de transdutor que se move sobre pele. O transdutor envia ondas sonoras e capta os ecos, à medida que eles se movem dos tecidos do corpo mais profundamente sobre a pele, esses ecos, por sua vez, são transformados numa imagem na tela de um computador.<sup>(65)</sup>

Este procedimento geralmente não é doloroso, é de baixo custo, está amplamente disponível, é bastante fácil de executar e não expõe o indivíduo a radiação.<sup>(65)</sup>

Atualmente, encontra-se disponível a ultrassonografia automatizada de mama (UAM), que é uma nova tecnologia de imagem para *scanner* automático da mama por meio de ultrassom. Foi desenvolvido pela primeira vez para superar a limitação da dependência de operador e a falta de padronização e reprodutibilidade do ultrassom portátil. Este ultrassom fornece uma representação tridimensional do tecido mamário, o que melhora a precisão do diagnóstico.<sup>(90)</sup>

Embora o UAM tenha sido inicialmente concebido como uma ferramenta de triagem adjunta para mulheres com maior densidade mamária, posteriormente demonstrou alta reprodutibilidade na descrição da localização e dimensões da lesão mamária. Essas características sugerem o uso potencial da UAM no acompanhamento de lesões benignas e na avaliação da resposta tumoral após quimioterapia neoadjuvante.<sup>(90)</sup>

#### **2.9.4. Ressonância magnética mamária**

A ressonância magnética da mama é uma tecnologia médica que usa um campo magnético e ondas rádio para obter imagens detalhadas do interior da mama. A ressonância magnética da mama pode ser usada em diferentes situações.<sup>(91)</sup>

A ressonância magnética da mama pode ser usada para rastreamento em mulheres com risco elevado de desenvolver cancro da mama. Este exame deve ser sempre acompanhado de uma mamografia anual, a ressonância magnética não é recomendada como teste de triagem por si só, uma vez que pode perder a presença de alguns carcinomas, que uma mamografia detetaria.<sup>(91)</sup>

Embora a ressonância magnética possa encontrar alguns cancros que não conseguem ser detetados pela mamografia, há alguma probabilidade de encontrar irregularidades não cancerígenas, os falsos positivos, levando a testes adicionais e/ou biópsias desnecessárias. Assim sendo, a ressonância magnética não é recomendada como teste de rastreamento em mulheres com risco médio de cancro da mama.<sup>(91)</sup>

A ressonância magnética da mama pode ser utilizada para observação dos seios em mulheres com sintomas coincidentes a carcinoma da mama, sempre que houver suspeita de cancro da mama e, cujos testes de imagem preferenciais, como a mamografia e ultrassom da mama, não foram claros.<sup>(57)</sup>

Outras aplicações da ressonância magnética mamária são ajudar a determinar a extensão (dimensão e localização) do cancro da mama previamente diagnosticado e detetar a presença de tumores na outra mama.<sup>(91)</sup>

As ressonâncias magnéticas geralmente são feitas em ambulatório. Ao contrário da mamografia ou ultrassom da mama, a ressonância magnética da mama requer a utilização de um corante de contraste (gadolínio) através de administração intravenosa (IV), para que as imagens sejam mais claras e seja possível identificar quaisquer áreas irregulares nos seios.<sup>(57, 92)</sup>

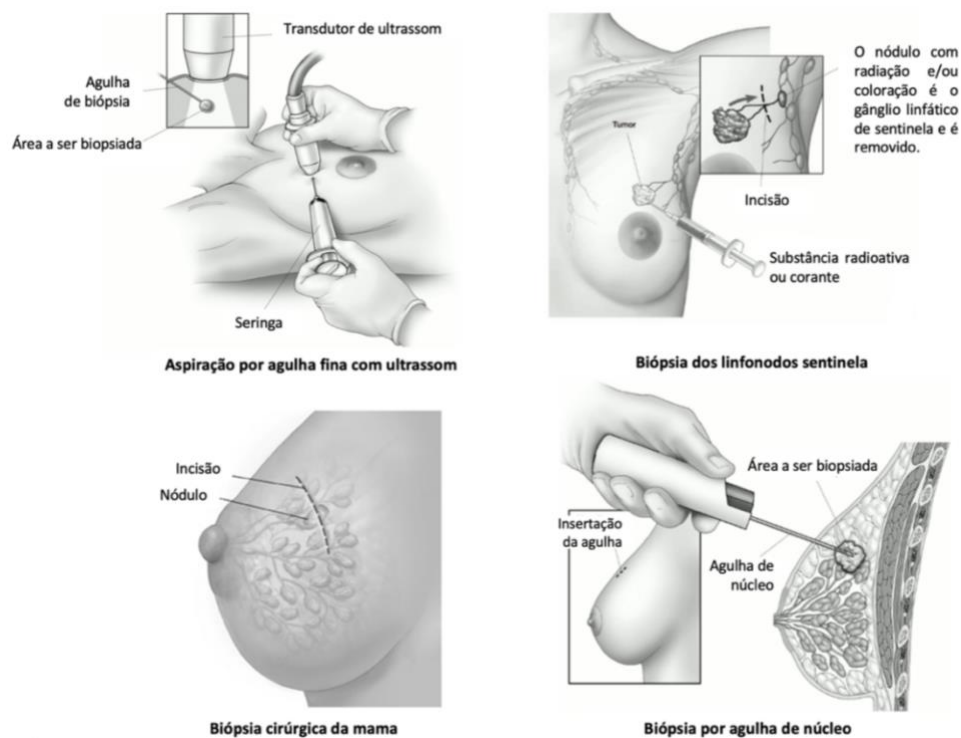
Os médicos usam o mesmo sistema de padronização para descrever os resultados de mamografias, ultrassom e ressonância magnética da mama. Este sistema, denominado de *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS), classifica os resultados em categorias numeradas de 0 a 6 (**Anexo II**).<sup>(93, 94)</sup>

### 2.9.5. Biópsia da mama

Se os sintomas da mama ou os resultados de um teste de imagem sugerirem carcinoma da mama potencial, pode ser necessário a realização de uma biópsia da mama. Durante a biópsia, o médico remove pequenas porções de tecido mamário da área suspeita para que possam ser posteriormente, examinados no laboratório por um médico patologista para detetar a presença ou ausência de células cancerígenas.<sup>(82)</sup>

Existem diferentes tipos de biópsias mamárias, entre as quais, aspiração por agulha fina (AAF), biópsia por agulha de núcleo (BAN), biópsia cirúrgica (aberta) e biópsia de linfonodos (**Figura 2.9.5.1**).<sup>(82)</sup>

O tipo de biópsia escolhido depende de vários fatores tais como, nível de suspeita, dimensões, localização no peito, saúde geral individual e preferências pessoais.<sup>(82)</sup>



**Figura 2.9.5.1.** Tipos de Biópsia da mama. Adaptado de (82).

### 2.9.5.1. Aspiração por agulha fina

Durante a aspiração por agulha fina (AAF), uma pequena quantidade de tecido mamário ou fluido é removida de uma área suspeita com uma agulha fina e oca acoplada a uma seringa. A amostra será posteriormente, verificada quanto à presença de células cancerígenas.<sup>(82)</sup>

A AAF é mais frequentemente utilizada quando se suspeita que a área a aspirar é constituída por líquido (acisto). Ao remover o fluido, a AAF pode, muitas vezes, ajudar a aliviar a dor associada ao cisto. Este método também pode ser útil se o médico não conseguir detetar se a área observada num teste de imagem é um pequeno cisto ou uma massa sólida.<sup>(82)</sup>

Se a área a ser biopsiada puder ser sentida, a agulha pode ser guiada enquanto o médico a está sentindo. Por outro lado, se o nódulo não puder ser sentido facilmente, o médico pode fazer uma AAF guiada por ultrassom.<sup>(82, 95)</sup>

Uma desvantagem deste tipo de biópsia é que apenas consegue remover uma pequena quantidade de tecido e células e, por isso, a amostra precisa de ser verificada imediatamente ao microscópio para garantir que não são necessárias amostras adicionais.<sup>(82)</sup>

Uma AAF é um procedimento ambulatorial mais frequentemente feito no consultório médico, geralmente não é usado anestésico local porque a agulha usada para a biópsia é muito fina. Além disso, este é um método rápido sendo que, em alguns casos é possível obter os resultados no próprio dia, o que se apresenta como uma grande vantagem para o indivíduo submetido à biópsia.<sup>(82)</sup>

#### **2.9.5.2. Biópsia por agulha de núcleo**

A Biópsia por agulha de núcleo (BAN) é frequentemente o tipo preferencial de biópsia em caso de suspeita de cancro da mama, porque remove mais tecido mamário do que uma AAF e não requer cirurgia.<sup>(82)</sup>

Durante este procedimento, o médico usa uma agulha oca para remover pequenas porções de tecido mamário da área suspeita. A biópsia pode ser feita diretamente ao sentir a área alvo ou usando um teste de imagem para guiar a agulha, nomeadamente, mamografia, ultrassom ou ressonância magnética.<sup>(82)</sup>

A agulha pode ser acoplada a uma ferramenta com mola que a move para dentro e para fora do tecido rapidamente, ou acoplada a um dispositivo de sucção que ajuda a puxar o tecido mamário para dentro da agulha (denominada de biópsia de núcleo assistida por vácuo).<sup>(82)</sup>

A BAN é geralmente feita como um procedimento ambulatorial, num consultório médico, o procedimento frequentemente é rápido, embora possa levar mais tempo se forem necessários testes de imagem. Antecedente a este tipo de biópsia utiliza-se anestesia local administrada com uma seringa de menor calibre na área a ser biopsiada.<sup>(82)</sup>

Geralmente, um pequeno marcador de tecido (clipe) é colocado na área onde a biópsia é feita, para posteriormente, ser mais fácil de localizar esta área em mamografias ou outros exames de imagem para acompanhamento ou tratamento adicional, quando necessário.<sup>(82)</sup>

Após este procedimento geralmente não são necessárias suturas, no entanto, deverá ser aplicada pressão na área da biópsia por um curto período para ajudar a limitar o sangramento e aplicar um curativo estéril.<sup>(82)</sup>

Por vezes, a BAN não consegue detetar certos tipos de carcinoma da mama e os resultados podem não ser claros, nessas situações pode ser necessário repetir a BAN ou realizar outro tipo de biópsia mais extensa, como a biópsia cirúrgica (aberta).<sup>(82)</sup>

### **2.9.5.3. Biópsia cirúrgica da mama**

A Biópsia cirúrgica da mama, também designada de Biópsia aberta, é usada para remover total ou parcialmente uma área suspeita de carcinoma da mama para ser avaliada quanto à existência de células cancerígenas.<sup>(82)</sup>

Existem dois tipos de biópsias cirúrgicas, a biópsia incisional que remove apenas parte da área anormal e a biópsia excisional que remove toda a área anormal ou tumor.<sup>(82)</sup>

À semelhança das biópsias anteriores, se a irregularidade da mama conseguir ser sentida pelo médico cirurgião, a biópsia pode ser feita diretamente. No entanto, por vezes isto não é possível e, quando é difícil identificar a área alvo realiza-se um teste de imagem como mamografia, ultrassom ou ressonância magnética antes da cirurgia para identificar a área suspeita e assinalar esta área com um dispositivo de localização (localização pré-operatória) para orientar a biópsia cirúrgica.<sup>(82)</sup>

Geralmente, este tipo de biópsia é feito no ambulatório de um hospital ou num centro cirúrgico, com anestesia local e sedação IV ou sob anestesia geral. A epiderme da mama é cortada e o médico remove a área suspeita, após a biópsia cirúrgica suturas geralmente são necessárias, aplicar pressão para limitar o sangramento e utilizar um curativo estéril. Este tipo de biópsia pode deixar cicatriz e alguma irregularidade na mama.<sup>(82)</sup>

Após a biópsia cirúrgica, um médico patologista irá examinar a amostra de tecido mamário ao microscópio para detetar a presença ou ausência de células cancerígenas.<sup>(82)</sup>

#### **2.9.5.4. Cirurgia de linfonodo**

Como referido anteriormente, quando o cancro da mama se dissemina, geralmente começa pelos gânglios linfáticos próximos do braço. Em caso de diagnóstico de carcinoma da mama, para perceber a extensão do cancro da mama e se se propagou para fora deste órgão, um ou mais dos linfonodos (linfonodos axilares) são removidos e verificados em laboratório.<sup>(82)</sup>

Se os gânglios linfáticos tiverem células cancerígenas, há uma maior probabilidade de que estas células também se tenham disseminado para outras partes do corpo e mais testes de imagem devem ser realizados.<sup>(82)</sup>

A remoção de linfonodos pode ser feita de diferentes formas, dependendo da dimensão do tumor da mama e de vários fatores. Assim sendo, existem dois tipos de cirurgia de linfonodo, a biópsia de linfonodo sentinela e a dissecação de linfonodos axilares (DLNA).<sup>(82)</sup>

Na Biópsia de linfonodo sentinela, o cirurgião remove os primeiros linfonodos pelos quais o cancro se pode disseminar – linfonodos sentinela. Para detetar estes linfonodos, uma substância radioativa e/ou um corante azul ou um líquido contendo óxido de ferro é injetado na área tumoral e, por sua vez, os vasos linfáticos irão transportar essa substância pelo percurso expectável que o cancro se disseminasse.<sup>(82)</sup>

Após deteção dos linfonodos sentinela, o cirurgião faz um corte sobre a epiderme da área do linfonodo e remove os nódulos afetados. Os linfonodos removidos são então verificados em laboratório por um patologista, quanto à presença de células cancerígenas, se for detetado carcinoma da mama pode-se recomendar a execução da DLNA.<sup>(82)</sup>

Na Dissecção de linfonodos axilares (DLNA), os linfonodos são removidos e verificados quanto à propagação do cancro. O DLNA geralmente é feito em simultâneo a uma mastectomia ou cirurgia de conservação da mama.<sup>(82)</sup>

Um possível efeito adverso a longo prazo da cirurgia de linfonodos é o movimento limitado do braço e ombro, dormência e edema no braço ou tórax denominado de linfedema. O linfedema resulta da remoção dos gânglios linfáticos, bloqueando conseqüentemente, a drenagem do braço que leva à acumulação de fluido. O linfedema pode ocorrer após a dissecção de linfonodos axilares e biópsia de linfonodo de sentinela, com um risco de 20-30% e 5-17%, respetivamente.<sup>(96)</sup>

### **2.9.5.5. Testes de imagem mamário novos e experimentais**

Tendo em consideração a importância dos testes de imagem mamários para a deteção e tratamentos precoces do cancro da mama têm sido estudados e desenvolvidos novos testes de imagem para auxiliar no seu diagnóstico. Alguns deles, como a TMD (mamografia 3D), já têm sido usados por alguns centros de diagnóstico e outros ainda se encontram a ser estudados experimentalmente.<sup>(82)</sup>

A ressonância magnética abreviada da mama ou ressonância magnética rápida da mama é uma técnica recente feita com um *scanner* de ressonância magnética da mama padrão. À semelhança da ressonância magnética padrão da mama, é feita a administração IV de um material de contraste (gadólíneo) antes das imagens da mama serem tiradas. No entanto, recolhe menos imagens da mama num período mais curto de tempo. Este teste de imagem está atualmente em estudos como um potencial teste de rastreio para o cancro da mama, em particular em mulheres com maior densidade mamária.<sup>(92)</sup>

Os testes de medicina nuclear (imagem de radionuclídeos) em estudo, utilizam uma pequena quantidade de material radioativo, designado de traçador que é injetado no sangue e que potencialmente se irá acumular nas células cancerígenas. De seguida, uma câmara especial será usada para detetar o rastreador no peito ou noutras áreas do corpo.<sup>(97)</sup>

Os testes de medicina nuclear atualmente em estudo são imagem gama específica da mama que permite obter imagens moleculares da mama, tomografia por emissão de positrões (TEP) que usa o fluoroestradiol F-18 como traçador para procurar a disseminação de alguns cancros da mama positivos para o recetor de estrogénio avançado e a mamografia por emissão de positrões, que culmina o método utilizado na TEP e na mamografia, com o mesmo traçador radioativo injetado no sangue no exame TEP, enquanto que a mama é levemente comprimida para as imagens serem recolhidas, como na mamografia.<sup>(97)</sup>

Outro teste de imagem promissor é a mamografia com contraste aprimorado, também conhecida como mamografia espectral aprimorada por contraste (MEAC). Este teste foi aprovado pela FDA, nos EUA para uso adjunto no ambiente de diagnóstico em 2011, no qual um corante de contraste contendo iodo é injetado no sangue alguns minutos antes de realizar dois conjuntos de mamografias com diferentes níveis de energia. O contraste usado na MEAC, pode ajudar os raios-x a revelar quaisquer áreas anormais nos seios.<sup>(98)</sup>

Este teste pode ser usado para observar melhor as áreas que parecem anormais na mamografia padrão ou para ajudar a avaliar a extensão de um tumor em mulheres recém-diagnosticadas com carcinoma da mama. O MEAC é mais rápido e de menor custo do que a ressonância magnética e, assim sendo, estudos comparam o MEAC com a ressonância magnética da mama para avaliar a sua utilidade particularmente, quando a ressonância magnética não puder ser feita por algum motivo e em mulheres com maior densidade mamária.<sup>(98)</sup>

#### **2.9.6. Diretrizes de rastreio**

Os testes de triagem ou *screening* referem-se aos testes e exames usados para identificar uma doença em pessoas assintomáticas. O objetivo dos testes de rastreio para o carcinoma da mama é encontrá-lo precocemente, antes que cause sintomas, como o aparecimento de um nódulo mamário. Os testes de triagem regulares são a forma mais confiável de identificar o cancro da mama precoce.<sup>(79)</sup>

Os câncros da mama encontrados durante os exames de triagem estão associados a melhor prognóstico, melhores respostas terapêuticas e geralmente são de menor tamanho e extensão pelo organismo.<sup>(79)</sup>

Várias ferramentas de avaliação de risco podem ajudar os profissionais de saúde a estimar o risco de cancro da mama de uma mulher, com base em diferentes combinações de fatores de risco e diferentes conjuntos de dados. As estimativas de risco das mulheres podem mudar ao longo do tempo.<sup>(79, 99)</sup>

A *American Cancer Society* propõe diretrizes de rastreio para mulheres com risco médio e alto de desenvolver cancro da mama. As mulheres são consideradas de risco médio se não tiverem história pessoal prévia ou história familiar forte de carcinoma da mama, se não tiverem mutação genética conhecida por aumentar o risco de cancro da mama, como mutação no gene BRCA, e não tiverem feito radioterapia antes dos 30 anos de idade.<sup>(79)</sup>

As mulheres que estão em risco médio de desenvolver cancro da mama, devem fazer uma mamografia anualmente a partir dos 40 anos. Os exames clínicos da mama não são recomendados em detrimento da mamografia de rastreio para o cancro da mama entre mulheres de risco médio.<sup>(79)</sup>

Mulheres são consideradas de risco alto se tiverem uma mutação conhecida do gene BRCA1 ou 2 identificado em testes genéticos, um parente de primeiro grau (pai, irmãos ou filhos) com uma mutação no gene BRCA1 ou 2, tenham feito radioterapia no peito com idade compreendida entre os 10 e os 30 anos, ter síndrome de *Li-Fraumeni*, síndrome de *Cowden* ou síndrome de *Bannayan-Riley-Ruvalcaba*, ou ter parentes de primeiro grau com uma dessas síndromes.<sup>(79)</sup>

As mulheres que estão em risco alto de desenvolver cancro da mama, devem fazer uma ressonância magnética complementar a uma mamografia todos os anos, geralmente a partir dos 30 anos de idade.<sup>(79)</sup>

Apesar da ressonância magnética apresentar uma maior probabilidade de identificar cancro da mama do que uma mamografia, a ressonância magnética nunca deverá ser usada em detrimento da mamografia no rastreio, uma vez que a ressonância pode não ser suficiente para detetar alguns tipos de cancro que uma mamografia encontraria.<sup>(79)</sup>

### **2.9.6.1. Diretrizes de rastreio em Portugal**

De acordo com a Norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) sobre a Abordagem Imagiológica da Mama Feminina em Portugal, nas mulheres assintomáticas e sem risco aumentado de cancro da mama, a mamografia está aconselhada a cada dois anos em idades superiores a 50 anos.<sup>(80, 81)</sup>

Nestas circunstâncias, entre os 50 e os 69 anos de idade, a mamografia de rastreio está indicada de dois em dois anos e, por sua vez, o ultrassom mamário pode ser útil como complemento à mamografia de rastreio nas mulheres com maior densidade ou prótese mamária. A partir dos 69 anos de idade, a mamografia de rastreio está indicado a cada dois ou três anos.<sup>(80)</sup>

Por outro lado, nas mulheres sintomáticas, a mamografia e o ultrassom da mama estão indicadas, se as mulheres apresentarem alterações morfológicas (nódulo mamário, edema, retração do mamilo, corrimento mamilar ou eczema do mamilo unilateral).<sup>(80)</sup>

A DGS estabelece que na mulher sintomática com idade inferior a 35 anos, o ultrassom mamário é o exame de primeira linha no contexto da avaliação tripla (clínica, imagiológica e patológica). Por sua vez, na mulher com idade superior ou igual a 35 anos, deve ser utilizada a mamografia no contexto da avaliação tripla, sendo que o ultrassom está indicado como método de orientação da drenagem de abcessos da mama.<sup>(80)</sup>

Nas mulheres com idade superior a 40 anos, com sintomas persistentes não suspeitos de cancro (hipersensibilidade mamária, nódulos generalizados ou retração antiga do mamilo) não está indicada a realização de mamografia.<sup>(80)</sup>

A mulher com risco moderado a elevado de cancro da mama deve ser referenciada a serviço clínico especializado. As mulheres com antecedentes de carcinoma da mama, submetidas a cirurgia, devem ser avaliadas imagiologicamente através de mamografia e ecografia. A suspeita de recidiva loco-regional, deve ser investigada mediante avaliação tripla.<sup>(80)</sup>

A mamografia e o ultrassom da mama não está indicado em mulheres com dor mamária na ausência de outros sinais clínicos.<sup>(80)</sup>

No caso de ser prescrita a realização de mamografia que não corresponda aos parâmetros de idade e risco anteriores, por circunstâncias específicas fundamentadas no processo clínico, as mulheres devem ser alertadas sobre os riscos e benefícios do exame e assinar o consentimento informado.<sup>(80)</sup>

A prescrição médica de mamografia de diagnóstico ou de ultrassom mamário tem de ser acompanhada da informação clínica que demonstre a necessidade do exame e permita uma avaliação correta, nomeadamente sinais e sintomas, história clínica relevante, informação adicional relativa à razão específica para o pedido do exame, que permita uma correta interpretação do mesmo.<sup>(80)</sup>

#### **2.9.6.2. Qual a idade ideal para iniciar o rastreio do cancro da mama?**

O estabelecimento de programas de prevenção primária para o cancro da mama continua a ser um desafio. Os programas de rastreio do cancro da mama a toda a população visam reduzir a mortalidade por cancro da mama, através da deteção e tratamento precoce.<sup>(6, 78)</sup>

A idade com que as mulheres de risco médio devem iniciar o rastreio do cancro da mama e o intervalo ideal de rastreio (anual ou bienal) é atualmente, objeto de controvérsia científica.<sup>(100)</sup>

Por um lado, realizar mamografia em idades muito precoces está associada a um risco aparente de sobrediagnóstico e de falsos positivos que podem consequentemente, causar transtornos nos doentes, submeter pessoas saudáveis a tratamentos antineoplásicos, aos efeitos indesejáveis e complicações subjacentes a estes tratamentos e custos desnecessários em saúde.<sup>(6)</sup>

No entanto, o benefício do diagnóstico precoce pode vir a superar o risco do sobrediagnóstico subjacente, uma vez que o diagnóstico precoce resulta num melhor sucesso terapêutico, com tratamentos menos invasivos, mais eficazes e, consequentemente, em menores custos em saúde e menor mortalidade por cancro da mama.<sup>(100)</sup>

Estudos têm vindo a revelar diferenças importantes na sobrevivência em mulheres que iniciam os tratamentos precocemente, pela deteção precoce através do rastreio com mamografia, com uma redução de risco de mortalidade por cancro da mama aos 10 anos de 60%.<sup>(100)</sup>

A Ata Médica Portuguesa, considera que Portugal beneficiaria em ter um programa anual de rastreio do cancro da mama a partir dos 40 anos porque, de acordo com o conhecimento científico disponível, mais vidas podem ser salvas entre as mulheres que participam no rastreio do cancro da mama, através da redução da incidência de cancros agressivos e fatais.<sup>(100)</sup>

## 2.10. Diagnóstico

A mamografia de rastreio e outros métodos de deteção e diagnóstico de cancro da mama permitem-nos obter mais detalhes sobre este carcinoma, nomeadamente entender o tipo de cancro e a sua extensão – *staging*.<sup>(101, 102)</sup>

### 2.10.1. Estadiamento

Após o diagnóstico de cancro, os profissionais de saúde distinguem a extensão do tumor, através do seu estadiamento ou *staging*, consoante a gravidade e as suas características, de modo a prever o prognóstico e a estabelecer a intervenção terapêutica mais adequada para cada tipo de carcinoma.<sup>(101-105)</sup>

Cada cancro é único e de características distintas, no entanto, cancros em estádios semelhantes tendem a ter um prognóstico comum e, muitas vezes são tratados de modo idêntico.<sup>(23, 101-105)</sup>

O estadiamento do carcinoma da mama foi inicialmente distinguido em cinco estádios, designadamente, estágio 0 (carcinoma *in situ*), estágio I, II, III e IV, sendo que quanto menor o número de estadiamento, menor a disseminação do tumor.<sup>(101-104)</sup>

O sistema de estadiamento mais usado para o cancro da mama é o sistema de estadiamento TNM da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. A 7ª edição do AJCC foi um método de estadiamento puramente anatómico, com classificação quanto ao tamanho do tumor primário (T), envolvimento nodal (N) e presença de metástases (M) com base em avaliações clínicas e patológicas. O estadiamento combina esses fatores e estratifica a doença num dos cinco estádios definidos (0, I, II, III e IV).<sup>(101-106)</sup>

Com os avanços na biologia tumoral e descoberta dos biomarcadores de prognóstico, como o recetor de estrogénio (RE), recetor de progesterona (RP), HER2 e Ki67, com um peso significativo nos *outcomes* clínicos de pacientes em estádios semelhantes, surgiu a necessidade de desenvolver a 8ª edição do *AJCC* (**Quadro 2.10.1.1**).<sup>(102-104, 106)</sup>

A 8.ª edição do AJCC de 2017 é a mais atual e conta com uma importante atualização do sistema de estadiamento TNM, no qual foram incorporados marcadores moleculares na extensão do carcinoma, o que permitiu superar as limitações associadas à classificação anterior e obter uma estimativa mais otimizada do prognóstico, para auxiliar na determinação da estratégia terapêutica para cada paciente.<sup>(102, 104, 106, 107)</sup>

**Quadro 2.10.1.1.** Definições do estadiamento TNM para o cancro da mama.<sup>(103, 105-107)</sup>

<b>Categorias</b>	<b>Subtipos</b>	<b>Características e dimensões do tumor</b>	
<b>T</b>	<b>TX</b>	Tumor primário não pode ser avaliado.	
	<b>T0</b>	Nenhuma evidência de tumor primário.	
	<b>Tis</b>	Carcinoma da mama <i>in situ</i> (CDIS ou Doença de <i>Paget</i> da mama sem massa tumoral associada).	
	<b>T1</b>	Tumor de $d \leq 2$ cm.	
	<b>T2</b>	Tumor entre $2 < d \leq 5$ cm.	
	<b>T3</b>	Tumor de $d > 5$ cm.	
	<b>T4</b>	Tumor de tamanho variado a crescer na parede torácica ou na pele (inclui cancro da mama inflamatório).	
<b>N</b>	<b>NX</b>	Os linfonodos próximos não podem ser avaliados (p. ex., se foram removidos anteriormente).	
	<b>N0</b>	O cancro não se disseminou para os gânglios linfáticos próximos.	
	<b>N1</b>	O cancro disseminou-se para 1 a 3 linfonodo(s) axilares, e/ou o cancro é encontrado em linfonodos mamários internos (próximos do osso da mama).	
	<b>N2</b>	O cancro espalhou-se para 4 a 9 linfonodos sob o braço ou aumentou os linfonodos mamários internos.	
	<b>N3</b>	<b>N3A</b>	O cancro disseminou-se para 10 ou mais linfonodos axilares ou para os gânglios linfáticos intraclaviculares, com pelo menos uma área de cancro disseminada por $\geq 2$ mm.
		<b>N3B</b>	O cancro é encontrado em pelo menos 1 linfonodo axilar e aumentou para os gânglios linfáticos mamários internos ou disseminou-se para 4 ou mais linfonodos axilares e para os linfonodos mamários internos, na biópsia de linfonodo sentinela.
		<b>N3C</b>	O cancro disseminou-se para os gânglios linfáticos supraclaviculares do mesmo lado do cancro, com pelo menos uma área de cancro disseminando por $\geq 2$ mm.
<b>M</b>	<b>M0</b>	Nenhuma disseminação à distância é encontrada em raios-x (ou outros testes de imagem) ou por exame físico.	
	<b>M1</b>	O cancro disseminou-se para órgãos distantes (na maioria das vezes para ossos, pulmões, cérebro ou fígado), como visto em exames de imagem ou por exame físico, e/ou uma biópsia de uma dessas áreas prova que o cancro se disseminou e é $>$ que 0,2 mm.	

Adicionalmente, a outra classificação para o Grau de cancro da mama estabelecida inicialmente, divide o carcinoma nos estádios 0, I, II, III e IV menos detalhados, relacionados com a progressão do carcinoma (**Quadro 2.10.1.2**). Assim sendo, um maior grau (grau IV), significa um cancro de crescimento acelerado e com maior probabilidade de se disseminar, determinando um pior prognóstico e estratégias de tratamento reforçadas.<sup>(101, 108, 109)</sup>

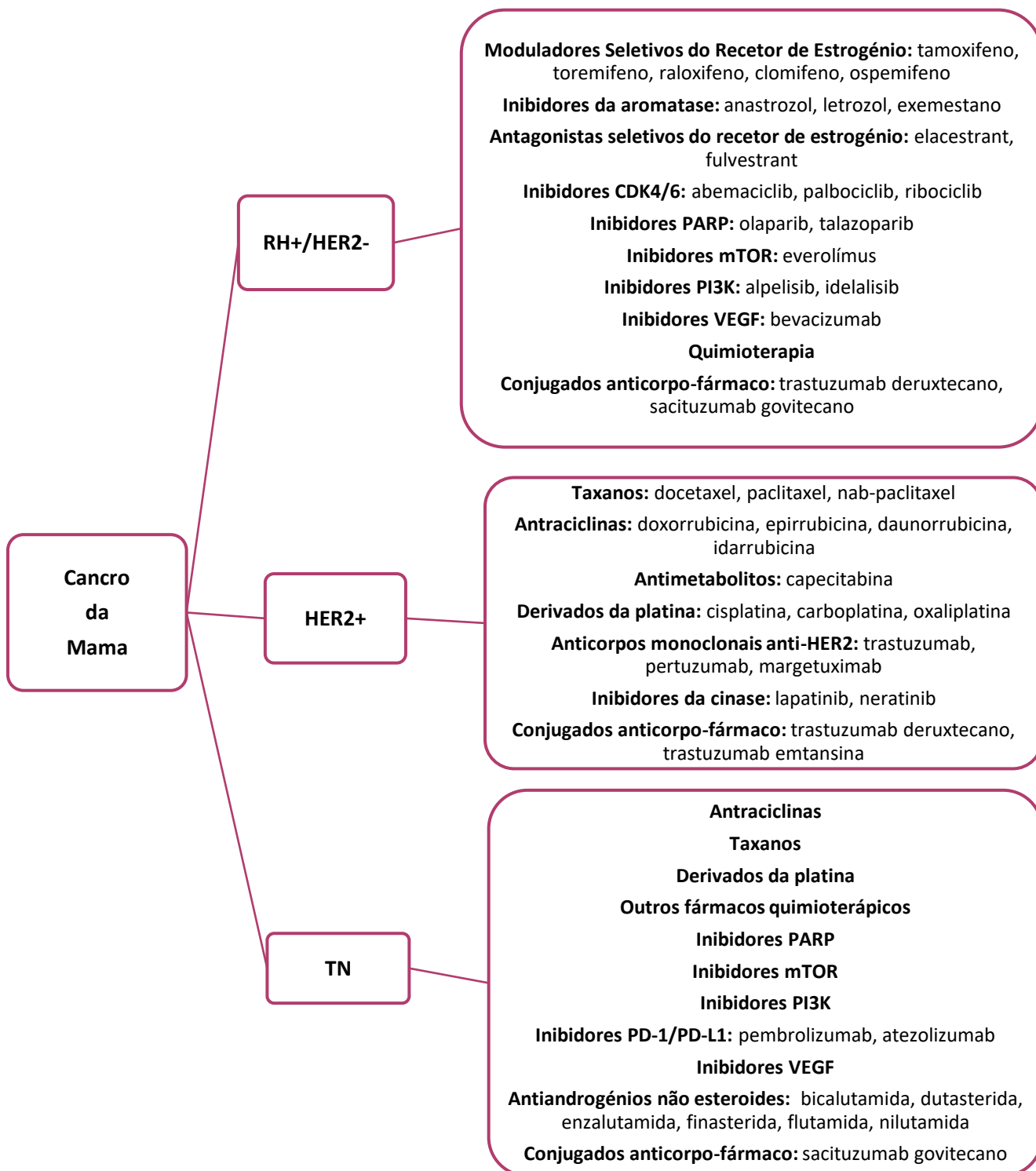
**Quadro 2.10.1.2.** Classificação para o grau de cancro da mama. Adaptado de (101).

<b>Estadiamento</b>	<b>Características do tumor</b>
<b>Estádio 0</b>	Células anormais estão presentes, mas não se disseminaram para o tecido próximo (CDIS).
<b>Estádio I, II e III</b>	Quanto maior o número do estadiamento, maior a dimensão do carcinoma da mama e mais ele se disseminou para os tecidos próximos.
<b>Estádio IV</b>	Cancro da mama metastático, o tumor disseminou-se para outras partes do organismo.

### 3. Farmacoterapia

No **Quadro 3.1**, apresentam-se os principais fármacos utilizados no tratamento dos diversos tipos de cancro da mama. <sup>(6, 110, 111)</sup>

**Quadro 3.1.** Principais fármacos utilizados no tratamento dos diversos tipos de cancro da mama. <sup>(6, 110, 111)</sup>



### 3.1. Cancro da mama RH+/HER2-

No cancro da mama RH+/HER2- (**Quadro 3.1.1**), os esquemas de quimioterapia (QT) neoadjuvante e adjuvante mais utilizados são à base de taxanos e antraciclinas. Por sua vez, a hormonoterapia é a opção de primeira linha no carcinoma da mama com expressão de recetores hormonais fortemente positivos e que não sejam candidatos a QT. A duração da hormonoterapia neoadjuvante com inibidores da aromatase (IA) deve ser no mínimo de 3 a 4 meses, podendo estender-se mais.<sup>(6)</sup>

O uso de IA não é recomendado em mulheres na pré-menopausa por estar associado a uma taxa elevada de efeitos adversos. Todavia, os IA são mais eficazes do que o tamoxifeno na mulher pós-menopáusicas.<sup>(31, 112, 113)</sup>

Na terapêutica adjuvante em mulheres pré ou peri-menopáusicas poderá ser considerado utilizar fármacos moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (MSRE) ou IA isolada ou comitantemente com supressão ovárica, de acordo com o risco de recidiva.<sup>(6)</sup>

A duração ideal do tratamento com tamoxifeno é entre 5 a 10 anos, de acordo com o *status* hormonal e o risco de recidiva do cancro da mama. Se a mulher estiver em pós-menopausa ao fim de 5 anos de tratamento com tamoxifeno, poderá ser considerado o prolongamento do tamoxifeno até aos 10 anos ou *switch* para IA.<sup>(6)</sup>

Por sua vez, o tratamento de primeira linha para o cancro da mama com RH+ localmente avançado ou metastático baseia-se em hormonoterapia, uma vez que a via de sinalização mediada pelos RE é a principal responsável pelo crescimento celular.<sup>(6, 52)</sup>

Em caso de doença avançada ao diagnóstico ou doença com recidiva após terminar hormonoterapia adjuvante, é recomendado a associação de IA com inibidores da ciclina D cinase 4 e 6 (CDK 4/6) ou monoterapia com IA ou antagonistas seletivos do recetor de estrogénio (ASRE).<sup>(6, 52)</sup>

Os conjugados anticorpo-fármaco têm significado clínico no cancro da mama RH+ avançado pré-tratado, com resistência à hormonoterapia convencional ou opções de tratamento limitadas.<sup>(31, 112-115)</sup>

**Quadro 3.1.1.** Algoritmo de tratamento para o cancro da mama RH+/HER2-.<sup>(52)</sup>

Cancro da mama RH+ / HER2-	1.ª Linha	2.ª Linha	Alternativas	Observações
<b>Estádio inicial</b>	MSRE (tamoxifeno) IA (letrozol)	ASRE (fulvestrant) + Inibidor CDK 4/6 ou Inibidor PARP	Inibidores PI3K e mTOR	Usa-se o abemaciclib (ICDK 4/6), se o cancro da mama for negativo para a mutação BRCA e olaparib (Inibidor PARP), se for positivo para mutação BRCA. <sup>(31, 113)</sup>
<b>Estádio metastático</b>	ICDK 4/6 + MSRE ou IA ou ASRE	Quimioterapia (com paclitaxel, doxorubicina, capecitabina, vinorelbina, 5-FU, MTX, ciclofosfamida, cisplatina, gemcitabina) ou Inibidores PI3K e mTOR	Bevacizumab ou Trastuzumab deruxtecano ou Sacituzumab govitecano	O trastuzumab deruxtecano é apenas usado em caso de cancro da mama <i>HER2-low</i> . <sup>(114, 115)</sup>

### 3.2. Cancro da mama HER2+

Cerca de 20% dos tumores malignos da mama apresentam amplificação do gene do recetor HER2, no passado esta sobreexpressão representava um subtipo agressivo desta doença e um fator de prognóstico desfavorável. Atualmente, com o desenvolvimento de terapêuticas anti-HER2 e a introdução do primeiro anticorpo monoclonal direcionado ao HER2, o trastuzumab, houve uma melhoria significativa nos *outcomes* clínicos deste tipo de cancro da mama.<sup>(6, 23, 36)</sup>

As terapêuticas direcionadas ao HER2 melhoraram significativamente o prognóstico do carcinoma da mama HER2+, considerando-se essencial a associação de medicamentos anti-HER2 e QT no tratamento neo/adjuvante do carcinoma da mama HER2+ em estágio inicial (**Quadro 3.2.1**).<sup>(6)</sup>

A terapêutica anti-HER2 adjuvante *standard* nos doentes que não receberam tratamento neoadjuvante é o trastuzumab durante 12 meses e, em caso de gânglios positivos para o HER2, deve ser considerado o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab.<sup>(6, 116, 117)</sup>

O efeito sinérgico da associação de trastuzumab e pertuzumab, deve-se ao duplo bloqueio HER2, uma vez que o pertuzumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao epítopo do domínio extracelular de HER2 (subdomínio II), diferente do local de ligação do trastuzumab, levando a um forte benefício clínico.<sup>(6, 116, 117)</sup>

Nos doentes de baixo risco os esquemas adjuvantes recomendados são de menor intensidade, nomeadamente regime terapêutico com paclitaxel e trastuzumab. Também no cancro da mama HER2+ em estágio avançado, o tratamento de primeira linha é o trastuzumab em associação a QT não-antraciclina.<sup>(6, 116, 117)</sup>

Recomenda-se ainda, direcionar a terapêutica adjuvante de acordo com a resposta à terapêutica neoadjuvante. Assim, as opções disponíveis para tratamento de segunda e terceira linha, estão dependentes da terapêutica previamente realizada.<sup>(6)</sup>

De entre as possibilidades terapêuticas disponíveis no cancro da mama HER2+ destacam-se, no tratamento de segunda linha a associação de lapatinib com capecitabina, lapatinib com trastuzumab, trastuzumab emtansina (TDM-1) e trastuzumab deruxtecano (T-DXd) com redução substancial do risco de recidiva.<sup>(6, 116)</sup>

Em linhas subsequentes, o trastuzumab pode ser administrado, mesmo após progressão, em associação com vários agentes de hormonoterapia e QT, entre os quais, antimetabolitos, taxanos e agentes da platina.<sup>(6)</sup>

Apesar do sucesso clínico com a terapêutica anti-HER2, os carcinomas da mama HER2+ metastáticos frequentemente desenvolvem resistências e levam à progressão do carcinoma.<sup>(23, 36)</sup>

Neste contexto, surgiu uma nova classe terapêutica, os conjugados anticorpo-fármaco, incluídos atualmente como regimes de tratamento altamente eficazes para tumores sólidos. Os conjugados anticorpo-fármaco conjugam os medicamentos quimioterápicos convencionais com anticorpos monoclonais direcionados altamente seletivos.<sup>(115, 118, 119)</sup>

Os conjugados com trastuzumab atualmente disponíveis na terapêutica dirigida são trastuzumab-deruxtecano (T-DXd) e trastuzumab-emtansina (T-DM1), no qual o anticorpo monoclonal seletivo trastuzumab, tem a capacidade de conduzir medicamentos citotóxicos para o interior das células cancerígenas.<sup>(115, 117, 120)</sup>

Estudos recentes têm vindo a demonstrar que não apenas os pacientes com cancro da mama HER2+ obtêm benefício clínico das terapias anti-HER2 com conjugados anticorpo-fármaco, de facto, o T-DXd e o T-DM1 têm vindo a revelar o seu potencial efeito na população de pacientes com cancro da mama com baixa expressão de HER2 (*HER2-low*).<sup>(114, 115)</sup>

**Quadro 3.2.1.** Algoritmo de tratamento para o cancro da mama HER2+.<sup>(116)</sup>

Cancro da mama HER2+	1.ª Linha	2.ª Linha	3.ª Linha	Alternativas	Observações
<b>Estádio inicial</b>	Taxano ou Antraciclina e Trastuzumab + Pertuzumab	Derivados da platina e Trastuzumab + Pertuzumab		T-DM1	Terapêutica neoadjuvante como padrão do tratamento e terapêutica adjuvante consoante o estado de resposta patológica à cirurgia. <sup>(121)</sup>
<b>Com recidiva ≥12 meses após completar a terapia adjuvante ou doença metastática de novo</b>	Taxano + Trastuzumab + Pertuzumab	T-DXd	Lapatinib + Trastuzumab + Capecitabina ou T-DM1	Trastuzumab ou Margetuximab + Quimioterapia	O Trastuzumab ± Pertuzumab pode ser considerado em pacientes com contra-indicações à QT. <sup>(116)</sup>
<b>Com recidiva &lt;12 meses após completar a terapia adjuvante</b>	T-DXd	Lapatinib + Trastuzumab + Capecitabina ou T-DM1		Lapatinib + Trastuzumab ou Margetuximab + Quimioterapia	(116)
<b>Com metástase cerebral ativa</b>	Taxano + Trastuzumab + Pertuzumab	Lapatinib + Trastuzumab + Capecitabina ou T-DXd	T-DM1	Lapatinib + Capecitabina	A combinação com terapia local, pode ser necessária. <sup>(116)</sup>

### 3.3. Cancro da mama TN

O cancro da mama TN, na imuno-histoquímica, caracteriza-se por não expressar RE, RP e não apresentar amplificação de HER2. Por definição, não responde à hormonoterapia e às terapêuticas anti-HER2 e, assim sendo, a QT continua a desempenhar um papel importante neste tipo de carcinoma da mama.<sup>(6, 122)</sup>

Biologicamente, o cancro da mama TN apresenta um comportamento mais agressivo e surge, maioritariamente na pré-menopausa. Este subtipo de cancro da mama é considerado o subtipo mais imunogénico devido aos altos níveis de expressão de linfócitos infiltrantes tumorais (TIL), carga mutacional tumoral e expressão de PD-L1, justificando o uso frequente de imunoterapia nesta doença.<sup>(123-125)</sup>

O PD-L1 e os TIL são biomarcadores característicos do cancro da mama TN, sensíveis a imunoterapia. De facto, ensaios conduzidos em terapêuticas neoadjuvantes, revelaram que os tumores que apresentam TIL no estroma e expressão de PD-L1 estão associados a respostas clínicas mais positivas.<sup>(6)</sup>

A maioria dos cancros da mama hereditários com mutação BRCA1/2 são carcinoma da mama TN. Esta mutação germinativa associa-se a um defeito na reparação do ADN e, pode ser um biomarcador interessante para responder a tratamentos com fármacos que utilizem diretamente o ADN como alvo terapêutico (platinas) e com fármacos que inibem outros mecanismos de reparação do ADN (inibidores PARP).<sup>(6)</sup>

Outro alvo são os recetores androgénio (RA) que são expressos em cerca de 10 a 15% dos carcinomas da mama TN. Estes apresentam resposta reduzida à QT e resposta potencial a regimes terapêuticos antiandrogénios.<sup>(6, 126)</sup>

Ainda assim, neste subtipo de cancro da mama, a QT continua a ser o principal tratamento sistémico, com regimes terapêuticos baseados no uso de taxanos, antraciclinas, platinas, alcalóides da vinca, inibidores da topoisomerase e antimetabolitos (**Quadro 3.3.1**). Tendo em conta a complexidade deste subtipo desconhece-se qual o fármaco e a sequência terapêutica mais eficaz.<sup>(6, 127)</sup>

O nab-paclitaxel pode ser usado no cancro da mama TN, nos doentes que falharam a terapêutica de primeira linha para a doença metastática e para os quais a terapêutica padrão com antraciclina não é indicada. Por sua vez, a associação de atezolizumab e nab-paclitaxel, pode ser interessante no tratamento do carcinoma da mama localmente avançado ou metastático TN irressecável de prognóstico desfavorável, uma vez que o nab-paclitaxel pode aumentar a atividade anticancerígena do atezolizumab.<sup>(128, 129)</sup>

A adição de pembrolizumab à QT, como tratamento de primeira linha, resultou numa melhoria significativa da sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global para o carcinoma da mama TN positivo para PD-L1.<sup>(123-125)</sup>

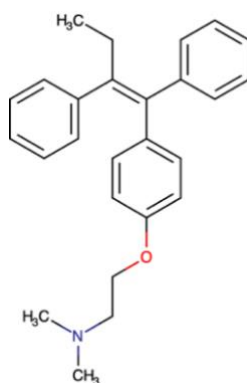
Os conjugados anticorpo-fármaco revolucionaram o tratamento de muitos tipos de cancro, incluindo o carcinoma da mama TN, recentemente, com a aprovação do sacituzumab govitecano.<sup>(115)</sup>

**Quadro 3.3.1.** Algoritmo de tratamento para o cancro da mama TN.<sup>(130)</sup>

Cancro da mama TN	1.ª Linha	2.ª Linha	Alternativas	Observações
<b>Estádio inicial</b>	Taxano + Antraciclina + Ciclofosfamida	+ Vinorelbina/ Capecitabina	Ciclofosfamida + Metotrexato + Fluorouracilo	Sensível à QT neoadjuvante e adjuvante. <sup>(37, 111, 131)</sup>
<b>PD-L1 positivo</b>	Pembrolizumab + Taxano + Antraciclina	nab-Paclitaxel + Atezolizumab	Paclitaxel + Bevacizumab	Complexidade da resposta pode estar associada à presença de TIL. <sup>(111, 130-132)</sup>
<b>Com mutação BRCA</b>	Inibidores PARP	Derivados da platina ou Gemcitabina	Sacituzumab govitecano	(111, 130, 131)
<b>Recetor androgénio positivo</b>	Inibidores RA (antiandrogénios não esteroides)	+ Pembrolizumab	Inibidores de mTOR ou PI3K ou RA-PROTAC	(133-135)
<b>Estádio metastático (BL2)</b>	Paclitaxel + Bevacizumab ou nab-Paclitaxel + Atezolizumab	Derivados da platina ou Inibidores PARP	Sacituzumab govitecano ou Inibidores mTOR	(111, 130, 131)

### 3.4. Tamoxifeno

O tamoxifeno (**Figura 3.4.1**) pertence ao grupo dos Moduladores Seletivos dos Recetores de Estrogénio (MSRE), indicado para o tratamento do cancro da mama RH+/HER2-.<sup>(136)</sup>



**Figura 3.4.1.** Estrutura química do tamoxifeno. Adaptado de (137).

Os MSRE podem ser usados em mulheres com diagnóstico de carcinoma da mama e em mulheres com elevada predisposição para cancro da mama, para reduzir o risco de desenvolver esta neoplasia. Apesar de poder ser usado após a menopausa, nestas mulheres os inibidores da aromatase são mais frequentemente usados.<sup>(73, 75, 112)</sup>

Em mulheres que foram tratadas com cirurgia de conservação da mama para carcinoma RH+ ductal *in situ* (CDIS), estabelece-se o tratamento com tamoxifeno para reduzir o risco de recidiva do CDIS na mesma mama ou em ambos os seios e de contrair um cancro da mama invasivo.<sup>(112)</sup>

Em mulheres com cancro da mama RH+ invasivo tratadas com cirurgia, o tamoxifeno pode ajudar a reduzir a probabilidade de recidiva e melhorar a mortalidade associada a esta neoplasia. Nas mulheres com cancro da mama RH+ que se disseminou para outras partes do corpo, o tamoxifeno pode muitas vezes ajudar a retardar ou interromper o crescimento do cancro e pode reduzir alguns tumores.<sup>(136)</sup>

O tamoxifeno é um pró-fármaco não esteróide com um espectro de efeitos farmacológicos complexo em diferentes tecidos. O mecanismo de ação do tamoxifeno é através da ligação seletiva aos RE nas células cancerígenas, atuando ao nível dos tecidos tumorais como antagonista do estrogénio, inibindo competitivamente a ligação do estrogénio aos RE.<sup>(136)</sup>

No entanto, os MSRE podem tanto ter ação agonista como antagonista nos RE, dependendo do tecido em que atuam. Nos tecidos não cancerígenos, os MSRE podem exercer um efeito agonista, semelhante aos efeitos do estrogénio endógeno, o que pode ser benéfico para a saúde óssea e redução do risco de doenças cardiovasculares.<sup>(138, 139)</sup>

A indicação posológica é a administração de 20 a 40 mg em toma única diária ou duas vezes por dia nos adultos, durante no mínimo 5 anos de tratamento. As formas farmacêuticas disponíveis deste fármaco são em comprimidos.<sup>(136)</sup>

Os principais efeitos indesejáveis associados ao tamoxifeno correspondem a afrontamentos, hemorragia ou corrimento vaginal, prurido vulvar, resposta inflamatória ou *flare* tumoral, intolerância gastrointestinal (GI), cefaleias e, ocasionalmente, retenção de líquidos e alopecia.<sup>(136)</sup>

O tamoxifeno é contraindicado na gravidez, que embora não tenha sido estabelecida uma relação causal com o tratamento, registou-se um pequeno número de teratogenia. Não é aconselhado o seu uso em crianças, uma vez que ainda não foram estabelecidos perfis de segurança e eficácia para este grupo etário.<sup>(136)</sup>

O tamoxifeno é metabolizado pelo CYP3A4 em N-desmetilo-tamoxifeno, que por sua vez, é metabolizado pelo CYP2D6 no metabolito ativo, endoxifeno. Isto explica as interações farmacocinéticas descritas com inibidores do CYP2D6, como a paroxetina, fluoxetina, bupropriom ou Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS). A administração concomitante destes fármacos com tamoxifeno, leva a uma redução acentuada dos níveis plasmáticos de um ou mais metabolitos ativos do tamoxifeno e, consequentemente decréscimo da eficácia.<sup>(136, 140)</sup>

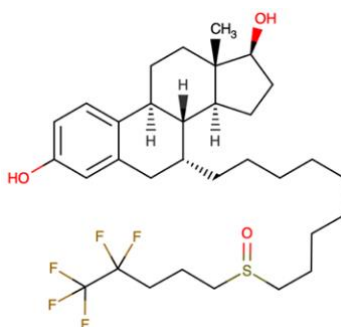
A associação do tamoxifeno com anticoagulantes cumarínicos poderá levar a um aumento significativo do efeito anticoagulante e a associação com agentes citotóxicos, poderá levar a um acréscimo do risco de acidentes tromboembólicos.<sup>(136)</sup>

O principal problema associado à hormonoterapia é o surgimento de resistência adquirida em aproximadamente 40% dos pacientes que receberam tamoxifeno, que se poderá dever à capacidade que as células cancerígenas têm de reprogramar o seu metabolismo, para desenvolverem fenótipos resistentes. De facto, estudos recentes estabeleceram que o metabolismo das células cancerígenas influencia a sua suscetibilidade à quimioterapia.<sup>(141, 142)</sup>

O CYP2D6 é a enzima primária para o metabolismo do tamoxifeno e os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) neste gene, nomeadamente para o alelo CYP2D6\*10, foram um dos determinantes na taxa de metabolismo do tamoxifeno, com potencial efeito na eficácia das terapias à base de tamoxifeno. O que sugere a importância da pesquisa farmacogenómica, para compreensão da eficácia das terapias adjuvantes à base de tamoxifeno.<sup>(140)</sup>

### 3.5. Fulvestrant

O fulvestrant (**Figura 3.5.1**) pertence ao grupo dos Antagonistas Seletivos dos Recetores de Estrogénio (ASRE), indicado para o tratamento do cancro da mama RH+/HER2- (RE+) localmente avançado ou metastático em mulheres pós-menopáusicas, sem tratamento prévio com terapêutica endócrina, com progressão durante terapêutica anti-estrogénica ou com recidiva após terapêutica anti-estrogénica adjuvante.<sup>(143)</sup>



**Figura 3.5.1.** Estrutura química do fulvestrant. Adaptado de (144).

O fulvestrant é frequentemente usado em associação sinérgica com o palbociclib ou ribociclib, no tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático RH+/HER2-, em mulheres que receberam previamente terapêutica endócrina. Sendo que, em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, o tratamento em associação com palbociclib deve ser ainda, associado a um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).<sup>(143, 145, 146)</sup>

À semelhança dos MSRE, os ASRE atuam nos recetores de estrogénio das células cancerígenas. O mecanismo de ação do fulvestrant leva à diminuição dos níveis de RE, por ser um antagonista competitivo deste recetor, com uma afinidade comparável à do estradiol, bloqueando os efeitos tróficos dos estrogénios, sem atividade agonista parcial do tipo estrogénio.<sup>(142, 143)</sup>

A indicação posológica recomendada é de 500 mg em intervalos de um mês, com uma dose adicional de 500 mg administrada duas semanas após a dose inicial. As vias de administração disponíveis deste fármaco são intramuscular e intravenosa.<sup>(143)</sup>

Foi demonstrado que o fulvestrant 500 mg apresenta benefício clínico relativamente ao fulvestrant 250 mg, no contexto do tratamento neoadjuvante de tumores da mama na pós-menopausa, diminui os RE e o marcador de proliferação Ki67.<sup>(143)</sup>

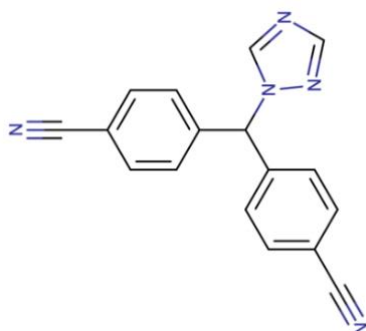
Alguns dos efeitos indesejáveis associados a este fármaco podem ser reações de hipersensibilidade, erupção cutânea, afrontamentos, aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP), náuseas, vômitos, diarreia, infeções das vias urinárias, diminuição do número de plaquetas, anorexia, cefaleia, tromboembolismo venoso, bilirrubina elevada e hemorragia vaginal.<sup>(143)</sup>

O fulvestrant é contraindicado na gravidez, amamentação e em doentes com comprometimento hepático grave.<sup>(143)</sup>

Relativamente às interações farmacológicas, estudos revelaram que não é necessário ajuste da dose em doentes que recebem fulvestrant e inibidores ou indutores do CYP3A4 (p.ex. cetoconazol e rifampicina, respetivamente).<sup>(143)</sup>

### 3.6. Letrozol

O letrozol (**Figura 3.6.1**) é um Inibidor da Aromatase (IA), indicado para o tratamento do cancro da mama RH+/HER2-. É o tratamento de primeira linha em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama invasivo hormono-dependente e em terapêutica adjuvante prolongada em mulheres previamente sujeitas a terapêutica adjuvante padrão com tamoxifeno durante 5 anos.<sup>(147)</sup>



**Figura 3.6.1.** Estrutura química do letrozol. Adaptado de (148).

A eficácia do letrozol não foi demonstrada em doentes com cancro da mama negativo para recetores hormonais.<sup>(147)</sup>

Em mulheres pós-menopáusicas, os estrogénios são principalmente resultantes da ação da enzima aromatase, que converte os androgénios das suprarrenais em estrona e estradiol. O letrozol é um inibidor não esteroide da aromatase, ligando-se competitivamente ao grupo heme do CYP450 da aromatase, reduzindo a biossíntese de estrogénio em todos nos tecidos envolventes.<sup>(147)</sup>

A dose recomendada de letrozol é de 2,5 mg uma vez por dia em doentes adultas e idosas, não sendo necessário ajuste de dose em doentes idosas. Na terapêutica neoadjuvante, o tratamento pode ser continuado durante 4 a 8 meses de modo a possibilitar uma redução tumoral ótima e se a resposta não for adequada, o tratamento com o letrozol deve ser interrompido e a abordagem cirúrgica ou outras opções de tratamento discutidas com a doente. As formas farmacêuticas disponíveis deste fármaco são em comprimidos.<sup>(147)</sup>

Na terapêutica adjuvante prolongada, o tratamento com este IA deve continuar durante 5 anos ou até ocorrência de recidiva tumoral. Além disso, na terapêutica adjuvante pode também ser considerado um esquema de tratamento sequencial (p.ex., letrozol durante dois anos, seguido de tamoxifeno por três anos).<sup>(147, 149)</sup>

Além disso, em doentes com cancro da mama avançado HER2 negativo, sensível ao recetor hormonal, RH+, a associação de letrozol com inibidores CDK4/6 (palbociclib e ribociclib), ofereceu atividade antitumoral significativa.<sup>(150, 151)</sup>

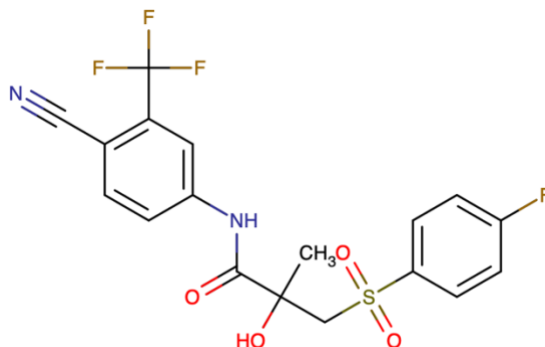
As reações adversas ao medicamento (RAM) mais frequentes relacionados ao letrozol são afrontamentos, hipercolesterolemia, artralgia, fadiga, sudação e náuseas. Outros efeitos indesejáveis conhecidos que são relevantes de mencionar são manifestações ósseas (osteoporose e/ou fraturas ósseas) e ocorrências cardiovasculares (cerebrovasculares e tromboembólicas).<sup>(147)</sup>

O letrozol é contra-indicado no estado endócrino pré-menopáusico, gravidez e amamentação. Não se recomenda a utilização de letrozol em crianças e adolescentes até aos 17 anos, uma vez que a segurança e eficácia não foi estabelecido neste grupo etário. Não é necessário ajuste posológico de letrozol em doentes com insuficiência renal, com depuração de creatinina superior ou igual a 10 ml/min.<sup>(147)</sup>

O metabolismo de letrozol é parcialmente mediado via CYP2A6 e CYP3A4. Advertências a ter em consideração são que, a administração concomitante de letrozol com tamoxifeno ou outras terapêuticas contendo estrogénios deve ser evitada dado que estas substâncias podem diminuir a ação farmacológica deste fármaco.<sup>(147)</sup>

### 3.7. Bicalutamida

A bicalutamida (**Figura 3.7.1**) é um antiandrogénio não esteroide indicado no tratamento do cancro avançado da próstata, todavia, o seu uso também tem demonstrado benefício clínico no carcinoma da mama TN, positivo para os RA (recetor andrógeno luminal).<sup>(126, 152-154)</sup>



**Figura 3.7.1.** Estrutura química da bicalutamida. Adaptado de (155).

Os RA podem ser expressos no cancro da mama TN e a sua expressão neste carcinoma prediz o prognóstico e resposta eficaz a tratamentos com antiandrogénios. A bicalutamida é um antiandrogénio, cuja atividade endócrina é através da sua ligação aos recetores de androgénios, inibindo o estímulo androgénico, sem ativar a expressão génica.<sup>(134, 152, 154)</sup>

O regime posológico da bicalutamida, disponível sobre a forma de comprimidos, é um comprimido (50 mg) uma vez por dia, para o qual geralmente não são necessários ajustes renais em doentes com compromisso neste órgão.<sup>(152)</sup>

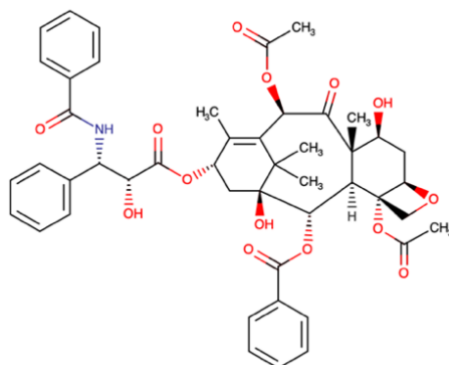
Os efeitos indesejáveis mais comumente relatados com o uso da bicalutamida foram anemia, tonturas, afrontamentos, dor abdominal, obstipação, náuseas, hematúria, ginecomastia, disfunção erétil, astenia, aumento do peso e alopecia.<sup>(152)</sup>

A utilização deste fármaco está contraindicado nas mulheres, crianças e adolescentes. Está contra-indicado durante a gravidez ou amamentação e a bicalutamida não deve ser administrada em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.<sup>(152)</sup>

Estudos *in vitro* demonstraram que a r-bicalutamida é um inibidor da CYP3A4, apresentando menos efeitos inibitórios sobre a atividade da CYP2C9, 2C19 e 2D6. Para fármacos com um índice terapêutico estreito, um tal aumento deve ser tido em consideração. A bicalutamida é extensamente metabolizada no fígado e, como tal, deve ser usada com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave.<sup>(152)</sup>

### 3.8. Paclitaxel

O paclitaxel (PTX) (**Figura 3.8.1**) pertence ao grupo dos taxanos, sendo um dos medicamentos quimioterápicos mais utilizados em vários tipos de tumores e está indicado, em particular, no tratamento do carcinoma da mama localmente avançado ou metastático.<sup>(156-158)</sup>



**Figura 3.8.1.** Estrutura química do paclitaxel. Adaptado de (159).

No cancro da mama metastático recomenda-se a associação de PTX a antraciclina ou trastuzumab, em doentes que expressam o recetor HER2 e para os quais não é adequada a terapêutica com antraciclina. O PTX em monoterapia, está indicado para o tratamento do carcinoma metastático da mama, em doentes que não responderam ou que não são candidatos para a terapêutica padrão contendo antraciclinas.<sup>(156)</sup>

Na quimioterapia adjuvante, o PTX é indicado para o tratamento de doentes com cancro da mama com nódulos linfáticos positivos, após terapêutica com antraciclina e ciclofosfamida (AC), sendo que o tratamento adjuvante com PTX deve ser considerado como uma alternativa à terapêutica prolongada com AC.<sup>(156)</sup>

O PTX é um agente citotóxico que interfere com a tubulina, promovendo a união dos microtúbulos a partir de dímeros da tubulina e estabiliza-os, impedindo a sua despolimerização. Esta estabilidade resulta na inibição da reorganização dinâmica da rede de microtúbulos anormais durante todo o ciclo celular, afetando os processos celulares e resultando na morte celular programada.<sup>(156, 157)</sup>

A posologia recomendada de PTX na quimioterapia adjuvante no carcinoma da mama é de 175 mg/m<sup>2</sup> durante um período de 3 horas em intervalos de três semanas durante quatro ciclos, após terapêutica com AC. Por sua vez, na quimioterapia de primeira linha no carcinoma da mama, quando usado PTX em associação com doxorrubicina (DOX), a dose recomendada é de 220 mg/m<sup>2</sup> por via IV durante 3 horas, administrado 24 horas depois da administração de DOX (50 mg/m<sup>2</sup>). As formas farmacêuticas disponíveis deste fármaco são pó ou concentrado para perfusão, que apenas deve ser administrado por via IV.<sup>(156)</sup>

Como podem ocorrer reações de hipersensibilidade significativas, o PTX só deve ser administrado em unidades especializadas na administração de agentes citotóxicos, sob a supervisão de um oncologista qualificado. Todos os doentes têm de ser pré-medicados com corticosteroides (dexametasona), anti-histamínicos (difenidramina) e antagonistas dos recetores H2 (cimetidina) antes da administração de PTX.<sup>(156)</sup>

As RAM associadas ao PTX foram neutropenia grave, neurotoxicidade, mielosupressão, artralguas ou mialgias, alopecia, infeções das vias urinárias e respiratórias superiores. Nos doentes a fazer terapêutica com PTX foram registadas reações de hipersensibilidade ligeira, caracterizadas por rubores e exantema cutâneo e, menos frequentemente reações de hipersensibilidade significativas com possível evolução fatal (< 1%), definida com hipotensão, angioedema, dificuldade respiratória e urticária generalizada. Além disso, durante a administração IV, podem ocorrer reações no local de injeção designadamente, edema localizado, dor e eritema.<sup>(156)</sup>

O PTX está contraindicado em doentes com hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes utilizados, em particular ao óleo de rícino polioxetilado que pode causar reações alérgicas graves. Está contraindicado durante a amamentação e não é aconselhado o seu uso durante a gravidez ou em crianças com idade inferior a 18 anos, devido aos estudos limitados e à ausência de dados de segurança e eficácia para estes grupos. O PTX também não deve ser utilizado em doentes com um valor inicial de neutrófilos inferior a 1500 mm<sup>3</sup>.<sup>(156)</sup>

O metabolismo do PTX é catalisado, em parte, pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450, deste modo, devem ser tomadas precauções quando se administra este fármaco concomitantemente com medicamentos inibidores da CYP2C8

ou CYP3A4 (p.ex. cetoconazol, eritromicina, clopidogrel, ritonavir), uma vez que a toxicidade de paclitaxel pode estar aumentada devido a uma exposição elevada ao taxano. Por outro lado, a administração concomitante de PTX com medicamentos indutores destas enzimas (p.ex. rifampicina, carbamazepina, fenitoína) não é recomendada porque a eficácia do PTX pode ficar comprometida.<sup>(156)</sup>

A associação do PTX com a DOX é comum, no entanto, a eliminação da DOX e dos seus metabolitos ativos pode diminuir, quando o PTX é administrado muito próximo da administração da DOX. Assim sendo, para evitar esta interação farmacológica, o PTX deve ser administrado 24 horas após a DOX no tratamento inicial do cancro da mama metastático.<sup>(156)</sup>

O PTX é frequentemente utilizado como tratamento de primeira linha no carcinoma da mama, no entanto, os efeitos indesejáveis e a resistência do cancro da mama ao tratamento com PTX é um presente obstáculo na prática clínica e uma das principais causas de morte associadas à falha do tratamento. Os fatores que contribuem para a resistência ao PTX, são os transportadores ABC (cassete de ligação a ATP), microARN ou mutações em determinados genes.<sup>(157, 158)</sup>

Em adição, os efeitos indesejáveis do PTX que condicionam a tolerabilidade ao tratamento, incluindo neuropatia periférica e hipersensibilidade, estão frequentemente associados ao veículo usado para superar a baixa solubilidade da substância ativa, o polioxietileno 35 *castor oil*, conhecido como *Cremophor EL*. Para superar estes efeitos colaterais associados ao excipiente, surgiu uma formulação com PTX ligado à albumina (nab-PTX).<sup>(157, 158)</sup>

### **3.8.1. Nab-paclitaxel**

O paclitaxel-albumina, também designado de nab-paclitaxel, do inglês *nanoparticle albumin-bound*, é uma formulação na qual o PTX é formulado com nanopartículas ligadas à albumina, proteína produzida naturalmente pelo fígado que está presente na circulação sanguínea.<sup>(157, 160)</sup>

O nab-PTX pode ser usado no cancro da mama metastático, nos doentes adultos que falharam a terapêutica de primeira linha para a doença metastática e para os quais a terapêutica padrão com antraciclina não é indicada. Este tipo de PTX é mais usual como primeira linha no adenocarcinoma metastático do pâncreas e em determinados tipos de cancro do pulmão, dada a agressividade característica destes tumores.<sup>(160-162)</sup>

A associação de atezolizumab e nab-PTX pode ser considerado no tratamento de primeira linha do carcinoma da mama localmente avançado ou metastático TN irressecável de elevada agressividade e pior prognóstico, uma vez que o nab-PTX pode aumentar a atividade anticancerígena do atezolizumab, oferecendo resultados clínicos positivos.<sup>(128, 129)</sup>

O nab-PTX contém nanopartículas de albumina humana sérica que leva a que o PTX presente se encontre num estado amorfo, não cristalino. Quando administradas, as nanopartículas dissociam-se rapidamente em complexos de paclitaxel solúveis, ligados à albumina. A albumina é conhecida por mediar a endocitose caveolar dos constituintes do plasma e assim, a presença de albumina neste fármaco promove o transporte de paclitaxel através das células endoteliais.<sup>(160, 163)</sup>

A posologia recomendada de nab-PTX é de 260 mg/m<sup>2</sup>, administrada por via IV ao longo de 30 minutos, a cada três semanas, podendo ser necessário ajustes de dose durante o tratamento do carcinoma da mama em doentes com neutropenia grave.<sup>(160)</sup>

As RAM mais frequentes e clinicamente significativas associadas à utilização deste fármaco foram neutropenia, artralgia, mialgia e perturbações GI.<sup>(160)</sup>

À semelhança do PTX padrão, o nab-PTX não é recomendado durante a gravidez e é contraindicado durante a amamentação e em doentes com contagem basal de neutrófilos inferior a 1500 células/mm<sup>3</sup> (neutropenia).<sup>(160)</sup>

No entanto, comparativamente ao PTX convencional, o nab-PTX apresenta vantagens, nomeadamente uma melhor solubilidade devido à sua formulação com albumina, que permite a administração do PTX sem o uso de solventes tóxicos, que podem conduzir a reações de hipersensibilidade e outros efeitos adversos. Apresenta maior eficácia devido a uma maior penetração do fármaco nas células tumorais, melhoria no perfil de toxicidade e tolerabilidade do fármaco e possibilidade de

administração em doses mais elevadas, o que pode resultar em maior eficácia antitumoral.<sup>(157, 163-165)</sup>

Apesar das vantagens apresentadas em relação ao nab-PTX, o PTX convencional continua a ser amplamente utilizado como tratamento de primeira linha para o cancro da mama. Isto poderá estar relacionado com a forte evidência clínica e protocolos terapêuticos estabelecidos para o PTX convencional que é utilizado há mais tempo e, por conseguinte, com dados sobre a segurança e eficácia mais robustos. Além disso, o PTX convencional está associado a um menor custo e maior acessibilidade.<sup>(165)</sup>

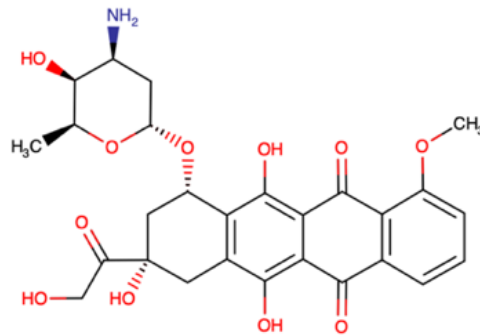
As potenciais desvantagens associadas ao nab-PTX podem ser, portanto, o maior custo associado, reduzindo a acessibilidade e disponibilidade deste fármaco e o facto do nab-PTX requerer uma administração mais longa em comparação com o PTX convencional.<sup>(165)</sup>

Por sua vez, embora o nab-PTX tenha uma formulação que evita o uso de excipientes tóxicos e tenha sido associado a um perfil de toxicidade melhorado, ainda podem ocorrer reações alérgicas e RAM, como neuropatia periférica, fadiga, náuseas, alopecia e mielosupressão.<sup>(165)</sup>

Atualmente, tanto o nab-PTX quanto o PTX padrão podem ser utilizados no tratamento do carcinoma da mama em diferentes contextos e estádios da doença. A escolha entre eles depende de vários fatores, incluindo características individuais do paciente e protocolos de tratamento.<sup>(157, 166)</sup>

### **3.9. Doxorrubicina**

A doxorrubicina (DOX) (**Figura 3.9.1**) pertence ao grupo das antraciclinas, é indicado para o tratamento do cancro da mama e outras neoplasias e é utilizado frequentemente em esquemas quimioterapêuticos em associação com outros medicamentos citotóxicos.<sup>(167, 168)</sup>



**Figura 3.9.1.** Estrutura química da doxorubicina. Adaptado de (169).

A DOX é um antibiótico do grupo das antraciclinas cujo mecanismo de ação não está totalmente estabelecido, mas a literatura afirma que este citotóxico atua através da intercalação do ADN, inibindo a enzima topoisomerase II com formação de espécies reativas de oxigênio.<sup>(167, 168)</sup>

A DOX deve ser apenas administrada sob supervisão de um médico qualificado em citotóxicos e os doentes submetidos a terapêuticas com este fármaco devem ser cuidadosa e frequentemente monitorizados. Devido ao risco frequente de cardiomiopatia letal, devem ser avaliados os riscos e benefícios associados a este fármaco, para cada doente em particular.<sup>(167, 168)</sup>

A posologia da DOX em monoterapia é geralmente estabelecida com base na área de superfície corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), recomendando-se uma dose de 60 a 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  da área de superfície corporal em intervalos de três semanas. A DOX pode ser administrada por via intravenosa e intravesical, mas não deve ser administrada pelas vias oral, subcutânea, intramuscular ou intratecal.<sup>(167)</sup>

Em regime terapêutico de associação da DOX a outros antineoplásicos com sobreposição de toxicidades, como a ciclofosfamida intravenosa em alta dose ou outras antraciclinas relacionadas com a daunorrubicina, idarrubicina e/ou epirrubicina, a posologia da DOX deve ser diminuída para 30 a 60  $\text{mg}/\text{m}^2$  em intervalos de três a quatro semanas.<sup>(167)</sup>

Além disso, em doentes que não podem receber a dose total, em caso de mielosupressão ou idade avançada, a dose alternativa é 15 a 20 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal. Na população pediátrica, a posologia da DOX pode ser reduzida, de acordo com os protocolos de tratamento e literatura subjacente.<sup>(167)</sup>

A terapêutica com DOX pode causar algumas RAM graves frequentes que podem exigir monitorização adicional como, mielossupressão e toxicidade hematológica com consequente quadro febril, infeções, septicémia, hemorragias, hipoxia tecidual ou morte. Outros efeitos indesejáveis observados na maioria dos doentes são náuseas, vômitos, alopecia e menopausa prematura.<sup>(167, 168)</sup>

A DOX apresenta diversas contra-indicações nomeadamente, compromisso grave da função hepática, arritmias graves, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio prévio, doença cardíaca inflamatória aguda, hipersensibilidade às antraciclina, mielosupressão persistente acentuada ou estomatite grave induzida por tratamento com outros citotóxicos ou radioterapia anteriores, tratamento anterior com doses máximas cumulativas de DOX e/ou outras antraciclina, infeção generalizada, maior tendência hemorrágica e amamentação.<sup>(167)</sup>

A função hepática (bilirrubina total sérica) deve ser avaliada antes e durante o tratamento com DOX, uma vez que este fármaco é eliminado principalmente pelo sistema hepatobiliar e os doentes com bilirrubina elevada podem ter uma depuração mais lenta do fármaco, com um aumento da toxicidade global.<sup>(167)</sup>

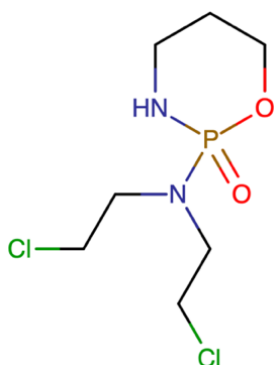
Nas crianças e adolescentes, pode existir risco aumentado de desenvolver cardiotoxicidade tardia após terapêutica com DOX, assim é recomendado avaliações cardíacas de seguimento, periodicamente para monitorizar este efeito.<sup>(167)</sup>

A cardiotoxicidade resultante da DOX é intensificada pelo uso anterior ou concomitante de outras antraciclina ou outros medicamentos com potencial cardiotóxico (p.ex. 5-FU, ciclofosfamida ou paclitaxel), devendo ser cuidadosamente monitorizada a função cardíaca nestas situações. A utilização de trastuzumab juntamente com antraciclina está também ela associada a um risco cardiotóxico aumentado, não sendo recomendada a sua utilização concomitante.<sup>(167)</sup>

A DOX é metabolizada pelo CYP450 e é um substrato transportador da glicoproteína P (gp-P). A administração concomitante de inibidores do CYP450 e da gp-P (p.ex. ciclosporina, ritonavir), pode produzir um aumento das concentrações plasmáticas de DOX e, conseqüentemente, um aumento da toxicidade. Inversamente, a administração concomitante de indutores do CYP450 (p.ex. rifampicina, barbitúricos), pode diminuir as concentrações plasmáticas de DOX e a sua eficácia.<sup>(167)</sup>

### 3.10. Ciclofosfamida

A ciclofosfamida (**Figura 3.10.1**) é um agente alquilante indicado no tratamento de tumores sólidos malignos com e sem metástases, usada em regime de quimioterapia no cancro da mama ou como monoterapia noutros tumores, leucemias, linfomas, doenças autoimunes progressivas e tratamento imunossupressivo em transplante de órgãos.<sup>(170)</sup>



**Figura 3.10.1.** Estrutura química da ciclofosfamida. Adaptado de (171).

A ciclofosfamida é um pró-fármaco e os seus metabolitos ativos são agentes alquilantes que transferem grupos alquilo para o ADN, durante o processo de divisão celular, impedindo assim, a síntese normal do ADN, com ação citostática.<sup>(170, 172)</sup>

A dosagem e duração do tratamento com ciclofosfamida deve ser individualizada, relativamente à indicação terapêutica, ao esquema terapêutico combinado, estado de saúde geral do doente, função do órgão e resultados da monitorização laboratorial. Em associação com outros citostáticos de toxicidade similar, pode ser necessário a redução da dose ou extensão de intervalos sem terapêutica. A ciclofosfamida destina-se à administração IV ou oral.<sup>(170)</sup>

Na determinação da dose é necessário ter em consideração que nos doentes com insuficiência renal grave, a diminuição da excreção renal pode resultar no aumento dos níveis plasmáticos da ciclofosfamida e seus metabolitos, o que pode resultar num aumento da toxicidade.<sup>(170)</sup>

Nos idosos, a monitorização da toxicidade e a necessidade de ajuste de dose deve, portanto, refletir a frequência mais elevada nestes doentes para a diminuição da função hepática, renal, cardíaca ou de outro órgão, doenças concomitantes e outras terapêuticas. Já as crianças, podem receber tratamentos com ciclofosfamida, não tendo sido notificadas RAM específicas neste grupo etário.<sup>(170)</sup>

Para terapêutica com ciclofosfamida devem existir condições para a avaliação bioquímica e hematológica regular antes, durante e após o tratamento com este fármaco, devendo ser apenas administrado com supervisão de um especialista em oncologia.<sup>(170)</sup>

Os efeitos indesejáveis da ciclofosfamida mais frequentemente notificados foram mielossupressão, alopecia, neutropenia, leucopenia, imunossupressão, cistite, hematúria, febre, atrofia da espermatogénese, astenia, fadiga e indisposição.<sup>(170)</sup>

A ciclofosfamida está contraindicada em doentes com infeções agudas, aplasia medular, infeção do aparelho urinário, toxicidade urotelial aguda derivada de radioterapia ou quimioterapia citotóxica prévia, obstrução no fluxo urinário e durante a gravidez. A ciclofosfamida não deve ser utilizada no tratamento e controlo de doença não maligna, exceto para imunossupressão em situações com risco de vida.<sup>(170)</sup>

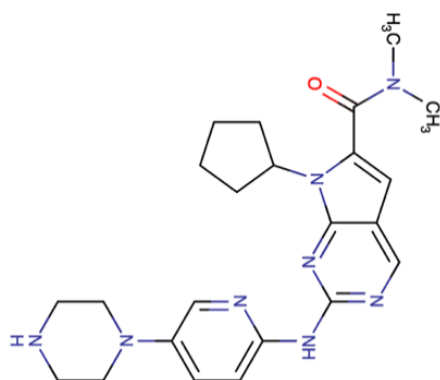
Como todas as terapêuticas citotóxicas, o tratamento com ciclofosfamida envolve o risco de tumores secundários e seus precursores, como sequela tardia. O risco de neoplasia do trato urinário e o risco de alterações mielodisplásticas, particularmente evoluindo para leucemias agudas está aumentado.<sup>(170)</sup>

Foram descritas interações farmacodinâmicas e interações de mecanismos desconhecidos que afetam a utilização da ciclofosfamida. A utilização sequencial ou concomitante da ciclofosfamida com agentes de toxicidade similar, como natalizumab e paclitaxel pode causar efeitos tóxicos aumentados, assim, nestas situações é necessária uma avaliação individual cuidada face aos benefícios e riscos.<sup>(170)</sup>

Nos doentes em tratamento com ciclofosfamida e agentes que reduzem a sua ativação (p.ex. ciprofloxacina, fluconazol, tiotepa) devem ser monitorizados quanto a uma possível redução da eficácia terapêutica e a necessidade de um ajuste de dose.<sup>(170)</sup>

### 3.11. Ribociclib

O ribociclib (**Figura 3.11.1**) é um agente anti-neoplásico, inibidor da proteína tirosinacina, em particular das cinases dependentes de ciclina 4 e 6 (CDK 4/6). É indicado no tratamento do cancro da mama RH+/HER2-, localmente avançado ou metastático.<sup>(173)</sup>



**Figura 3.11.1.** Estrutura química do ribociclib. Adaptado de (174).

O ribociclib é um inibidor seletivo das CDK 4 e 6, estas cinases são ativadas através da ligação a ciclinas-D e desempenham um papel crucial na sinalização das vias que conduzem à progressão do ciclo celular e proliferação celular. O complexo das ciclinas D-CDK4/6 regula a progressão do ciclo celular através da fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb), ao inibir estas ciclinas, o ribociclib consegue reduzir a fosforilação da pRb, levando ao bloqueio da fase G1 do ciclo celular, e à redução da proliferação nas linhas celulares do cancro da mama.<sup>(173)</sup>

A dose recomendada é de 600 mg de ribociclib uma vez por dia, durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias sem tratamento, perfazendo um ciclo completo de 28 dias. O tratamento deve ser mantido enquanto o doente tiver benefício clínico da terapêutica ou até ocorrer toxicidade inaceitável. Este fármaco encontra-se disponível em comprimidos e deve ser utilizado com 2,5 mg de letrozol ou outro inibidor da aromatase ou com 500 mg de fulvestrant.<sup>(173, 175, 176)</sup>

As RAM mais frequentes são neutropenia, infecções, náuseas, fadiga, diarreia, leucopenia, vômitos, cefaleias, obstipação, alopecia, tosse, erupção cutânea, anemia e testes de função hepática alterados.<sup>(173, 175)</sup>

O ribociclib é contraindicado em situações de hipersensibilidade à substância ativa, ao amendoim, soja ou qualquer um dos excipientes. Não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contraceção e doentes a receber ribociclib não devem amamentar, durante pelo menos 21 dias após a última dose.<sup>(173)</sup>

O ribociclib é principalmente metabolizado pela CYP3A4 e, como tal, medicamentos que possam influenciar a atividade da enzima CYP3A4 podem alterar a farmacocinética do ribociclib. Assim, podem ser registadas interações farmacológicas deste fármaco concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4 (p.ex. ritonavir, claritromicina), que podem aumentar as concentrações plasmáticas de ribociclib, devendo ser evitado a sua associação terapêutica.<sup>(173)</sup>

A coadministração de ribociclib com um indutor potente da CYP3A4 (p.ex. rifampicina, fenitoína) deve ser evitada, uma vez que pode levar à diminuição da exposição ao fármaco e, conseqüentemente a um risco de redução da eficácia.<sup>(173)</sup>

Além disso, como o ribociclib é um inibidor moderado a potente da CYP3A4, pode ocorrer interação com substratos metabolizados via CYP3A4 (p.ex. midazolam, quetiapina), o que pode conduzir ao aumento das concentrações séricas destes medicamentos utilizados concomitantemente e, como tal deve ser evitada.<sup>(173)</sup>

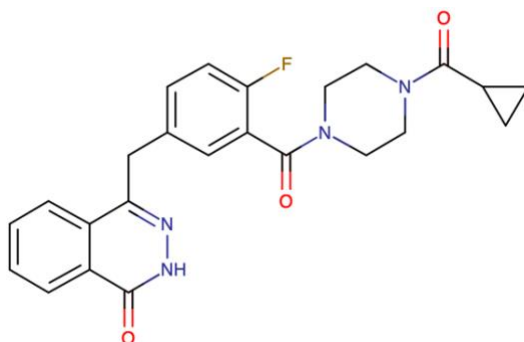
O ribociclib pode aumentar o intervalo QT e, assim sendo, a coadministração deste fármaco com medicamentos com potencial conhecido para prolongar o intervalo QT tais como, medicamentos antiarrítmicos (p.ex. amiodarona, disopiramida) e outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (cloroquina, levofloxacina e ondansetrom, via IV) deve ser evitada.<sup>(173)</sup>

Além do ribociclib, o palbociclib e o abemaciclib pertencem a este grupo de inibidores CDK 4/6 e representam uma classe recente de fármacos aprovados para o tratamento do cancro da mama RH+/HER2- em vários regimes de associação. A farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia destes três fármacos parecem ser

comparáveis, no entanto, foram relatadas diferenças interessantes entre eles, como na capacidade de penetração cerebral, toxicidade e cronogramas de dosagem. Estas diferenças podem condicionar a seleção do tratamento de modo a otimizar os resultados terapêuticos, nomeadamente na presença de metástases cerebrais, ósseas e hepáticas.<sup>(177, 178)</sup>

### 3.12. Olaparib

O olaparib (**Figura 3.12.1**) é um **inibidor PARP** indicado para o cancro da mama com mutações BRCA 1/2 germinativas, cancro do ovário, adenocarcinoma do pâncreas e cancro da próstata.<sup>(76, 179-181)</sup>



**Figura 3.12.1.** Estrutura química do olaparib. Adaptado de (182).

No tratamento adjuvante do cancro da mama HER2- precoce, com mutações BRCA1/2 germinativas, previamente tratado com quimioterapia (neo)adjuvante, o olaparib é indicado em monoterapia ou em associação com terapia endócrina.<sup>(179, 181, 183)</sup>

O olaparib é também utilizado em monoterapia para o tratamento do carcinoma da mama metastático ou localmente avançado HER2- em doentes com mutações BRCA1/2, que já tenham sido previamente submetidos a tratamento (neo)adjuvante ou metastático com antraciclina e taxano.<sup>(179)</sup>

O olaparib é um inibidor potente das enzimas ADP-ribose polimerase humanas (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) necessárias para a reparação eficiente das quebras na cadeia simples do ADN. Ao ligar-se ao sítio ativo da PARP, bloqueia a reparação do ADN e inibe o crescimento de linhas celulares tumorais.<sup>(76, 179)</sup>

O olaparib leva à formação de quebras nas cadeias duplas do ADN nas células em replicação. Nas células normais, a via de reparação por recombinação homóloga é eficaz a reparar estas quebras nas cadeias duplas do ADN. Pelo contrário, as células cancerígenas carecem de componentes funcionais da reparação por recombinação homóloga, como as BRCA1 ou 2 e as cadeias duplas do ADN não conseguem ser reparadas com efetividade, levando à deficiência da recombinação homóloga.<sup>(76, 179)</sup>

A posologia de olaparib recomendada é a administração oral de 300 mg duas vezes por dia, com duração contínua até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. As formas farmacêuticas disponíveis de olaparib são em comprimidos e cápsulas.<sup>(179)</sup>

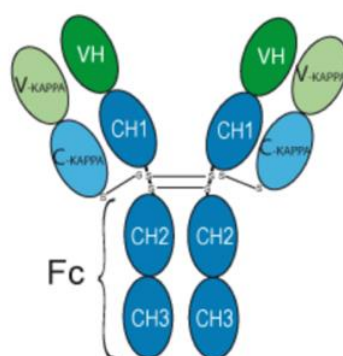
As RAM observadas com maior frequência em doentes a receber olaparib em monoterapia são náuseas, fadiga, anemia, vômitos, diarreia, redução do apetite, cefaleias, neutropenia, tosse, leucopenia, tonturas, dispneia e dispepsia. O olaparib está contraindicado durante a amamentação e o seu uso não é aconselhado durante a gravidez.<sup>(179)</sup>

As CYP3A4/5 são as isoenzimas predominantemente responsáveis pela eliminação metabólica de olaparib. Deste modo, não é recomendada a administração concomitante deste fármaco com inibidores potentes ou moderados da CYP3A (p.ex. intraconazol, claritromicina, eritromicina) e se for necessário manter o tratamento, a dose de olaparib deverá ser reduzida.<sup>(179)</sup>

A administração concomitante de olaparib com indutores potentes ou moderados da CYP3A (p.ex. rifampicina, fenitoína, efavirenz) também não é aconselhada, por comprometer a eficácia do fármaco.<sup>(179)</sup>

### 3.13. Trastuzumab

O trastuzumab (**Figura 3.13.1**) é um anticorpo monoclonal imunoglobulina (Ig) G1 humanizado recombinante do HER2, indicado no tratamento do cancro da mama HER2+ metastático ou em estádios precoces.<sup>(36, 184, 185)</sup>



**Figura 3.13.1.** Estrutura química do trastuzumab. Adaptado de (186).

O trastuzumab está indicado no tratamento do cancro da mama metastizado HER2+, como monoterapia em doentes previamente submetidos a pelo menos dois regimes quimioterápicos, que incluíram pelo menos uma antraciclina e um taxano para tratamento da neoplasia. Em doentes não submetidos previamente a quimioterapia e, para os quais as antraciclinas não sejam adequadas, pode-se recorrer ao trastuzumab em associação com um taxano ou um inibidor da aromatase, na pós-menopausa.<sup>(184, 185)</sup>

O tratamento com trastuzumab no cancro da mama HER2+ em estádios precoces está indicado na sequência de cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia. Em estádios precoces pode também ser feita a associação de trastuzumab a um taxano, na sequência de quimioterapia adjuvante com DOX e ciclofosfamida ou em associação com quimioterapia adjuvante constituída por docetaxel e carboplatina.<sup>(184, 185)</sup>

O mecanismo de ação do trastuzumab é através da ligação com elevada afinidade ao subdomínio IV, região justamembranar do domínio extracelular do HER2. Esta ligação do trastuzumab ao HER2, inibe a sinalização independente de ligando do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, como resultado ocorre a inibição da proliferação de células tumorais humanas com sobrepressão do

HER2. Assim sendo, a determinação do HER2 é obrigatória antes de iniciar esta terapêutica.<sup>(184)</sup>

As vias de administração disponíveis para trastuzumab são IV ou subcutânea (SC). O trastuzumab SC por vezes, é a via de administração preferencial uma vez que, apresenta um perfil de eficácia e tolerabilidade semelhante ao da formulação IV e oferece um regime de dosagem mais rápido e conveniente, proporcionando, assim, benefícios económicos e otimizando o uso de recursos médicos.<sup>(184, 187)</sup>

Apesar da via intratecal não estar atualmente aprovada para a administração do trastuzumab e não aparecer descrita no RCM, esta via parece ser uma aposta promissora para o futuro no tratamento do carcinoma da mama HER2+ com presença de metástases cerebrais (metástases leptomeníngeas). De facto, vários estudos têm descrito o sucesso terapêutico da administração de trastuzumab por via IT e já foram relatados casos de Autorização de Utilização Excepcional (AUE) de trastuzumab IT em Portugal.<sup>(188-190)</sup>

A posologia de trastuzumab IV no cancro da mama metastizado pode ser feita através de um regime de três em três semanas com uma dose de carga inicial de 8 mg/kg de peso corporal, seguida da dose de manutenção recomendada de 6 mg/kg com intervalos de três semanas após a dose de carga. Num regime semanal com trastuzumab a dose de carga inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corporal e uma semana após, a dose de manutenção semanal de 2 mg/kg.<sup>(184)</sup>

A dose recomendada da formulação SC de trastuzumab é de 600 mg durante 2 a 5 minutos, de três em três semanas, independentemente do peso corporal do doente, não sendo necessária dose de carga.<sup>(184)</sup>

Entre as RAM mais graves e/ou frequentes notificadas com a utilização de trastuzumab, nas suas formulações IV e SC, estão disfunção cardíaca, reações associadas à perfusão, toxicidade hematológica (neutropenia), infeções, reações adversas pulmonares, anorexia, alopecia, cefaleias, náuseas, diarreia e vómitos.<sup>(184, 185)</sup>

O trastuzumab é contraindicado em doentes com dispneia grave ou com terapêutica suplementar de oxigénio em repouso, devido a complicações da neoplasia avançada. O seu uso não é aconselhado durante a gravidez, assim sendo, as mulheres

com potencial para engravidar devem ser instruídas para utilizarem contraceção eficaz ao longo do tratamento com trastuzumab e durante, pelo menos, sete meses após a conclusão do tratamento.<sup>(184)</sup>

A literatura não revela interações medicamentosas clinicamente significativas entre o trastuzumab e os medicamentos concomitantes utilizados em ensaios clínicos.<sup>(184)</sup>

A descoberta do trastuzumab como terapia anti-HER2 melhorou significativamente o controlo e as taxas de sobrevivência do cancro da mama HER2+. No entanto, dada a complexidade da molécula do trastuzumab, o custo de produção é geralmente elevado, com um impacto significativo nos orçamentos de saúde e no acesso ao tratamento para pacientes que vivem em países subdesenvolvidos. Recentemente, com a produção de biossimilares do trastuzumab esta terapêutica tornou-se mais acessível e sustentável.<sup>(191)</sup>

### **3.14. Pertuzumab**

O pertuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-HER2, que tem como alvo específico o domínio de dimerização extracelular (subdomínio II) da proteína HER2.<sup>(192-194)</sup>

As indicações terapêuticas do pertuzumab são para o tratamento do cancro da mama HER2+ em estádios precoces ou metastizados. Em estádios precoces com elevado risco de recidiva e no tratamento neoadjuvante do cancro da mama localmente avançado ou inflamatório, o pertuzumab pode ser utilizado em associação com trastuzumab e quimioterapia (neo)adjuvante. No cancro da mama HER2+ metastizado ou localmente recorrente não ressecável, sem tratamento prévio com anti-HER2 ou quimioterapia para a doença metastática, o pertuzumab está indicado em associação com trastuzumab e docetaxel.<sup>(192-194)</sup>

O pertuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que tem como alvo específico o HER2, bloqueando a heterodimerização dependente do ligando do HER2, com os outros membros da família HER (EGFR, HER3 e HER4). Assim, o

pertuzumab inibe a sinalização intracelular iniciada pelo ligando por duas vias de sinalização principais, a via da proteína cinase ativada pelo mitogénio e a via do fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), que podem, por sua vez, inibir o crescimento celular e conduzir à apoptose, respetivamente.<sup>(192, 194)</sup>

Quanto à posologia, a dose de carga inicial recomendada de pertuzumab é de 840 mg, administrada como uma perfusão IV de 60 minutos, seguida pela dose de manutenção de 420 mg, administrada de 3 em 3 semanas durante um período de 30 a 60 minutos.<sup>(192)</sup>

Para a associação sinérgica de pertuzumab com trastuzumab, está protocolado que estes fármacos devem ser administrados sequencialmente, seguindo da mesma forma um regime trissemanal para o trastuzumab, com a posologia inicial de carga e de manutenção adequada.<sup>(192, 195, 196)</sup>

Recomenda-se um período de observação após a finalização de cada perfusão e esse período de observação deve ser completado antes de cada perfusão subsequente de trastuzumab ou quimioterapia.<sup>(192)</sup>

As RAM mais frequentes relatadas com o uso de pertuzumab são nasofaringite, neutropenia, insónias, cefaleias, rubor, dispneia, diarreia grave, vómitos, náuseas, alopecia, mialgia, fadiga e mucosite.<sup>(192-194)</sup>

Os doentes tratados com pertuzumab, trastuzumab e docetaxel têm um risco aumentado de desenvolver neutropenia febril, especialmente durante os primeiros três ciclos de tratamento e a diarreia é ainda mais frequente durante a administração concomitante deste fármaco com taxanos, assim, nestes casos, deve-se considerar tratamento sintomático.<sup>(192)</sup>

O pertuzumab está contra-indicado em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes e não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos. Além disso, não é recomendado durante a amamentação, uma vez que a IgG humana é excretada no leite materno e o potencial para absorção e dano para o lactente é desconhecido.<sup>(192)</sup>

Estudos avaliaram os efeitos de pertuzumab na farmacocinética de fármacos citotóxicos coadministrados (p.ex. docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatina) e não houve evidência de interações farmacocinéticas entre estes fármacos.<sup>(192)</sup>

### **3.14.1. Pertuzumab + Trastuzumab**

O pertuzumab e trastuzumab são anticorpos monoclonais IgG1 humanizados, produzidos em células de mamífero (ovário de hamster chinês) por tecnologia de ADN recombinante.<sup>(195, 197)</sup>

As indicações terapêuticas estabelecidas são no carcinoma da mama HER2+ em estádios precoces e metastizados, à semelhança do trastuzumab e pertuzumab em monoterapia. De facto, estudos demonstraram que o pertuzumab adicionado ao trastuzumab adjuvante e à quimioterapia, melhorou significativamente a sobrevida livre de doença invasiva em pacientes com cancro de mama HER2+ precoce.<sup>(195, 197, 198)</sup>

Esta associação farmacológica encontra-se apenas sob a forma de solução para injeção SC nas concentrações de 80 mg/ml de pertuzumab e 40 mg/ml de trastuzumab recomendadas para a dose inicial de carga na primeira administração e, 40 mg/ml de pertuzumab e 40 mg/ml de trastuzumab para a dose de manutenção a cada três semanas, independentemente do peso corporal.<sup>(197)</sup>

À semelhança dos fármacos em monoterapia, as RAM mais frequentemente relatadas são diarreia grave, neutropenia febril, mucosite e, nestes casos, deve-se considerar a monotorização e controlo sintomático. As contraindicações são as mesmas, não sendo recomendado o uso desta associação durante a gravidez e aleitamento.<sup>(197)</sup>

Relativamente às interações medicamentosas, não foram realizados estudos formais para o pertuzumab + trastuzumab.<sup>(197)</sup>

### 3.15. Pembrolizumab

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado inibidor da proteína de morte programada-1 (PD-1) produzido em células de ovário de hamster chinês, por tecnologia de ADN recombinante.<sup>(123, 124, 199)</sup>

A imunoterapia e os agentes que visam o eixo imunorregulatório PD-1/PD-L1 em particular, usa o sistema imunológico para tratar o carcinoma, com potencial único para um efeito terapêutico prolongado devido à memória imunológica subjacente.<sup>(130-132)</sup>

O inibidor de PD-1, pembrolizumab combinado com quimioterapia neoadjuvante seguida de pembrolizumab adjuvante, melhora a sobrevida livre de eventos e é um novo padrão de tratamento no cancro da mama TN de alto risco em estágio inicial, independentemente da expressão de PD-L1 do tumor.<sup>(132, 135, 200, 201)</sup>

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) autorizou a utilização de pembrolizumab (keytruda®) para o cancro da mama triplo negativo em julho de 2023, após estudo de custo-efetividade farmacoterapêutico.<sup>(202, 203)</sup>

O pembrolizumab pode ser então, usado no tratamento de diversos tipos de cancro, nomeadamente no carcinoma da mama TN. No cancro da mama TN localmente avançado ou em estágio precoce com elevado risco de recorrência, pode ser usado em combinação com quimioterapia como tratamento de primeira linha neoadjuvante e, posteriormente, continuado em monoterapia como tratamento adjuvante.<sup>(124, 125, 132, 199, 202, 204)</sup>

Assim sendo, o pembrolizumab em combinação com quimioterapia pode ser usado no cancro da mama TN recorrente irressecável ou metastático que expressa PD-L1 (CPS  $\geq$  10), em doentes que não receberam quimioterapia anterior para a doença metastática.<sup>(123, 125, 199-201)</sup>

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao PD-1 e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2, potenciando a resposta dos linfócitos T, incluindo a resposta antitumoral. O recetor PD-1, regula a resposta imunitária dos linfócitos T e os ligandos PD-L1 e PD-L2 que são expressos em células

apresentadoras do antígeno, podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.<sup>(199, 204)</sup>

A posologia recomendada de pembrolizumab em adultos é 200 mg a cada três semanas ou 400 mg a cada seis semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Recomenda-se o uso deste fármaco em doentes clinicamente estáveis, uma vez que foram observadas respostas atípicas, como um aumento inicial transitório do tamanho do tumor ou aparecimento de pequenas novas lesões durante os primeiros meses de tratamento, seguido de redução do volume tumoral.<sup>(199)</sup>

As RAM mais frequentes do pembrolizumab em monoterapia são anemia, atividade diminuída da tiróide, perda de apetite, cefaleias, apneia, tosse, diarreia, vômitos, náuseas, prurido, erupção na pele, artralgias e mialgias, fadiga, fraqueza e febre.<sup>(199)</sup>

O pembrolizumab está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes desta formulação. O pembrolizumab não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que a situação clínica da mulher exija tratamento com este fármaco, uma vez que as IgG4 humanas atravessam a barreira placentária, com potencial transmissão para o feto em desenvolvimento. Durante a amamentação o seu uso também não é recomendado, uma vez que os anticorpos podem ser excretados pelo leite materno.<sup>(199)</sup>

Não são esperadas interações medicamentosas metabólicas dado que pembrolizumab é eliminado da circulação através de catabolismo. Deve ser evitado o uso de corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores antes de iniciar pembrolizumab, devido à potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia deste fármaco. No entanto, os corticosteroides sistémicos e outros imunossupressores podem ser usados após o início da terapêutica com pembrolizumab, para tratar RAM imunitárias.<sup>(199)</sup>

### 3.16. Atezolizumab

O atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da IgG1 anti-ligando de morte celular programada-1 (PD-L1), também produzido em células de ovário de hamster chinês, por tecnologia de ADN recombinante.<sup>(124, 205)</sup>

O atezolizumab é indicado no tratamento de diversos tumores e no carcinoma da mama em particular, é usado em combinação com o nab-paclitaxel no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama TN localmente avançado irresssecável ou metastático, cujos tumores tenham expressão PD-L1 positiva e não tenham recebido previamente quimioterapia para a doença metastática.<sup>(122, 124, 205, 206)</sup>

O atezolizumab e o pembrolizumab são ambos inibidores do *checkpoint* imunológico, inibindo a interação PD-1/PD-L1, mas com mecanismos de ação distintos, atuando em alvos diferentes do sistema imunológico, uma vez que o alvo do pembrolizumab é o PD-1 e o alvo do atezolizumab é o PD-L1.<sup>(122, 124, 204, 207, 208)</sup>

O PD-L1 é um biomarcador em diversos tumores, nomeadamente, no carcinoma da mama, com expressão à superfície das células cancerígenas, através da sua ligação aos recetores PD-1 e B7.1 encontrados nas células T e nas células apresentadoras de antígenos, suprimindo a atividade citotóxica das células T. Através da ligação do atezolizumab ao PD-L1, há um duplo bloqueio dos recetores PD-1 e B7.1, desencadeando uma resposta imunomediada antitumoral.<sup>(204, 205, 208)</sup>

A posologia indicada de atezolizumab é de 840 mg administrados por via IV a cada duas semanas, ou 1200 mg a cada três semanas, ou 1680 mg a cada quatro semanas. Nos doentes com carcinoma da mama triplo negativo, a terapêutica com atezolizumab está protocolada em combinação com nab-paclitaxel, sendo que se forem administrados no mesmo dia, a administração de atezolizumab deve ser primeiro.<sup>(205)</sup>

As RAM mais frequentes com a utilização de atezolizumab foram fadiga, diminuição do apetite, náuseas, erupção cutânea, febre, tosse, diarreia, dispneia, artralgia, astenia, prurido, vômitos, infeção do trato urinário e cefaleias. Quando em combinação com outros fármacos, como nab-paclitaxel, outros efeitos adversos podem-se manifestar, entre os quais anemia, neutropenia e alopecia.<sup>(205)</sup>

Este fármaco é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. O atezolizumab não deve ser utilizado na amamentação ou durante a gravidez, a não ser que a situação clínica da mulher requeira tratamento com este medicamento, uma vez que as IgG1 atravessam a barreira placentária e com potencial de ser transmitido para o feto.<sup>(205)</sup>

O atezolizumab é eliminado da circulação por catabolismo, e por isso não são esperadas interações metabólicas medicamentosas. À semelhança do pembrolizumab, o uso de corticosteroides sistémicos e imunossupressores deve ser evitado antes de iniciar o tratamento com atezolizumab, para evitar possível interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia do fármaco, no entanto, podem ser utilizados após início do tratamento com atezolizumab, para tratar reações adversas imunomediadas.<sup>(205)</sup>

### **3.17. Bevacizumab**

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal inibidor do VEGF, indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama metastizado, em associação com paclitaxel e em associação com capecitabina, nos quais o tratamento com outras opções de quimioterapia, incluindo taxanos ou antraciclinas, não é considerado apropriado.<sup>(209-213)</sup>

O bevacizumab demonstrou ter elevada eficácia e tolerabilidade no tratamento do carcinoma da mama metastático TN, em pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante e no cancro da mama RH+/HER2-, após terapêutica com inibidores de CDK4/6.<sup>(211-218)</sup>

O mecanismo de ação do bevacizumab passa pela ligação ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que é o principal fator envolvido na vasculogénese e na angiogénese. Ao inibir a ligação do VEGF aos seus recetores na superfície das células endoteliais, faz regredir a vascularização tumoral e inibir a formação de novos vasos, inibindo deste modo, o crescimento do carcinoma.<sup>(209, 219)</sup>

A posologia indicada de bevacizumab é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada duas semanas, ou 15 mg/kg administrada uma vez a cada três semanas, sob a forma de perfusão IV. É recomendado a continuação da terapêutica até à progressão da doença subjacente ou até toxicidade inaceitável.<sup>(209)</sup>

Como todos os medicamentos, este pode causar efeitos indesejáveis, embora não se manifestem em todas as pessoas e possam estar associados à quimioterapia concomitante. As RAM mais frequentes descritas para o bevacizumab são aumento da tensão arterial, neutropenia periférica, distúrbios hematológicos como anemia, fadiga, astenia, distúrbios GI, tromboembolismo arterial, entre outros.<sup>(209, 219)</sup>

Este fármaco é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um dos seus excipientes, hipersensibilidade a outros anticorpos recombinantes humanos ou humanizados e na gravidez. A mulher deve suspender a amamentação durante a terapêutica com este fármaco uma vez que a IgG humana é excretada no leite materno e desconhece-se se o bevacizumab também consegue ser excretado no leite humano, podendo ter efeitos nefastos sobre o crescimento e desenvolvimento do lactente.<sup>(209)</sup>

Não foram observadas interações clinicamente relevantes para a farmacocinética de bevacizumab, decorrentes da coadministração com quimioterapia.<sup>(209)</sup>

### **3.18. Trastuzumab deruxtecano**

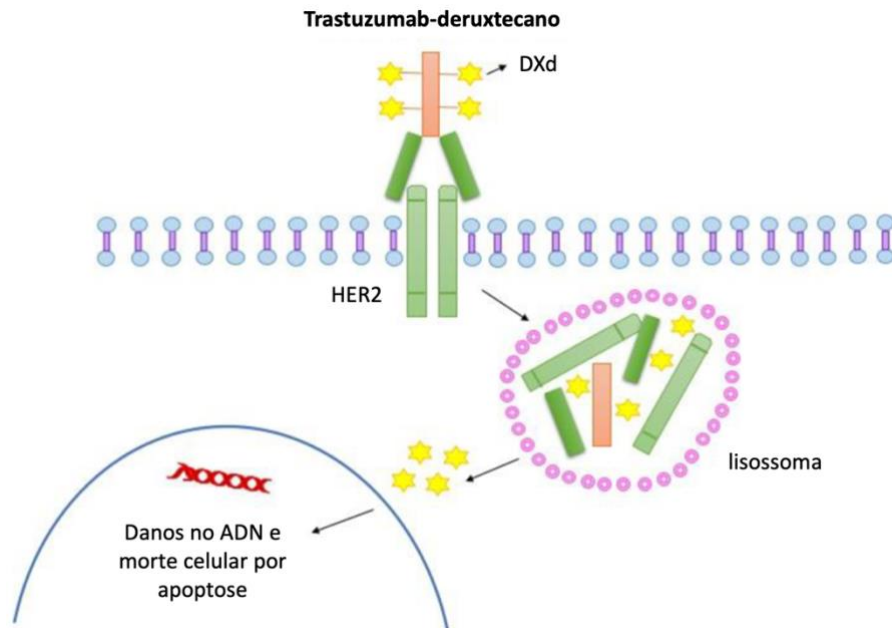
O trastuzumab deruxtecano (T-DXd) é um conjugado anticorpo-fármaco que contém um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 anti-HER2, com a mesma sequência de aminoácidos que o trastuzumab, ligado covalentemente ao deruxtecano (DXd), um derivado do exatecano e inibidor da topoisomerase I. Estão ligadas aproximadamente 8 moléculas de DXd a cada molécula de anticorpo.<sup>(220-224)</sup>

O T-DXd é indicado no carcinoma da mama HER2+ e no cancro gástrico. É recomendado em monoterapia no tratamento do cancro da mama HER2+ irressecável ou metastizado em doentes que receberam um ou mais regimes terapêuticos anti-HER2 prévios ou no carcinoma da mama com baixa expressão de HER2 irressecável ou metastizado, que receberam quimioterapia anterior ou que desenvolveram recidiva da doença durante a quimioterapia adjuvante ou no período de seis meses após a conclusão da mesma.<sup>(114, 220-223, 225)</sup>

Apesar da atividade do sistema nervoso central do T-DXd não estar bem caracterizada, este fármaco mostrou uma alta taxa de resposta intracraniana e eficácia prolongada em pacientes com metástases cerebrais ativas de carcinoma da mama HER2+, atravessando a barreira hemato tumoral. Assim, o T-DXd revelou ser um tratamento promissor nos doentes com metástases cerebrais, que se podem manifestar em até 50% dos pacientes com cancro da mama metastático HER2+ e, correspondem a uma população com opções de tratamento limitadas.<sup>(226-230)</sup>

A porção do anticorpo trastuzumab liga-se ao HER2 expresso à superfície de certas células tumorais e o complexo de T-DXd é sujeito a internalização, posteriormente ocorre clivagem intracelular do ligante, através de enzimas lisosomais reguladas positivamente nas células tumorais. Após a sua libertação, o DXd com permeabilidade membranar causa lesão do ADN e morte celular, por apoptose. Além disso, o anticorpo inibe a sinalização através da via da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) nas células do cancro da mama humano que sobreexpressam HER2 (**Figura 3.18.1**).<sup>(117, 220)</sup>

A posologia recomendada de T-DXd é de 5,4 mg/kg de peso corporal administrada por perfusão IV uma vez, em intervalos de três semanas (ciclo de 21 dias), até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O tratamento das RAM pode exigir a interrupção temporária, redução da dose ou descontinuação do tratamento com este fármaco.<sup>(220, 223)</sup>



**Figura 3.18.1.** Mecanismo de ação do T-DXd no cancro da mama HER2+. Adaptado de (117).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes, segundo os critérios do *National Cancer Institute*, foram neutropenia, anemia, fadiga, leucopenia, trombocitopenia, náuseas, mielossupressão, aumento das transaminases, hipocaliemia, vômitos, pneumonia, diarreia, diminuição do apetite, dispneia, aumento da bilirrubina no sangue, diminuição da fração de ejeção cardíaca e dor musculoesquelética.<sup>(117, 220-223)</sup>

O T-DXd é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação e o seu uso não é recomendado durante a amamentação e a gravidez, uma vez que pode causar lesão fetal quando administrado neste grupo.<sup>(220)</sup>

O DXd é um substrato da gp-P, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 e BCRP. A coadministração de T-DXd com ritonavir (inibidor da OATP1B, CYP3A e gp-P) ou com itraconazol (potente inibidor da CYP3A e gp-P) pode resultar num aumento das exposições ao fármaco, no entanto, estas interações não são clinicamente significativas, não sendo necessário ajuste posológico durante a coadministração de T-DXd com medicamentos que são inibidores destas enzimas.<sup>(220)</sup>

O T-DXd apresenta um perfil de benefício-risco favorável em pacientes com cancro da mama metastático HER2+ e ensaios clínicos, como o *DESTINY-Breast02*, mostraram que um conjugado anticorpo-fármaco pode superar a resistência a um tratamento anterior de escolha nesta população de pacientes. Os conjugados anticorpo-fármaco mostraram superar a falta de especificidade tumoral e toxicidade sistémica frequentemente associada à quimioterapia tradicional, otimizando assim, o índice terapêutico.<sup>(115, 119, 120, 231)</sup>

### **3.19. Trastuzumab emtansina**

O trastuzumab emtansina (T-DM1) é um conjugado anticorpo-fármaco que contém um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado anti-HER2, trastuzumab, produzido através de uma cultura em suspensão de células de mamífero, ligado covalentemente à emtansina (DM1) inibidor dos microtúbulos.<sup>(118, 232-234)</sup>

T-DM1 em monoterapia, é indicado no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama HER2+ em estágio precoce, com doença invasiva residual na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano. Também está indicado em monoterapia no cancro da mama HER2+ localmente avançado irressecável ou metastizado, com metástases cerebrais previamente submetidos a tratamento com trastuzumab e um taxano, isoladamente ou em associação ou em doentes que sofreram recidiva durante ou seis meses após a conclusão da terapêutica adjuvante.<sup>(232, 233, 235-237)</sup>

A conjugação do DM1 ao trastuzumab confere seletividade ao agente citotóxico para células tumorais com sobreexpressão de HER2, uma vez que, à semelhança do trastuzumab, o T-DM1 liga-se ao domínio IV do HER2, aos recetores Fcγ e ao complemento C1q. Ao inibir a perda do domínio do HER2, o T-DM1 inibe a sinalização através da via PI3K, provocando citotoxicidade nas células cancerígenas que sobreexpressam HER2.<sup>(232, 233)</sup>

Após a ligação ao HER2, o T-DM1 sofre internalização mediada pelo recetor e subsequente degradação lisossomal, resultando na libertação de catabolitos citotóxicos contendo DM1. Por sua vez, o DM1 que corresponde ao componente citotóxico de T-DM1, liga-se à tubulina, inibindo a sua polimerização e provocando a paragem das células na fase G2 e M do ciclo celular, com conseqüente morte celular, por apoptose.<sup>(232-234)</sup>

A posologia recomendada de T-DM1 é de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada por via IV, de três em três semanas (ciclo de 21 dias).<sup>(232)</sup>

A dose inicial deve ser administrada em perfusão IV durante 90 minutos e os doentes devem ser observados durante e após a perfusão inicial, quanto ao aparecimento de febre, calafrios ou outras reações relacionadas com a perfusão. Se a perfusão anterior tiver sido bem tolerada, as doses subsequentes de T-DM1 podem ser administradas através de perfusões de 30 minutos. Sendo que, a taxa de perfusão de T-DM1 deve ser diminuída ou interrompida se o doente desenvolver sintomas relacionados com a perfusão.<sup>(232)</sup>

As RAM graves mais frequentes são hemorragia, febre, trombocitopenia, dispneia, dor abdominal, dor musculoesquelética, vômitos, náuseas, fadiga, cefaleia, aumento das transaminases, disfunção ventricular esquerda e neuropatia periférica.<sup>(232, 234, 238, 239)</sup>

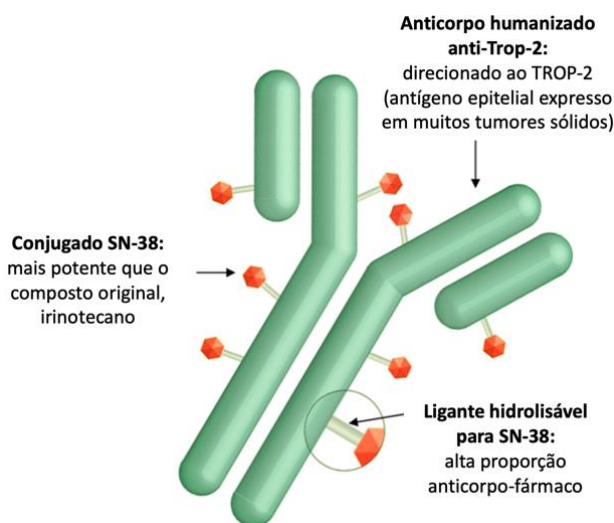
O T-DM1 é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes e não se recomenda a sua administração durante a amamentação, em mulheres grávidas e em mulheres com potencial para engravidar que devem ser devidamente informadas sobre o potencial risco para o feto.<sup>(232)</sup>

O DM1, um componente do T-DM1, é metabolizado essencialmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP3A5. Assim sendo, o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, claritromicina e ritonavir) com T-DM1 deve ser evitado devido ao potencial aumento na exposição ao DM1 e toxicidade. Se não se conseguir evitar o uso concomitante com inibidores potentes do CYP3A4, deve-se considerar, sempre que possível, adiar o tratamento com T-DM1 até os inibidores potentes do CYP3A4 terem sido eliminados da circulação.<sup>(232)</sup>

Entre os pacientes com carcinoma da mama metastático HER2+ previamente tratados com trastuzumab e taxano, o risco de progressão da doença ou morte foi menor entre aqueles que receberam T-DXd do que os que receberam T-DM1, no entanto, o tratamento com T-DXd foi frequentemente associado a doença pulmonar intersticial e pneumonia.<sup>(118, 235, 240, 241)</sup>

### 3.20. Sacituzumab govitecano

O sacituzumab govitecano (SG) (**Figura 3.20.1**) é um novo conjugado anticorpo-fármaco anti-Trop-2. O sacituzumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1κ que reconhece o Trop-2 e está covalentemente ligado a uma pequena molécula SN-38 (govitecano) através de um ligante hidrolisável que atua como inibidor da topoisomerase I.<sup>(242-250)</sup>



**Figura 3.20.1.** Estrutura química do sacituzumab govitecano. Adaptado de (248, 249).

O antígeno de superfície celular do trofoblasto 2 (Trop-2) é uma glicoproteína transmembranar envolvida na transdução do sinal de cálcio e é expressa em vários tipos de tumores sólidos. O surgimento do Trop-2 como alvo terapêutico, deu origem a novos paradigmas de tratamento para o cancro da mama avançado e metastático. A expressão de Trop-2 é baixa nos tecidos normais e superior no carcinoma da mama TN (> 90%), mas o recetor é encontrado em todos os subtipos de cancro da mama e, quando expresso no cancro da mama RH+/HER2- está associado a pior prognóstico.<sup>(246, 251, 252)</sup>

O SG, o primeiro anticorpo-fármaco conjugado inibidor de Trop-2 aprovado, após o ensaio *ASCENT*, é indicado em monoterapia, para o tratamento de doentes com cancro da mama TN irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma para doença avançada.<sup>(242, 250, 251, 253-255)</sup>

O SG, em monoterapia, é também indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama RH+/HER2- irressecável ou metastático que receberam anteriormente terapêutica endócrina e, pelo menos, duas terapêuticas sistémicas adicionais em contexto avançado.<sup>(242, 251, 256)</sup>

O SG liga-se às células tumorais que expressam o Trop-2 e é internalizado com a subsequente libertação de SN-38 proveniente de um ligante hidrolisável. O SN-38, metabolito ativo do irinotecano, interage com a topoisomerase I e impede a re-ligação das cadeias simples, após a quebra induzida pela topoisomerase I, sendo que os danos resultantes no ADN provocam apoptose e morte celular.<sup>(242, 243, 250, 257)</sup>

O *design* molecular do SG permite que este tenha o regime de dosagem mais alto de qualquer conjugado anticorpo-fármaco clinicamente aprovado. O mecanismo importante que justifica a eficácia do SG, apesar da baixa estabilidade do ligante, é a alta penetração tecidual e a rápida libertação do ligante no interior das células.<sup>(245, 252, 257)</sup>

O SG destina-se a ser administrado apenas por via IV. A posologia recomendada de SG é de 10 mg/kg de peso corporal, uma vez por semana, administração no Dia 1 e no Dia 8 de ciclos de tratamento de 21 dias e o tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.<sup>(242, 254, 257)</sup>

Antes de cada dose de SG, é recomendado tratamento para a prevenção de reações relacionadas com a perfusão e para a prevenção de náuseas e vómitos induzidos. Sendo que, a taxa de perfusão de SG deve ser reduzida ou interrompida se o doente desenvolver uma reação relacionada com a perfusão.<sup>(242)</sup>

As RAM mais frequentemente notificadas em doentes tratados com SG são diarreia, náuseas, mielosupressão, neutropenia (febril), leucopenia, fadiga, alopecia, anemia, vómitos, obstipação, redução do apetite, hipofosfatemia, tosse e dor abdominal.<sup>(242-245, 247, 250)</sup>

O SG é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes e não se recomenda a sua administração durante a amamentação, em mulheres grávidas e em mulheres com potencial para engravidar, devido a potencial toxicidade embriofetal.<sup>(242)</sup>

A administração concomitante de SG com inibidores da UGT1A1 (p.ex. propofol, cetoconazol) deve ser utilizado com precaução, uma vez que poderá aumentar a incidência de RAM, devido ao potencial aumento da exposição sistémica a SN-38. Pelo contrário, a exposição a SN-38 poderá ser reduzida em doentes que recebam concomitantemente indutores da enzima UGT1A1 (p.ex. carbamazepina, fenitoína, ritonavir).<sup>(242, 245, 247)</sup>

### **3.21. Outras linhas de tratamento**

#### **3.21.1. Cisplatina**

A cisplatina é um derivado da platina indicado no tratamento de diversos tipos de neoplasias, como cancro do pulmão, ovário, bexiga e pode ser usado em alguns casos de cancro da mama, como parte da estratégia terapêutica.<sup>(258-260)</sup>

A cisplatina é um agente antineoplásico que contém platina, atuando por inibição da síntese do ADN, bem como inibição do ácido ribonucleico (ARN) e de proteínas em menor escala. Além disso, a cisplatina tem propriedades imunossupressoras, radio-sensibilizantes, antibacterianas e leva ao aumento da imunogenicidade do tumor. A cisplatina não tem especificidade para o ciclo ou fase celular, tendo como alvo as células tumorais e tecidos com rápida proliferação celular, como a medula óssea, mucosa GI e gónadas.<sup>(258, 260)</sup>

A cisplatina, disponível em via IV, tem como RAM frequentes nefrotoxicidade cumulativa e neurotoxicidade (ototoxicidade) e, portanto, está contraindicada em doentes com compromisso renal e compromisso auditivo pré-existent. A cisplatina também está contraindicada em doentes com mielossupressão, desidratação e com a administração concomitante da vacina da febre-amarela. Não é recomendado o uso de cisplatina durante a gravidez ou amamentação.<sup>(258, 260)</sup>

### 3.21.2. Fluorouracilo

O 5-fluorouracilo (5-FU) é um antimetabolito análogo do uracilo, um componente do ARN. Após a conversão intracelular no desoxinucleótido ativo, o 5-FU interfere na síntese do ADN, bloqueando a conversão de ácido desoxiuridílico em ácido timidílico através da enzima timidilato sintetase, também podendo interferir na síntese do ARN.<sup>(261)</sup>

O 5-FU, solução injetável ou para perfusão, está indicado em diversas neoplasias malignas, nomeadamente no tratamento do carcinoma da mama avançado ou metastático e no tratamento adjuvante do cancro da mama invasivo primário operável.<sup>(261)</sup>

O 5-FU está fortemente associado a quimioresistência e as RAM mais frequentes relatadas foram mielossupressão, neutropenia, anemia, imunossupressão, hiperuricemia, infeções, alopecia, fadiga, distúrbios GI e efeitos indesejáveis ao nível do sistema nervoso central.<sup>(261, 262)</sup>

O 5-FU está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, infeções graves (p.ex. varicela, *herpes zoster*), doentes gravemente debilitados, mielossupressão após radioterapia ou tratamento com outros quimioterápicos e o seu uso é estritamente contraindicado durante a gravidez e amamentação.<sup>(261)</sup>

### 3.21.3. Capecitabina

A capecitabina é um antimetabolito carbamato de fluoropirimidina não-citotóxico, que atua como um precursor da fração citotóxica 5-FU, ativada através de várias etapas enzimáticas. A timidina fosforilase é a enzima envolvida na conversão final em 5-FU e encontra-se nos tecidos tumorais em maiores concentrações.<sup>(263)</sup>

A capecitabina, de administração oral, está indicada em monoterapia no tratamento de doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático, TN ou HER2+, após falha de uma terapêutica quimioterápica prévia contendo taxanos e uma antraciclina. Indicado em associação com o docetaxel no tratamento de doentes

com cancro da mama localmente avançado ou metastático, após falha da quimioterapia citotóxica anterior, incluindo uma antraciclina.<sup>(263, 264)</sup>

As RAM relevantes mais frequentes relacionadas a este fármaco foram distúrbios GI, eritrodisestesia palmo-plantar, astenia, anorexia, cardiotoxicidade e agravamento da disfunção renal em doentes com compromisso pré-existente.<sup>(263)</sup>

A capecitabina está contraindicada em doentes com história clínica de reações graves ou inesperadas à terapêutica com fluoropirimidinas, deficiência completa conhecida da dihidropirimidina desidrogenase (DPD), durante a gravidez e a lactação, em doentes com leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia graves, em doentes com compromisso hepático ou renal grave e no tratamento recente ou concomitante com brivudina.<sup>(263)</sup>

#### **3.21.4. Gemcitabina**

A gemcitabina é um quimioterápico antimetabolito da pirimidina, que atua através da inibição da síntese de ADN (fase S). A pirimidina é metabolizada intracelularmente pelas nucleósido-cinases em nucleósidos ativos difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP) e a atividade citotóxica de inibição da síntese do ADN da gemcitabina, dá-se através de dois mecanismos de ação, a do dFdCDP e a do dFdCTP.<sup>(265, 266)</sup>

A gemcitabina, administrada IV em regime ambulatorio, em associação com o paclitaxel, é indicada no tratamento do cancro da mama não ressecável, localmente recorrente ou metastático, após quimioterapia (neo)adjuvante prévia que deverá incluir uma antraciclina.<sup>(265, 266)</sup>

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados com a terapêutica com gemcitabina foram náuseas, aumento dos níveis das transaminases hepáticas (AST/ALT), proteinúria e hematúria, erupções cutâneas e prurido. A gemcitabina está contraindicada durante a amamentação e o seu uso durante a gravidez é desaconselhado.<sup>(265)</sup>

### 3.21.5. Vinorelbina

A vinorelbina é da família dos alcalóides da vinca, mas ao contrário de todos os outros alcaloides da vinca, uma fração da vinorelbina foi sujeita a alteração estrutural que afeta o equilíbrio dinâmico da tubulina no sistema microtubular da célula. A vinorelbina atua através da inibição da polimerização da tubulina, ligando-se preferencialmente aos microtúbulos mitóticos, bloqueando a mitose na fase G2-M, levando à morte celular na interfase ou na mitose seguinte.<sup>(267, 268)</sup>

A vinorelbina, disponível em via IV, está indicada em doentes com carcinoma mamário metastático (estádio IV), nos quais o tratamento com quimioterapia contendo antraciclina e taxano falhou ou não é adequado.<sup>(267)</sup>

As RAM mais frequentes associadas ao uso de vinorelbina são depressão da medula óssea com neutropenia, anemia, distúrbios neurológicos, toxicidade GI, aumentos transitórios nos testes da função hepática, alopecia e flebite local. A vinorelbina está contraindicada em doentes com contagem de neutrófilos inferior a 1.500/mm<sup>3</sup> ou infecção grave recente, com contagem de trombócitos inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>, com compromisso hepático grave não relacionado com o processo tumoral, em associação com a vacina da febre-amarela, na gravidez e amamentação.<sup>(267)</sup>

### 3.21.6. Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um antimetabolito antagonista do ácido fólico. Inibe de forma reversível a dihidrofolato redutase, enzima que reduz o ácido fólico a ácido tetrahydrofólico, limitando a síntese das purinas e, conseqüentemente a síntese do ADN, comprometendo a reprodução celular.<sup>(269, 270)</sup>

A afinidade da dihidrofolato redutase ao MTX é mais forte do que a sua afinidade com o ácido fólico e, por essa razão, mesmo que sejam administradas simultaneamente grandes doses de ácido fólico, não há interferência com os efeitos do MTX.<sup>(269)</sup>

O MTX está indicado no tratamento de doenças não neoplásicas como psoríase ou artrite reumatoide e no tratamento de diversos carcinomas, nomeadamente no cancro da mama. Está comercializado na forma farmacêutica de solução injetável e comprimidos e pode ser administrado por via intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intratecal ou oral.<sup>(269, 271, 272)</sup>

As RAM notificadas com maior frequência associadas ao MTX incluem estomatite ulcerosa, leucopenia, náuseas, fadiga, febre, tonturas e resistência diminuída às infeções. As úlceras da mucosa oral são, normalmente, os sinais mais precoces de toxicidade.<sup>(269, 272)</sup>

O MTX está contraindicado em doentes com compromisso renal, hepático, com distúrbios sanguíneos pré-existentes acentuados (leucopenia, trombocitopenia ou anemia), em situações de infeções ativas, doentes com síndrome de imunodeficiência com evidência laboratorial, alcoolismo, doentes com estomatite frequente, doença GI ulcerativa ativa, em caso de vacinação concomitante com vacinas vivas, durante a gravidez e amamentação.<sup>(269, 272)</sup>

### **3.21.7. Alpelisib**

O alpelisib é um inibidor PI3K $\alpha$  ( $\alpha$ -específico da fosfatidilinositol-3-cinase de classe I), ao inibir a via de sinalização PI3K, reduz o crescimento tumoral e induz o aumento na transcrição do RE em células do cancro da mama. A via de administração disponível deste fármaco é oral.<sup>(273, 274)</sup>

O alpelisib está indicado em associação com fulvestrant no tratamento de mulheres pós-menopáusicas e homens, com cancro da mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático com mutação PIK3C $\alpha$ , após progressão da doença com terapêutica endócrina prévia em monoterapia. As mutações PIK3C $\alpha$  ocorrem em aproximadamente 40% dos pacientes com cancro da mama RH+/HER2-.<sup>(273, 274)</sup>

A via de sinalização PI3K é responsável pela homeostase da glicose e assim, ao inibir esta via, a hiperglicemia é um efeito indesejável esperado pelo uso de alpelisib. Outras RAM frequentemente notificadas, além da glicose plasmática aumentada, são creatinina aumentada, manifestações GI, erupção cutânea, anemia e alopecia.<sup>(273, 274)</sup>

O alpelisib é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um dos excipientes e o seu uso não é recomendado em mulheres grávidas ou a amamentar.<sup>(273)</sup>

### 3.21.8. Everolímus

O everolímus é um inibidor mTOR e um potente inibidor do crescimento e da proliferação das células cancerígenas. O mTOR é uma cinase serina-treonina essencial, cuja atividade se encontra desregulada em certos tumores, como é o caso do carcinoma da mama. Além de inibir o mTOR, o everolímus reduz a atividade da proteína cinase ribossômica S6 (S6K1) responsável por ativar o RE.<sup>(275, 276)</sup>

O everolímus, disponível sob a forma farmacêutica de comprimidos, tem atividade contra diversos carcinomas e está indicado no tratamento do cancro da mama RH+/HER2- avançado em mulheres pós-menopáusicas.<sup>(275, 276)</sup>

Em pacientes com carcinoma da mama HER2+ resistente ao trastuzumab, a combinação de everolímus com o conjugado anticorpo-fármaco T-DM1, demonstrou efeitos antitumorais *in vitro* e *in vivo*, uma vez que a inibição do mTOR aumenta a atividade antitumoral do T-DM1.<sup>(277)</sup>

As RAM mais frequentes associadas ao everolímus são estomatite, erupção cutânea, fadiga, efeitos GI, infeções, anemia, edema periférico, hiperglicemia, prurido, hipercolesterolemia, tosse e cefaleia. O everolímus está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou aos excipientes e o seu uso não é recomendado em mulheres grávidas ou durante a amamentação.<sup>(275, 276)</sup>

### 3.21.9. Lapatinib

O lapatinib é um inibidor do recetor da tirosina cinase do fator de crescimento HER2, inibindo o crescimento das células tumorais associadas ao HER2. A associação sinérgica do lapatinib com trastuzumab pode oferecer mecanismos de ação complementares, reduzindo potenciais resistências farmacológicas.<sup>(278, 279)</sup>

O lapatinib, disponível sobre a forma de comprimidos, é indicado no tratamento de doentes adultos com carcinomas da mama que sobreexpressem o HER2. O lapatinib pode ser usado em associação com capecitabina no cancro da mama avançado ou metastizado, com doença progressiva previamente tratado com antraciclinas, taxanos e trastuzumab.<sup>(278, 279)</sup>

O lapatinib em associação com trastuzumab, pode ser usado no tratamento do carcinoma da mama RH negativo, na doença metastizada que progrediu com terapêutica prévia de trastuzumab em associação com quimioterapia. Em associação com um inibidor da aromatase, pode ser usado em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama RH positivo metastizado com, não elegíveis para quimioterapia.<sup>(278, 279)</sup>

As RAM mais frequentes durante o tratamento com lapatinib foram efeitos GI, erupção cutânea e eritrodisestesia palmo-plantar, relacionada à associação do lapatinib com capecitabina. O lapatinib é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um dos excipientes e o seu uso não é recomendado em mulheres grávidas ou a amamentar.<sup>(278, 279)</sup>

### 3.21.10. Margetuximab

O margetuximab-cmkb é um anticorpo monoclonal IgG1 direcionado a HER2 com uma região cristalizável por fragmento (Fc), que permite melhorar a sua eficácia na ativação do sistema imunológico contra as células que expressam HER2, como no cancro da mama HER2+.<sup>(280-282)</sup>

O margetuximab não está comercializado em Portugal, mas foi aprovado em 2020 pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA, em associação com quimioterapia, para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma da mama metastático HER2+, que receberam dois ou mais regimes anti-HER2, pelo menos um dos quais para doença metastática, baseada no ensaio clínico *SOPHIA*.<sup>(280, 283, 284)</sup>

As RAM mais comuns com margetuximab, em combinação com quimioterapia, são fadiga, náuseas, diarreia, cefaleias, febre, alopecia, dor abdominal, neuropatia periférica, artralgia, tosse, diminuição do apetite e dispneia. Além disso, o margetuximab está associado a riscos de disfunção ventricular esquerda e toxicidade embriofetal.<sup>(283)</sup>

### **3.21.11. Cetuximab**

O cetuximab é um anticorpo monoclonal IgG1 inibidor do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) indicado para o carcinoma pavimentocelular da cabeça/pescoço e cancro colorretal metastático com expressão do fator de crescimento epidérmico (EGFR). No RCM, o cetuximab apenas está descrito para estes carcinomas, no entanto, estudos têm vindo a avaliar o seu potencial no tratamento do cancro da mama TN, apesar dos mecanismos de resistência subjacentes.<sup>(39, 285, 286)</sup>

De facto, estudos demonstraram que o cetuximab tem potencial na terapêutica anticancerígena do carcinoma da mama TN, e estruturas de conjugados anticorpo-fármaco com este anticorpo têm sido projetadas para tratar este tipo de cancro da mama.<sup>(287)</sup>

O cetuximab liga-se ao EGFR com afinidade superior à dos ligandos endógenos e bloqueia a ligação dos ligandos endógenos ao EGFR, inibindo a função do recetor, importante no controlo da sobrevivência celular, progressão do ciclo celular, angiogénese, migração celular e metástase.<sup>(285-287)</sup>

O cetuximab deve ser administrado por via IV e o seu uso não é aconselhado na população pediátrica, para a qual a sua eficácia não foi estabelecida e apenas pode ser usado durante a gravidez, após avaliar o benefício e risco para a mãe e feto.<sup>(285)</sup>

As RAM mais frequentes descritas com o uso de cetuximab são reações cutâneas, hipomagnesemia e reações relacionadas com a perfusão (sintomas ligeiros a moderados).<sup>(285)</sup>

## **3.22. Novas abordagens terapêuticas**

### **3.22.1. Células CAR-T**

A resistência desenvolvida aos tratamentos oncológicos atuais limita a eficácia dos resultados terapêuticos no cancro, portanto, novas abordagens terapêuticas são necessárias.<sup>(288)</sup>

A terapia inovadora com células T do recetor de antígeno quimérico, CAR-T (do inglês *Chimeric Antigen Receptor*) é um tipo de imunoterapia desenvolvida a partir da transferência das próprias células T imunológicas dos pacientes, posteriormente, carregadas com anticorpos específicos para reconhecer antígenos em células autotumorais, provocando efeitos citotóxicos.<sup>(288)</sup>

Nos últimos anos, a terapia com células CAR-T alcançou sucessos notáveis no tratamento de neoplasias hematológicas, no entanto, os efeitos terapêuticos em tumores sólidos, não correspondem às expectativas.<sup>(288)</sup>

No cancro da mama, várias moléculas são consideradas potenciais alvos para a terapia com células CAR-T, mas a heterogeneidade intrínseca a este carcinoma torna a procura de alvos terapêuticos um atual desafio. Um estudo pré-clínico com antígenos direcionados por células CAR-T no cancro da mama, nomeadamente, HER2 e Trop-2 revelou efeitos antitumorais, com inibição do crescimento celular e libertação de citocinas pró-inflamatórias.<sup>(288, 289)</sup>

Recentemente, as células CAR-T demonstraram ser uma estratégia imunoterapêutica promissora no cancro da mama TN, em resposta às barreiras associadas ao progresso terapêutico deste tipo de carcinoma, tais como heterogeneidade molecular, agressividade e terapias eficazes limitadas.<sup>(289, 290)</sup>

Os esforços atuais concentram-se na seleção de alvos, construção de células CAR, testes pré-clínicos e clínicos, estratégias para melhorar a segurança e aumentar a resposta da imunoterapia das células CAR-T, vital para o sucesso da imunoterapia no cancro da mama TN e noutros tumores sólidos.<sup>(289, 290)</sup>

Apesar da progressão nos últimos anos da terapia com células CAR-T, vários desafios permanecem, designadamente o escape do tumor por meio da perda do antígeno, ambiente imunossupressor, falta de antígenos específicos do tumor e toxicidade das células CAR-T. Para superar estes desafios e melhorar as atividades das células CAR-T, várias estratégias foram desenvolvidas, tais como, a introdução de citocinas interleucinas (IL-2, IL-15, IL-12) para neutralizarem os fatores imunossupressores, desenvolvimento de células CAR-T multialvo, células CAR-T ajustadas por afinidade, entre outras.<sup>(288-290)</sup>

Por outro lado, a manipulação clínica, de combinações com quimioterapia, radioterapia e estratégias de engenharia genética para conduzir o transporte das células T direcionadas aos tumores, pode aumentar a segurança, a potência e a ampla aplicabilidade da tecnologia com células CAR-T.<sup>(290)</sup>

A terapia com células CAR-T no cancro da mama tem demonstrado ser promissora, no entanto, devido à falta de evidências disponíveis, ainda não é prática clínica. Deste modo, são necessários mais ensaios clínicos para superar os problemas de segurança e os desafios da terapia com células CAR-T no carcinoma da mama.<sup>(288)</sup>

### **3.22.2. Terapia direcionada à proteólise (PROTAC)**

A degradação proteica induzida por moléculas PROTAC, do inglês *PRO*teolysis *T*argeting *C*himeras, é uma tecnologia emergente no campo do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, os PROTAC são projetados para induzir a degradação das proteínas envolvidas na etiologia de diversas patologias.<sup>(291)</sup>

Um degradador de pequenas moléculas PROTAC apresenta várias vantagens relativamente aos inibidores moleculares tradicionais, nomeadamente, induzir a degradação de proteínas em células e tecidos tumorais, por meio da sua natureza

catalítica, inibir todas as funções ou atividades associadas à proteína alvo e seletividade superior na indução da degradação proteica.<sup>(292)</sup>

Como o recetor de andrógenos (RA) é muitas vezes expresso no carcinoma da mama e, os antagonistas RA, como a enzalutamida, apresentam atividade clínica promissora no cancro da mama positivo para os RA, desenvolveu-se recentemente, um degradador RA-PROTAC altamente potente, o ARD-61.<sup>(292)</sup>

O ARD-61 induz eficazmente a degradação dos RA nas linhagens celulares do cancro da mama RA+. Estudos demonstraram que o ARD-61 é mais eficaz do que a enzalutamida, na inibição do crescimento celular e interrupção do ciclo celular e apoptose.<sup>(292)</sup>

Por sua vez, no cancro da mama TN, o uso clínico de inibidores PARP tem mostrado avanços na farmacoterapia para este tipo de cancro de pior prognóstico, independentemente do estágio. No entanto, à semelhança de outros citotóxicos convencionais, os inibidores PARP também estão sujeitos ao desenvolvimento de resistências farmacológicas. Notavelmente, a resistência adquirida aos inibidores PARP causada por mutações pontuais na proteína PARP1 é difícil de superar com as estratégias atuais.<sup>(293)</sup>

Assim sendo, para mitigar esta resistência adquirida, foram desenvolvidas moléculas PROTAC para degradar o mutante PARP1 no carcinoma da mama TN, PARP1-PROTAC, também designado de NN3. Em comparação com outros degradadores PARP1 relatados, o NN3 foi o que exibiu um mecanismo antitumoral mais interessante em células de cancro da mama p53 positivas. O NN3, atua ao desencadear a ubiquitinação e a degradação mediada por proteassoma de PARP1. Apresenta ainda, atividade potente e baixa toxicidade *in vivo*, e deste modo, a degradação mediada por PROTAC do PARP1 deve ser tida em consideração como uma nova estratégia promissora contra a resistência aos inibidores PARP.<sup>(293)</sup>

No entanto, apesar da terapia direcionada à proteólise revelar-se uma estratégia promissora, o desenvolvimento de medicamentos com estas moléculas heterobiofuncionais é limitado pela baixa permeabilidade à membrana, baixa eficácia *in vivo* e distribuição inespecífica. Assim, como resposta a esta limitação, desenvolveu-se

uma formulação de PROTAC conjugada com aptâmero (*aptamer*-PROTAC), permitindo a ligação a moléculas-alvo específicas, melhorar capacidade de direcionamento do tumor e potência antitumoral *in vivo* superior à dos PROTAC convencionais.<sup>(291)</sup>

### 3.22.3. Vacinação

Apesar dos avanços nas últimas décadas na quimioterapia, terapia endócrina e terapia direcionada ao HER2, as recidivas e o desenvolvimento de metástases no cancro da mama continuam a ser um grande desafio, assim sendo, estratégias terapêuticas inovadoras ainda são extremamente necessárias.<sup>(294)</sup>

A vacina contra o cancro é uma opção atraente, pois visa induzir uma resposta imunológica duradoura, para erradicar as células tumorais. A vacinação ativa contra o cancro da mama tem várias vantagens teóricas em comparação com a quimioterapia convencional e a imunoterapia anti-HER2 via anticorpos monoclonais, entre as quais melhor tolerância, menor toxicidade e resposta imune prolongada com especificidade tumoral.<sup>(294)</sup>

O estudo emergente de vacinas terapêuticas para o cancro da mama, inclui vacinas baseadas em peptídeos, vacinas à base de proteínas, vacinas à base de ácidos nucleicos (vacinas de ADN/ARN), vacinas bacterianas/virais e diferentes vacinas baseadas em células imunes.<sup>(295)</sup>

Empregar o sistema imunológico para eliminar as células do cancro da mama é uma nova modalidade terapêutica. O benefício das imunoterapias ativas é desenvolver proteção contra o tecido neoplásico e reajustar o sistema imunológico antitumoral. Estas imunovacinas ainda não mostraram eficácia no tratamento do cancro da mama em ensaios clínicos, mas nos últimos anos, os nanomedicamentos abriram novas janelas para aumentar a eficácia destas vacinas no tratamento do carcinoma da mama, bem como a persistência da imunidade antitumoral e minimizar os efeitos indesejáveis.<sup>(295)</sup>

No entanto, diferentes tipos de vacinas contra o cancro da mama foram avaliados em ensaios clínicos e apesar da indução de resposta imune bem-sucedida, nenhuma levou a benefícios significativos.<sup>(294)</sup>

Ensaio iniciais revelaram que a imunidade diminui com o tempo, portanto, uma possível explicação para os resultados negativos registados até ao momento é que a imunidade antitumoral efetiva estimada pelas vacinas não tenha a durabilidade necessária para produzir benefícios significativos na sobrevivência.<sup>(294)</sup>

A razão pela qual a resposta imune antitumoral desaparece tão cedo pode ser atribuída a diversos fatores, nomeadamente, formulações de vacinas subótimas, tolerância imunológica desenvolvida a antígenos tumorais específicos e imunossupressão.<sup>(294)</sup>

Os desafios a ultrapassar nesta área, para melhorar a eficácia de vacinas contra o cancro da mama são suprimir a tolerância imunológica por um maior tempo e explorar efetivamente a resposta imune natural nos pacientes.<sup>(294)</sup>

Por outro lado, embora as vacinas contra o cancro consigam aumentar a capacidade do sistema imunológico de reconhecer antígenos tumorais específicos, as células imunes efetoras, como os linfócitos-T citotóxicos, podem ser incapazes de erradicar eficientemente as células tumorais, num microambiente tumoral imunossupressor. Para superar este problema, a dose, as vias de administração, o cronograma ideal de imunização e as opções de reforços imunológicos precisam ser estudadas.<sup>(294)</sup>

Foi demonstrado que as inoculações de reforço podem manter a imunidade, e aqueles que receberam inoculações de reforço programadas tiveram menos probabilidade de recidiva.<sup>(294)</sup>

Apesar dos vários obstáculos e resultados insatisfatórios no campo da vacinação do cancro da mama, acredita-se num futuro promissor com novas estratégias de vacinação. De facto, estudos revelam a possibilidade da aplicação de vacinas em combinação com anticorpos monoclonais anti-HER2 ou bloqueio do ponto de controlo imunológico.<sup>(294, 296)</sup>

Outra tecnologia estudada são as células dendríticas que são centrais para a iniciação e regulação da imunidade inata e adaptativa no microambiente tumoral. Assim sendo, para aumentar a imunidade antitumoral, no carcinoma da mama foi desenvolvida uma vacina direcionada às células dendríticas com exossomas modificados *in situ* (HELA-Exos).<sup>(297)</sup>

Verificou-se que a vacina HELA-Exos possuía uma profunda capacidade de induzir especificamente a morte celular imunogénica nas células do cancro da mama. Adicionalmente, exibe atividade antitumoral potente, ao promover a ativação de células dendríticas convencionais tipo 1 *in situ* e, assim, melhorar as respostas subsequentes das células T CD8+ reativas a tumores, em particular no cancro da mama TN, pouco imunogénico.<sup>(297)</sup>

No entanto, apesar de promissora, a ativação inespecífica das células dendríticas sistémicas e a preparação de antígenos tumorais ideais ainda representam grandes desafios a ultrapassar nesta tecnologia HELA-Exos.<sup>(297)</sup>

### **3.23. Acesso à terapêutica**

Segundo a OMS, um sistema de saúde é “composto pelas pessoas, instituições e recursos, organizados em conjunto com as políticas estabelecidas para melhorar a saúde da população que servem, respondendo às expectativas legítimas das pessoas e protegendo-as contra o custo da doença, através de atividades cuja intenção principal é melhorar a saúde”.<sup>(298)</sup>

Em Portugal, o Serviço Nacional de Saúde (SNS) é um serviço universal, geral e tendencialmente gratuito, que visa a saúde e o bem-estar das pessoas, das famílias e da população e não o lucro. O SNS foi criado para proteger todos os cidadãos e garantir a equidade no acesso aos cuidados de saúde, em qualquer momento de necessidade.<sup>(299)</sup>

O SNS segue o modelo de *beveridge*, com uma lógica solidária, segundo a qual, todos contribuem na proporção dos seus rendimentos e todos usufruem consoante as suas necessidades.<sup>(300)</sup>

O financiamento do SNS é assegurado por verbas do Orçamento de Estado, alimentado por impostos, como o imposto sobre o rendimento das pessoas singulares (IRS) e o imposto sobre valor acrescentado (IVA). A dotação orçamental do SNS deve garantir os recursos necessários ao cumprimento eficiente das suas funções e objetivos e a sua sustentabilidade financeira.<sup>(300, 301)</sup>

O Infarmed juntamente com o Ministério da saúde é responsável por criar, executar e controlar todas as medidas políticas na área dos medicamentos e produtos de saúde. No que respeita à introdução e disponibilidade dos medicamentos no mercado, cabe ao Infarmed, emitir a Autorização de Introdução no Mercado (AIM).<sup>(300)</sup>

De acordo com a Apifarma, os maiores encargos hospitalares e despesas de saúde em Portugal são nos grupos farmacoterapêuticos dos imunomoduladores, antivíricos e citotóxicos, que representam uma maior quota no mercado. Considerando que os tratamentos antineoplásicos são à base de imunomoduladores e citotóxicos, verifica-se uma dificuldade acrescida no acesso a estes tratamentos.<sup>(302)</sup>

O investimento do capital do SNS obedece a uma planificação plurianual de investimentos, que estima as necessidades futuras e promove uma gestão eficiente da rede de instalações e equipamentos. Esta planificação centra-se não só nos critérios de qualidade, segurança e eficácia exigidos a todos os medicamentos, como também nos critérios de eficiência e efetividade de forma a otimizar os recursos disponíveis.<sup>(300-302)</sup>

Assim, os processos de financiamento do Estado requerem uma detalhada avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica, de forma a garantir a racionalidade na comparticipação e aquisição das tecnologias de saúde. Esta avaliação é realizada pela Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS).<sup>(300)</sup>

Associado aos custos elevados dos medicamentos antineoplásicos, continuam a verificar-se atrasos na aprovação de novas terapêuticas oncológicas, criando barreiras no acesso rápido a tratamentos inovadores pelo doente oncológico.<sup>(300)</sup>

O caso mais recente de atraso no acesso à terapêutica, foi o pembrolizumab (keytruda®), aprovado pelo Infarmed a 18 de julho de 2023 para o tratamento do cancro da mama triplo-negativo, foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para este tratamento e procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica.<sup>(202)</sup>

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, tendo sido recomendado pela CATS uma redução do preço associado e prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o SNS.<sup>(202)</sup>

### **3.24. Gestão dos benefícios e riscos no tratamento oncológico**

Os tratamentos para o cancro são complexos e incluem medicamentos com diferentes mecanismos de ação e vias de administração, cada um deles associado a perfis de segurança e tolerabilidade particulares. Como especialistas do medicamento, os farmacêuticos devem garantir que as decisões clínicas no tratamento oncológico permanecem geríveis e toleráveis para os pacientes, através da avaliação dos benefícios e riscos associados a estas terapêuticas.<sup>(10, 303)</sup>

No cancro da mama, em particular, os tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes incluindo radioterapia, quimioterapia (com antraciclinas, taxanos, derivados da platina, capecitabina), terapia anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, neratinib), hormonoterapia (tamoxifeno, IA) podem reduzir a mortalidade por cancro da mama, mas podem em simultâneo, aumentar a mortalidade por outras causas.<sup>(303)</sup>

Estudos revelaram que a maioria dos tratamentos acima referidos para o cancro da mama reduziu a mortalidade ou recorrência deste carcinoma em 10 a 25%, sem aumento na morte não relacionada ao cancro. No entanto, a quimioterapia aumentou a mortalidade geral sem cancro da mama, em particular as antraciclinas e os taxanos, que foram associadas a um risco aumentado de doenças cardíacas e leucemia.<sup>(303)</sup>

De um modo geral, são esperados eventos adversos com o uso de medicamentos para tratar o cancro e o seu impacto no bem-estar dos pacientes pode ser significativo, ao ponto de ser necessária a intervenção terapêutica na sintomatologia, a interrupção ou mesmo a cessação do tratamento.<sup>(10)</sup>

De forma a otimizar os tratamentos antineoplásicos e a padronizar a classificação das RAM, o *National Cancer Institute* (NCI) desenvolveu e publicou os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos relacionados à oncologia, que consistem numa terminologia descritiva com escalas de classificação da gravidade para os diferentes tipos de RAM em cinco graus (**Quadro 3.24.1**).<sup>(10, 304)</sup>

**Quadro 3.24.1.** Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do NCI.<sup>(10, 304)</sup>

Classificação	Tipos de RAM	Intervenção indicada
<b>Grau 1</b>	Leve ou assintomática	Nenhuma
<b>Grau 2</b>	Moderada	Mínima, local ou não invasiva
<b>Grau 3</b>	Grave ou significativa, mas sem risco imediato de vida	Hospitalização ou prolongamento do internamento indicado
<b>Grau 4</b>	Consequências que ameaçam a vida	Urgente
<b>Grau 5</b>	Morte relacionada ao evento adverso	-

Outra ferramenta utilizada neste contexto, é a Escala de Avaliação do Grupo de Oncologia Cooperativa do Leste (ECOG, do inglês *Eastern Cooperative Oncology Group*). A ECOG é uma escala usada para avaliar o desempenho e a capacidade funcional de pacientes com cancro e outras condições médicas, frequentemente utilizada em estudos clínicos e na prática clínica. A escala ECOG varia de 0 a 5, correspondente a um nível diferente de capacidade funcional e atividade, sendo que uma ECOG0 resulta de um paciente totalmente ativo e capaz de realizar todas as atividades diárias sem restrições e uma ECOG5, quando o paciente faleceu.<sup>(305)</sup>

Os principais eventos adversos relatados com o uso de medicamentos oncológicos foram mudanças de humor e fadiga, náuseas e vômitos, reações da pele, infecções secundárias, mucosite oral, alopecia, perda de apetite e diarreia. Outras complicações como síndrome da lise tumoral, neutropenia febril, hipercalemia, imunodepressão e eventos tromboembólicos também podem ocorrer.<sup>(10)</sup>

As alterações de humor e fadiga estão entre as reações adversas mais comuns relacionadas ao tratamento antineoplásico. Embora a origem da fadiga possa estar relacionada aos diferentes tipos de medicamentos antineoplásicos utilizados, também pode estar relacionada aos efeitos do próprio carcinoma no indivíduo, em particular câncros que interferem com o sistema hormonal, como o cancro da mama e da próstata. Estas reações adversas, também podem ser causadas por diferentes condições ou estados de saúde do próprio indivíduo com cancro, incluindo ansiedade, depressão, anemia e alterações nas necessidades nutricionais.<sup>(10, 306, 307)</sup>

Até 80% dos pacientes que receberam quimioterapia apresentam náuseas e vômitos e estes são efeitos adversos que podem afetar significativamente a qualidade de vida, o bem-estar do doente e, podem levar a complicações, se as náuseas e os vômitos não forem bem controlados, incluindo anomalias metabólicas e nutricionais.<sup>(10, 306, 307)</sup>

Tendo em conta a incidência e o impacto das náuseas e vômitos nestes doentes, existe uma grande variedade de medicamentos usados para controlar estas reações adversas e, podem ser encontrados como parte integrante de protocolos de quimioterapia estabelecidos pela instituição clínica, incluindo, entre outros, antagonistas do recetor da serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>) (p.ex. ondansetrom), corticosteroides como antieméticos (p.ex. dexametasona) e antagonistas competitivos da dopamina D<sub>2</sub> (p.ex. metoclopramida e haloperidol).<sup>(10)</sup>

Alterações na pele e nas unhas podem ocorrer como resultado de diferentes tipos de tratamentos anticancerígenos e, podem variar em apresentação e gravidade, para os quais devem ser salvaguardados os cuidados adequados com a pele usando produtos recomendados, não irritáveis e proteção ultravioleta (UVA e UVB). Em casos particulares, como por exemplo, no uso de terapia direcionada ao EGFR, por vezes, é

necessária a prevenção proativa de reações cutâneas, com profilaxia antibacteriana e corticosteróides tópicos.<sup>(10)</sup>

Certos tratamentos oncológicos, como a quimioterapia, comprometem o sistema de defesa natural do organismo, tornando os pacientes submetidos a estes tratamentos mais propensos a contrair infeções secundárias. Deste modo, é aconselhada, muitas vezes, a profilaxia da infeção com agentes antibióticos, antivirais e antifúngicos.<sup>(10)</sup>

A mucosite e estomatite oral é outra consequência frequente dos tratamentos antineoplásicos que se caracteriza por uma inflamação da mucosa oral e orofaríngea que pode afetar os lábios e as gengivas, que se manifesta através de úlceras e eritema e que pode causar dor e desconforto na deglutição. Esta reação adversa pode dever-se ao facto destes doentes serem mais suscetíveis de contrair infeções por microorganismos oportunistas, como a *Candida Albicans* e o *Herpes simplex*. O tratamento padrão da sintomatologia nestes doentes é colutórios com associações de antifúngicos e anestésicos locais (p.ex. nistatina e lidocaína), preparação galénica, frequentemente produzida em meio de farmácia hospitalar.<sup>(308, 309)</sup>

## **4. Medidas não farmacológicas**

### **4.1. Cirurgia**

A maioria das mulheres diagnosticadas com cancro da mama iniciam o tratamento com cirurgia. Atualmente, existem diferentes tipos de cirurgia da mama para diferentes casos clínicos e contextos pessoais, sendo os dois tipos principais a cirurgia de conservação mamária e a mastectomia.<sup>(6, 23, 24, 29)</sup>

Nas mulheres com cancro da mama num estágio avançado, é improvável que a cirurgia trate o carcinoma que se disseminou para outras partes do corpo, mas ainda pode ser útil em algumas situações como maneira de retardar a progressão do tumor e prevenir ou aliviar os sintomas associados.<sup>(6, 23, 24, 29)</sup>

#### 4.1.1. Cirurgia de conservação da mama

A cirurgia conservadora da mama (CCM) é uma cirurgia ambulatorial, para remover apenas a porção mamária que contem o carcinoma, mantendo o máximo de tecido mamário normal possível. Geralmente, é seguida de radioterapia (RT) adjuvante e alguns tecidos saudáveis e gânglios linfáticos circundantes também podem ser removidos.<sup>(6, 310, 311)</sup>

A porção da mama que é removida vai depender da dimensão e localização do tumor, densidade mamária, entre outros fatores, tomando a designação de lumpectomia quando apenas há remoção do tumor e quadrantectomia quando se remove o tumor e o tecido envolvente.<sup>(6, 310, 311)</sup>

São admitidas para esta cirurgia mulheres em estágio inicial, sem mutação genética BRCA que aumenta a probabilidade de recidiva de cancro, sem carcinoma da mama de etiologia inflamatória e dispostas a fazer radioterapia, exceto grávidas. O tumor das mulheres submetidas a este procedimento deverá ser inferior a 5 cm e corresponder apenas a uma área de cancro na mama ou várias áreas num quadrante (multifocal) próximas o suficiente para serem removidas juntas, sem margens positivas cancerígenas e sem mudar muito a aparência da mama.<sup>(6, 311)</sup>

Se o carcinoma da mama não for facilmente palpável, o cirurgião pode usar uma mamografia ou ultrassom para guiar a agulha para o local certo, processo designado por localização de agulha.<sup>(6, 311)</sup>

Após cirurgia, um patologista irá examinar o tecido removido em laboratório quanto à presença ou ausência de células cancerígenas invasivas nas bordas do tecido, definindo as margens como positivas ou negativas, respetivamente. Ter uma margem positiva significa que ainda estão presentes algumas células cancerígenas na mama após a cirurgia e, nessas situações o cirurgião geralmente faz reexcisão, isto é, volta a remover tecido, aumentando a extensão da cirurgia e uma mastectomia pode ser necessária.<sup>(6, 311, 312)</sup>

Após a CCM, a maioria das mulheres deverá ser submetida a RT ou receber outros tratamentos, como terapia hormonal ou QT, para ajudar a reduzir o risco de recidiva do cancro. Nos casos em que é necessário QT, a RT e/ou a terapia hormonal geralmente são adiadas até que a QT seja concluída.<sup>(6, 311)</sup>

Os efeitos indesejáveis associados à CCM podem incluir dor ou sensibilidade, edema no peito, cicatriz cirúrgica firme ou dura, pequena depressão no local onde o tumor foi removido, alteração no formato da mama e, por vezes, quando os linfonodos axilares também são removidos, linfedema no braço.<sup>(6, 311)</sup>

Um efeito comumente notificado na CCM e na mastectomia é dor neuropática na parede torácica, axila ou braço que não desaparece com o tempo, designada de síndrome da dor pós-mastectomia.<sup>(6, 311, 313)</sup>

#### **4.1.2. Mastectomia**

A mastectomia é uma cirurgia na qual a mama é removida, incluindo todo o tecido mamário e, às vezes, outros tecidos próximos. Existem tipos diferentes de mastectomias relacionados com a forma como a cirurgia é feita e a porção de tecido removido, designadamente mastectomia total ou simples, mastectomia radical modificada, mastectomia poupadora da pele, mastectomia poupadora dos mamilos e mastectomia dupla ou bilateral.<sup>(24, 314)</sup>

Na mastectomia total ou simples, o cirurgião remove toda a mama, incluindo o mamilo, aréola, a fáscia do músculo peitoral maior (músculo principal do tórax) e a pele. Alguns linfonodos axilares podem ser removidos como parte de uma biópsia de linfonodo sentinela, dependendo da situação. A mastectomia radical modificada, combina a mastectomia total com a remoção dos linfonodos sobre o braço (dissecação de linfonodos axilares).<sup>(6, 311)</sup>

Quando ambas as mamas são removidas trata-se de uma mastectomia dupla ou bilateral, por vezes, este procedimento é feito como cirurgia de redução de risco ou preventiva, para mulheres com risco muito alto de contrair carcinoma da mama, como

aquelas que apresentam mutação do gene BRCA. A maioria destas mastectomias são mastectomias simples.<sup>(6, 311)</sup>

Mulheres com carcinoma da mama em estágio inicial podem optar entre CCM e mastectomia, apesar da principal vantagem da CCM de manter a maior parte do peito, muitas vezes, a mastectomia pode ser a melhor ou a única opção, devido ao tipo de cancro da mama, dimensão do tumor e tratamento prévio com radiação. Sendo que as mulheres que fazem mastectomia para carcinomas da mama em estágio inicial são menos propensas de precisar de RT.<sup>(6, 311)</sup>

A mastectomia é opção quando a mulher não pode ser tratada com CCM, quando o tumor é de maiores dimensões (> 5 cm), quando não puder ser submetida a RT devido a gravidez ou a doença grave do tecido conjuntivo (p.ex. esclerodermia e lúpus), por motivos de preferência pessoal, se a mulher tem um risco muito aumentado de contrair um segundo cancro da mama por ter uma mutação BRCA, se já fez CCM com re-excisões sem conseguir a remoção completa do tumor e, em caso de carcinoma da mama inflamatório.<sup>(6, 311)</sup>

Além disso, existe uma preocupação prevalente entre as mulheres que preferem a mastectomia ao CCM, uma vez que acreditam que uma cirurgia menos extensa possa aumentar o risco de recidiva do carcinoma. No entanto, estudos têm vindo a desmitificar esta crença, ao demonstrar que quando a CCM é feita acompanhada de RT, o prognóstico é o mesmo que o de fazer uma mastectomia, em pessoas com cancro da mama em estágio inicial, candidatas a ambos os tipos de cirurgia.<sup>(6, 311, 315)</sup>

Os possíveis efeitos indesejáveis associados à mastectomia podem depender do tipo de mastectomia feita e podem incluir, dor, sensibilidade ou edema no local da cirurgia, hematoma no local da ferida, movimento limitado do braço ou ombro, dormência no peito ou na parte superior do braço, dor neuropática na parede torácica, axila e/ou braço que não desaparece com o tempo (síndrome da dor pós-mastectomia) e linfedema, quando os linfonodos axilares também são removidos. Outros efeitos adversos comuns a todas as operações cirúrgicas, são sangramento e infeção no local da cirurgia.<sup>(6, 311, 313, 316)</sup>

Algumas mulheres podem receber outros tratamentos após a mastectomia, como terapia hormonal, para ajudar a reduzir o risco de recidiva do carcinoma da mama e QT ou terapia direcionada após a cirurgia.<sup>(6, 311)</sup>

#### **4.1.3. Cirurgia de reconstrução mamária**

Muitas mulheres que fazem cirurgia para o tratamento do carcinoma da mama, podem optar por realizar reconstrução mamária, não só para restaurar a forma e a aparência da mama, como também para restabelecer o estado de equilíbrio psicoemocional. A cirurgia reconstrutiva é uma decisão de carácter pessoal, uma vez que só a mulher mastectomizada ou na iminência de o ser poderá avaliar o significado de ser submetida a esta cirurgia.<sup>(315, 317)</sup>

O tipo de reconstrução mamária mais indicado para cada mulher irá depender da idade, do corpo e do tipo de cirurgia que fez. Existem diversos tipos de cirurgia reconstrutiva, dependendo da situação médica e preferência pessoal. Por vezes, opta-se por fazer a reconstrução mamária ao mesmo tempo que a cirurgia do cancro da mama, designada de reconstrução imediata, ou mais tarde, reconstrução atrasada.<sup>(6, 311, 315)</sup>

Após uma CCM, a cirurgia de reconstrução mamária pode ser feita com tecido enxertado de outras partes do corpo (pele, músculo e gordura), para corrigir as depressões deixadas nesta.<sup>(6, 311, 318)</sup>

Após uma CCM ou mastectomia, a reconstrução mamária pode ser uma mais-valia para aumentar a autoconfiança e para que a mulher se torne a sentir confortável no seu próprio corpo.<sup>(6, 311, 315)</sup>

## 4.2. Radioterapia

Ao contrário da quimioterapia e de outros fármacos usados no tratamento do cancro da mama, a radioterapia (RT) é um tratamento local que usa radiação, partículas ou ondas de alta energia, como raios-x, raios *gama* e feixes de eletrões ou prótons para destruir ou danificar as células cancerígenas.<sup>(319-321)</sup>

A RT atua através de pequenas quebras no ADN, no interior das células cancerígenas, que se multiplicam mais rapidamente que as células normais, impedindo que estas cresçam e se dividam e, conseqüentemente levando à sua morte. As células normais próximas também podem ser afetadas pela radiação, mas a maioria recupera naturalmente.<sup>(321, 322)</sup>

Dependendo do estágio do cancro da mama e de outros fatores, a RT, além de outras terapêuticas, pode ser usada em diferentes situações, designadamente após CCM, para ajudar a reduzir a probabilidade de recidiva do carcinoma na mesma mama ou nos gânglios linfáticos próximos. Após mastectomia, se células cancerígenas forem encontradas nos linfonodos e margens cirúrgicas e, nos casos em que o cancro se disseminou para outras partes do corpo, como ossos, medula espinal ou cérebro, para tratar os sintomas causados pelo carcinoma em estágio avançado.<sup>(6, 311, 320, 321)</sup>

Quando o tumor é de grandes dimensões ou a sua remoção cirúrgica é complicada, o tratamento com RT pode ser feito antes da cirurgia, para destruir células cancerígenas e reduzir o tamanho do tumor (tratamento neoadjuvante).<sup>(6, 311, 320, 321)</sup>

É importante referir que a RT pode aumentar o risco de contrair outro tumor, sendo este um dos potenciais efeitos indesejáveis deste tratamento. Apesar deste ser um efeito pouco frequente na maioria dos doentes é sempre necessário avaliar o risco e benefício individual associado à RT.<sup>(319-321)</sup>

O tratamento com RT não é recomendado durante a gravidez e, portanto, ao longo do tratamento é importante não engravidar, uma vez que a RT pode prejudicar o desenvolvimento fetal.<sup>(319-321)</sup>

Os principais tipos de RT que podem ser usados para tratar o carcinoma da mama são radioterapia por feixe externo e radioterapia por feixe interno.<sup>(319, 321)</sup>

### 4.2.1. Radioterapia de feixe externo

A radioterapia externa (RTE) é o tipo mais comum de RT para mulheres com cancro da mama, no qual uma máquina externa ao corpo concentra a radiação na área afetada pelo tumor.<sup>(319, 321, 323)</sup>

Os principais tipos de RTE são a radiação da mama total, radioterapia hipofracionada, radioterapia intraoperatória, radioterapia 3D-conformacional e radioterapia modulada por intensidade. As áreas que necessitam de radiação vão depender do tipo de cirurgia a que a mulher foi submetida (mastectomia ou CCM) e se o carcinoma atingiu os gânglios linfáticos próximos.<sup>(321, 323)</sup>

Após mastectomia, se nenhum linfonodo teve células cancerígenas, a radiação será focada na parede torácica, na cicatriz da mastectomia e nos locais de drenagem, se, pelo contrário, o carcinoma for encontrado nos gânglios linfáticos axilares, essa área também pode receber radiação.<sup>(321, 323)</sup>

Após CCM, a radiação provavelmente terá de ser feita em toda a mama, seguindo o cronograma padrão da radiação da mama total, por um período de 5 dias por semana, durante cerca de 6 a 7 semanas. Se houver um risco acrescido de recidiva do carcinoma da mama, é frequente usar um impulso extra de radiação para a área da mama onde o cancro foi removido (leito tumoral), com quantidades reduzidas de radiação.<sup>(321, 323)</sup>

Se for necessária RTE após a cirurgia, geralmente esta é iniciada quando o local da cirurgia estiver recuperado, o que pode levar um mês ou mais. Se a doente estiver a receber QT, os tratamentos de RT são adiados até que a QT seja concluída. Por outro lado, tratamentos após a cirurgia com hormonoterapia ou terapêutica direcionada HER2, podem ser administrados em simultâneo à RT.<sup>(321, 323)</sup>

A radioterapia hipofracionada é outra opção, na qual a radiação também é administrada a toda a mama, mas em doses diárias superiores, durante 5 dias usando menos tratamentos, geralmente por 3 a 4 semanas. Nas mulheres que fizeram a CCM e, cujo carcinoma não se disseminou para os linfonodos axilares, esta RT demonstrou ser uma mais-valia, ao prevenir que o carcinoma reincida na mesma mama, associada a menos efeitos indesejáveis a curto prazo e reduzir os custos e recursos em saúde.<sup>(321, 324)</sup>

Após a radiação total da mama ou após cirurgia, a maioria dos carcinomas da mama tende a voltar próximo da área onde o tumor foi removido (cama tumoral). Deste modo, alguns médicos usam a irradiação parcial acelerada da mama (IPAM), para administrar doses maiores num período mais curto de tempo no leito tumoral, em comparação com a radiação de toda a mama. Existem diferentes tipos de RTE por IPAM, designadamente a radioterapia intraoperatória, radioterapia 3D-conformacional e radioterapia modulada por intensidade.<sup>(321, 323)</sup>

Na radioterapia intraoperatória é administrada uma única dose superior de radiação na área da cama tumoral, na sala cirúrgica logo após o CCM, antes que a incisão mamária seja fechada. A radioterapia 3D-conformacional (RT3D-C), é uma técnica na qual a radiação é administrada com equipamentos especiais, para que seja direcionada ao leito tumoral, permitindo poupar mais o tecido mamário normal circundante, neste tipo de RT, os tratamentos são administrados duas vezes ao dia durante 5 dias ou diariamente durante 2 semanas. A radioterapia modulada por intensidade é como RT3D-C, mas com alteração na força de alguns dos feixes administrados em certas áreas, no qual certas partes do leito tumoral recebem doses mais fortes, permitindo reduzir os danos provocados aos tecidos normais próximos.<sup>(321, 323)</sup>

As IPAM são métodos mais recentes, que podem requerer equipamentos especiais que ainda não estão amplamente disponíveis em todas as práticas clínicas. No entanto, quando comparado com a irradiação da mama inteira, a IPAM oferece diversas vantagens, incluindo a redução do tempo de tratamento e a preservação do tecido saudável. De facto, a *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) revela que a IPAM pode ser tão eficaz quanto a irradiação da mama inteira em termos de sobrevida e controlo de recorrências locais em pacientes selecionados.<sup>(325, 326)</sup>

Os principais efeitos indesejáveis a curto prazo da RTE são, edema no peito, alterações na área tratada da pele semelhantes a queimadura solar (vermelhidão, descamação, escurecimento da pele) e fadiga. Estas alterações no tecido mamário geralmente desaparecem em cerca de 6 a 12 meses e, pode ser recomendado evitar a exposição solar na área da pele tratada.<sup>(321, 323)</sup>

A longo prazo também podem ser notificados efeitos adversos associados à RTE, nomeadamente, percepção de redução da densidade mamária, pele mais firme, edema, opções de reconstrução mamária limitadas, aumento do risco de problemas de cicatrização quando administrado após a reconstrução mamária, incapacidade de amamentação através da mama irradiada, dano de alguns dos nervos do braço (plexopatia braquial) que pode levar a dormência, dor e fraqueza no ombro, braço e mão, linfedema quando é administrada radiação para os linfonodos axilares e, desenvolvimento de outro tumor – angiossarcoma.<sup>(321, 323)</sup>

No passado, em algumas mulheres eram descritos danos a longo prazo nos pulmões e coração, uma vez que estes órgãos eram mais propensos de receber alguma radiação. Atualmente, com os equipamentos de RT modernizados que concentram melhor os feixes de radiação, estes efeitos são menos frequentes.<sup>(321, 323)</sup>

#### **4.2.2. Radioterapia de feixe interno ou braquiterapia**

Na braquiterapia, também designada de radioterapia por implante (RTI), em vez de fazer incidir feixes de radiação externa ao corpo, usa um dispositivo interno contendo sementes ou materiais radioativos colocados no tecido mamário durante um curto período, na área onde o carcinoma foi removido (cama tumoral).<sup>(321, 327, 328)</sup>

Para algumas mulheres que fizeram CCM, a braquiterapia pode ser usada isoladamente como uma forma de irradiação parcial acelerada da mama (IPAM). Os doentes-alvo para a RTI podem ser limitados pelo tamanho, localização e outros fatores do seu tumor. Os dois principais tipos de RTI são braquiterapia intracavitária e braquiterapia intersticial.<sup>(321, 328)</sup>

A braquiterapia intracavitária é o tipo mais comum de RTI usado nas mulheres com carcinoma da mama, na qual um dispositivo é colocado no espaço deixado do CCM, até o tratamento ser concluído. O dispositivo é inserido na mama como um pequeno cateter, a extremidade que fica no interior do peito é expandida permitindo que esta permaneça firme durante todo o tratamento e a outra extremidade do cateter sai da mama. Para cada tratamento, uma ou mais fontes de radiação são colocadas no dispositivo e no cateter por um curto período e depois removidas. Os tratamentos

geralmente são administrados em ambulatório duas vezes ao dia durante 5 dias.<sup>(321, 327, 328)</sup>

Na braquiterapia intersticial, vários cateteres são inseridos na mama ao redor da área onde o carcinoma foi removido e são deixados no local durante todo o tratamento. Os *pellets* radioativos são inseridos nos cateteres a cada dia por curtos períodos e depois removidos. Este método de braquiterapia existe há mais tempo e, conseqüentemente tem mais evidência científica a suportá-lo, no entanto, é menos usado.<sup>(321, 327, 328)</sup>

À semelhança da RTE, a braquiterapia pode ter efeitos indesejáveis, incluindo vermelhidão ou hematomas no local do tratamento, dor no peito, infecção, danos no tecido adiposo da mama e fraqueza.<sup>(321, 328)</sup>

### **4.3. Supressão do ovário no cancro da mama RH+**

Os ovários são a principal fonte de estrogénio para as mulheres na pré-menopausa, assim, ao remover ou suprimir os ovários a mulher pode entrar na menopausa. Existem vários métodos de remoção ou supressão dos ovários, para tratar o cancro da mama RH+, nomeadamente, ooforectomia, medicamentos agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) e determinados fármacos quimioterápicos.<sup>(58, 329, 330)</sup>

A ooforectomia ou ablação ovárica é a cirurgia usada para remover os ovários, de forma permanente. Os agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH), também designados de análogos de LHRH (p.ex. goserelina e leuprolida), são fármacos que interrompem o sinal enviado pelo organismo para os ovários produzirem estrogénio, causando menopausa temporária, este é o método usado com maior frequência.<sup>(58, 329, 330)</sup>

Alguns medicamentos usados em quimioterapia, como agentes alquilantes (p.ex. ciclofosfamida) também podem ser usados para interromper a produção de estrogénio pelos ovários de mulheres na pré-menopausa. Com a cessação da quimioterapia, a função normal do ovário pode ser restabelecida alguns meses ou anos mais tarde, no

entanto, em algumas mulheres, o dano aos ovários pode ser permanente, levando à menopausa.<sup>(58, 329, 330)</sup>

Mulheres cujo carcinoma da mama tenha risco aumentado de recidiva, a supressão ovárica, pode ser recomendada concomitantemente ao tamoxifeno ou IA. Todos estes métodos de supressão ovárica utilizados no cancro da mama RH+, podem causar sintomas semelhantes aos da menopausa, incluindo ondas de calor, suores noturnos, secura vaginal e mudanças de humor.<sup>(58, 73, 330, 331)</sup>

#### **4.4. Medicina tradicional, complementar e integrativa**

A medicina tradicional, complementar e integrativa é um recurso importante para a saúde pública. De acordo com o relatório global da OMS sobre a medicina tradicional e complementar em 2019, 88% dos Estados Membros da OMS reconhece o uso da medicina tradicional e complementar nos cuidados de saúde dos seus respetivos países.<sup>(332)</sup>

A medicina tradicional, como a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia, terapia direcionada e hormonoterapia são baseadas em estudos científicos que demonstraram que o tratamento é seguro e eficaz num ou mais tipos de carcinomas. E, existem ainda, protocolos de tratamentos estabelecidos para usar no alívio dos efeitos indesejáveis associados à terapêutica antineoplásica, como fármacos analgésicos e antieméticos, para reduzir as dores e náuseas, respetivamente.<sup>(332)</sup>

A medicina complementar e alternativa (MCA) diz respeito aos métodos não convencionais de suporte usados concomitantemente com a medicina tradicional, não são tratamentos exclusivos para o carcinoma em si, mas podem ser usados para ajudar a aliviar a sintomatologia do cancro, os efeitos adversos do tratamento e, o seu uso pode melhorar o bem-estar e a qualidade de vida dos doentes oncológicos.<sup>(333)</sup>

Por sua vez, a medicina integrativa trata-se do uso concomitante da medicina tradicional e de métodos complementares, para aliviar os sintomas e efeitos adversos associados ao tratamento.<sup>(333)</sup>

As MCA podem ser atraentes para muitos doentes porque usam o seu próprio corpo, mente ou matérias encontradas na natureza, estando frequentemente associadas a menores efeitos adversos provocados ao organismo. Ainda assim, evidências científicas sobre muitos destes métodos complementares são limitadas e incluem menos dados clínicos de qualidade do que os tratamentos convencionais. Desta forma, antes de iniciar terapêuticas alternativas com segurança, é importante recolher informação sobre estes métodos no que diz respeito aos seus riscos e benefícios, potenciais interações com o tratamento padrão e manter sempre o médico ou farmacêutico informado.<sup>(334)</sup>

Algumas MCA seguras usadas por doentes oncológicos são acupuntura oncológica, *biofeedback*, meditação, ioga, *tai chi*, arte-terapia, nutrição, massagem terapêutica, atividade física, aromaterapia, musicoterapia, dança, entre outras.<sup>(333)</sup>

A acupuntura que está em uso há pelo menos 2500 anos, é uma valência da medicina tradicional chinesa que envolve a estimulação mecânica ou elétrica de certos pontos do corpo para promover a saúde ou diminuir os sintomas da doença e os efeitos colaterais do seu tratamento, através da introdução de pequenas agulhas em determinados locais anatómicos. A medicina tradicional chinesa é um dos recursos de saúde de maior aplicação popular em todo o mundo.<sup>(332, 335)</sup>

A acupuntura médica promove no organismo o restabelecimento da fisiologia através de efeitos locais, segmentares e supra-segmentares. A forma de atuação da acupuntura não é totalmente compreendida, no entanto, do ponto de vista científico, a medicina ocidental, explica os efeitos da acupuntura através da estimulação e libertação de substâncias endógenas, endorfinas, neurotransmissores e hormonas que vão modelar o sistema nervoso central e autónomo, promovendo o equilíbrio do organismo sem a administração de qualquer substância química.<sup>(335, 336)</sup>

A eficácia clínica da acupuntura, demonstrada em diversos estudos, levou o *National Institutes of Health* (NIH) a reconhecer a acupuntura como uma poderosa aliada da medicina ocidental. Assim, como estratégia fundamental para promover serviços de saúde seguros e eficazes com o uso da medicina tradicional chinesa, a OMS desenvolveu, terminologias e normas padrão internacional para esta medicina

alternativa, durante os anos de 2016 e 2021, com suporte técnico intensivo de especialistas chineses e internacionais.<sup>(332, 335)</sup>

Embora a acupuntura oncológica ainda seja um campo relativamente recente, estudos emergentes encontraram evidências promissoras quanto ao seu papel na gestão de vários sintomas característicos dos cuidados oncológicos, para os quais as opções “padrão” existentes ainda são um desafio, nomeadamente dor, fadiga, ondas de calor, xerostomia, neuropatia periférica induzida por quimioterapia, náuseas e vômitos.<sup>(336, 337)</sup>

Outras MCA são o *biofeedback* que usa equipamentos especiais para o doente aprender a controlar certas funções do corpo que geralmente estão afastadas da consciência (p.ex. frequência cardíaca e pressão arterial); a meditação, uma técnica de atenção plena, através da respiração focada ou repetição de palavras ou frases para acalmar a mente e reduzir o *stress*; o ioga que é uma antiga prática usada para equilibrar a mente e o corpo através de alongamentos, poses e respiração controlada; o *tai chi* que é uma prática de exercício suave e meditação com movimentos corporais lentos e respiração controlada; e, a arte-terapia que consiste numa terapia de grupo que utiliza as artes plásticas como meio para recuperar ou melhorar a saúde mental do utente.<sup>(333)</sup>

Também são usadas práticas complementares alternativas relacionadas com a nutrição, como o uso de vitaminas, nutrientes e minerais que o corpo necessita em pequenas quantidades para funcionar e se manter saudável, através do uso de suplementos dietéticos, uso de produtos botânicos e especiarias, como canabinoides (*cannabis sativa*), açafrão (*crocus sativus*) e canela (*cinnamomum*).<sup>(333)</sup>

#### **4.4.1. Canabinoides**

Os canabinoides (CB) da *Cannabis sativa* (*C. sativa*, família *Cannabaceae*) são responsáveis pela maioria das atividades biológicas desta espécie e demonstraram ter atividade promissora no cancro, nomeadamente, na proliferação das células cancerígenas e no alívio sintomático associado à quimioterapia, dor neuropática, náuseas e anorexia.<sup>(338)</sup>

Os dois constituintes mais estudados da *C. sativa* são o delta-9-tetraidrocanabinol psicoativo (THC) e o canabidiol não psicoativo (CBD). Os efeitos dos CB nas vias de sinalização das células cancerígenas são conferidos por meio de recetores CB acoplados à proteína G (R-CB1 e R-CB2), por outros recetores e de forma independente ao recetor.<sup>(338)</sup>

Os fitocanabinoides foram introduzidos pela primeira vez, para gerir os efeitos indesejáveis relacionados à quimioterapia, no entanto, vários estudos têm vindo a revelar que podem exercer efeito a modelador da proliferação e a morte de diferentes células cancerígenas, bem como a angiogénese, tornando-os potenciais agentes para o tratamento oncológico.<sup>(339)</sup>

No carcinoma da mama, a expressão do R-CB1 é moderada, mas a expressão do R-CB2 é alta, o que está relacionado à agressividade do tumor. Os CB têm a capacidade de reduzir a inflamação, inibir o crescimento tumoral, induzir a apoptose e causar autofagia, ao influenciar o microambiente tumoral e o sistema imunológico, bloqueando a expressão da COX-2 e do proto-oncogene c-FOS e interferindo na via EGF/EGFR. Os CB reduziram ainda, a angiogénese e a metástase tumoral em modelos animais de cancro da mama.<sup>(338)</sup>

O THC é um agonista parcial para os R-CB1 e R-CB2 com um papel relevante a nível farmacológico, podendo provocar efeitos centrais e periféricos no ser humano. O THC pode, por sua vez, apresentar efeitos terapêuticos em doentes oncológicos, durante a quimioterapia, atuando na inibição das náuseas e vômitos.<sup>(338)</sup>

O CBD é um agonista inverso para os R-CB1 e R-CB2, responsável pelos efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, neuro-protetores, sedativos, hipnóticos, anti-epilépticos e ansiolíticos da planta.<sup>(338)</sup>

Foi demonstrado que o CBD pode ser usado no controlo da dor crónica e da dor oncológica, através da indução nociceptiva por meio de vários mecanismos de ação, como a ativação de recetores de adenosina, de recetores de potencial transitório do canal catiónico e de recetores de serotonina 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT1A).<sup>(340)</sup>

Níveis elevados do R-CB1 foram encontrados em áreas do cérebro que modulam o processamento nociceptivo. Assim, embora inicialmente se pensasse que os CB e os opióides agiam nas mesmas vias, na verdade agem em recetores diferentes e, por isso, os efeitos analgésicos dos canabinóides não são bloqueados por antagonistas opióides.<sup>(340)</sup>

O CBD apresenta ainda, um papel terapêutico relevante em oncologia, e em particular no cancro da mama, ao reduzir a proliferação das células cancerígenas, inibindo o PPAR $\gamma$  (recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma), uma proteína crucial para o desenvolvimento do cancro. Este efeito antineoplásico do CBD, pode estar relacionado com a indução de diferentes mecanismos bioquímicos de morte celular, como apoptose e autofagia.<sup>(338)</sup>

Os CB podem apresentar atividade antitumoral nos diferentes subtipos do cancro da mama através de diversos mecanismos, não sendo apenas ativos contra o RE+, mas também contra as células de cancro da mama resistentes ao estrogénio, através da interação dos CB com as hormonas do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.<sup>(338, 341)</sup>

No carcinoma da mama, a maioria dos estudos sobre seus efeitos anticancerígenos foram conduzidos no subtipo TN, no entanto, demonstrou-se que as células negativas para o RE têm maior sensibilidade aos CB do que as células positivas para o RE.<sup>(339)</sup>

No cancro da mama TN, o CBD consegue reduzir a expressão do ARN mensageiro e do inibidor da proteína de ligação ao ADN 1 (Id-1), que está envolvido na proliferação e disseminação das células cancerígenas do cancro da mama, contribuindo para as metástases, reduzindo o potencial agressivo do cancro, através da ativação da via da cinase e do stress oxidativo.<sup>(338, 339, 341)</sup>

Outro mecanismo antineoplásico do CBD é através da inibição da via EGF/EGFR, associada à proliferação celular e através da modificação do microambiente tumoral por modulação da produção de citocinas, reduzindo o recrutamento de macrófagos e a capacidade metastática do tumor.<sup>(338, 341)</sup>

Estudos revelaram que a administração concomitante *in vivo* de CBD e DOX reduziu as dimensões do tumor e aumentou os níveis de PARP, através do envolvimento de um processo apoptótico. Além disso, o CBD é capaz de ativar os recetores de potencial transitório do canal catiónico que está associado a um bom prognóstico no cancro da mama TN, aumentando a atividade da DOX e da sua eficácia.<sup>(338, 341)</sup>

Assim, para otimizar os efeitos antiproliferativos do CBD e de terapias convencionais, como paclitaxel (PTX) e doxorrubicina (DOX), foi desenvolvida uma formulação de CBD encapsulado em micropartículas poliméricas (CBD-Mps) de libertação prolongada, cujos resultados desta coadministração revelaram um forte efeito sinérgico.<sup>(342)</sup>

Atualmente, os CB já são administrados em pacientes com cancro da mama em estágio avançado, mas também podem ser eficazes em estádios iniciais para desacelerar a progressão do tumor.<sup>(338)</sup>

Apesar de, juntos, os CB apresentarem um papel promissor como estratégia complementar em diferentes subtipos de cancro da mama, levando a um crescente interesse clínico nos últimos anos pelos medicamentos à base de CB, enquanto fármacos anticancerígenos, devem ser conduzidos mais ensaios clínicos para avaliar se os efeitos antitumorais pré-clínicos dos CB se traduzem em benefícios para os pacientes oncológicos, dada a reduzida literatura disponível atualmente relativamente a esta temática.<sup>(338, 340)</sup>

#### **4.5. Acompanhamento psicológico**

O cancro é uma condição difícil de gerir e afeta tanto o doente oncológico como os seus familiares e pessoas próximas. Ter cancro afeta os aspetos físicos, sociais, emocionais e espirituais da vida do doente. Os efeitos psicossociais relacionados com o cancro, são sentir distanciamento da família e amigos, problemas na tomada de decisões, preocupação sobre potencial incapacidade, finanças, mudanças corporais, luto, medo de recidiva do cancro e medo da morte, resultando em complicações do foro psicológico, como mudanças de humor, ansiedade e depressão.<sup>(343)</sup>

O prognóstico e o tratamento do cancro afetam a qualidade de vida relacionada à saúde, entre os sobreviventes com carcinoma da mama. Estudos têm vindo a demonstrar que pessoas com cancro que têm acesso a apoio social e a recursos, relatam melhor qualidade de vida. No entanto, muitos dos doentes oncológicos não beneficiam de serviços de suporte por desconhecimento ou por não saberem onde encontrá-los.<sup>(344)</sup>

Os apoios psicossociais disponíveis podem incluir aconselhamento, educação, apoio espiritual, apoio em grupo e outros serviços. Estes serviços podem ser fornecidos por psiquiatras, psicólogos, assistentes sociais, especialistas em enfermagem clínica psiquiátrica e conselheiros, que podem ajudá-lo na gestão de problemas e encaminhá-lo para outros tipos de suporte, se necessário.<sup>(343)</sup>

Existem grupos de apoio que reúnem pessoas nas mesmas situações, onde podem partilhar as suas experiências e preocupações, aprender e ajudar as pessoas a lidar com seus sentimentos, efeitos colaterais do tratamento, preocupações familiares e financeiras. Estas associações podem ser úteis no processo de aceitação do cancro, a viver com e após este diagnóstico.<sup>(343)</sup>

Os grupos podem ainda ajudar os membros na tomada de decisões, através da partilha de experiências pessoais. Existem grupos de apoio para os doentes que foram diagnosticados com cancro da mama, que estão a receber um determinado tratamento, a terminar o tratamento, com recidiva, de determinadas faixas etárias, géneros e grupos de apoio familiar para discutirem preocupações comuns.<sup>(343)</sup>

Além disso, quando o tratamento contra o cancro termina, muitos sobreviventes oncológicos, embora se sintam felizes por ter terminado, levantam preocupações sobre o que vem a seguir, alguns doentes sentem que tiveram acesso a muitas informações e apoio durante a doença, mas depois que esta termina, surgem novas questões e preocupações a serem abordadas. Assim, criaram-se meios de informação para responder às necessidades neste grupo particular de doentes.<sup>(345)</sup>

Programas como a *Reach To Recovery*<sup>®</sup> da *American Cancer Society* tem voluntários sobreviventes de cancro da mama aptos para apoiar outros doentes diagnosticados com este carcinoma, bem como doentes que estão a considerar fazer reconstrução mamária, fornecendo sugestões, material de leitura e conselhos.<sup>(346)</sup>

Em Portugal também existem diversos grupos de apoio ao doente oncológico, nomeadamente a Liga Portuguesa Contra o Cancro que é a entidade de referência a nível nacional no apoio ao doente oncológico e família na promoção da saúde, prevenção do cancro e apoio à formação e investigação na área da oncologia.<sup>(56)</sup>

A AAPC (Associação de Apoio a Pessoas com Cancro) é outra associação sem fins lucrativos de apoio aos doentes oncológicos, familiares e cuidadores em Portugal, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e o bem-estar dos doentes oncológicos, fornecendo acesso a diversos serviços de apoio social (p.ex. apoio alimentar), apoio psicológico (p.ex. consulta de psico-oncologia, palestras e workshops) e apoio complementar (p.ex. arte-terapia, *reiki*, meditação guiada, dança, ioga do riso e medicina alternativa).<sup>(347)</sup>

Outras associações disponíveis mais direcionadas ao carcinoma da mama são *Ame e viva a vida* (Associação de mulheres mastectomizadas), *APAMCM* (Associação Portuguesa de Apoio à Mulher com Cancro da Mama) e *Viva mulher viva* (Associação para o bem-estar e qualidade de vida das mulheres com cancro da mama).<sup>(348, 349)</sup>

## 5. Caso clínico

O seguinte caso clínico, acompanhado durante o estágio em farmácia hospitalar, corresponde a uma doente do sexo feminino com 63 anos, diagnosticada com carcinoma invasivo da mama direita, previamente submetida a mastectomia e esvaziamento axilar em 2002. Fez ainda, terapêutica adjuvante com quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia com tamoxifeno, durante 5 anos, noutra instituição.

Em março de 2014 constata-se recidiva óssea, procedendo-se a biópsia óssea, que confirma metástase de carcinoma da mama, RE 50%, RP 50%, HER2 negativo, Ki67 20%. Iniciou hormonoterapia com letrozol associado a ácido zoledrónico, com resposta.

Em maio de 2018, foi documentada progressão óssea ao nível da anca direita, para a qual fez radioterapia externa sobre o fémur direito de 18/07 a 24/07/2018. Iniciou ainda, regime terapêutico com fulvestrant + palbociclib que cumpriu cerca de 2 anos (de junho de 2018 a julho de 2020).

Em julho de 2019, suspendeu definitivamente o tratamento com ácido zoledrónico, por manifestar osteonecrose do maxilar.

Em junho de 2020, relatou-se progressão óssea e metastização hepática de novo, tendo-se observado quatro pequenas lesões focais hepáticas. Assim, a 05/08/2020 iniciou terapêutica com capecitabina, que manteve até março de 2022, altura que se verificou progressão hepática e óssea.

Em abril de 2022, iniciou vinorelbina oral, no entanto, foi registada progressão hepática, a setembro de 2022. Realizou-se biópsia hepática, que revelou metástase de carcinoma da mama, agora triplo negativo, PD-L1 (CPS) negativo e fez estudo BRCA germinativo, com resultado *wild type*.

Tendo em conta os resultados anteriores, iniciou terapêutica com paclitaxel semanal em setembro de 2022, com melhoria clínica e analítica inicial, mas progressão hepática e óssea observada em dezembro de 2022.

Tendo em conta a progressão, alterou-se a quimioterapia com paclitaxel para carboplatina em janeiro de 2023, sem benefício clínico e apresentando agravamento progressivo das enzimas hepáticas e desidrogenase láctica compatível com progressão neste órgão e queixa de astenia.

Este caso clínico trata de uma doente com carcinoma da mama avançado que já fez duas linhas de quimioterapia dirigidas à doença atual TN e quatro linhas de quimioterapia para a sua doença avançada, pelo que se considera agora tratamento com sacituzumab-govitecano.

Confrontando o caso clínico com o algoritmo anteriormente proposto para o tratamento do cancro da mama RH+/HER2-, com RE+ e RP+, condição com a qual a doente foi diagnosticada em 2002, conseguimos verificar que as linhas de tratamento realizadas, estão de acordo com o mesmo.

O tamoxifeno (MSRE) e o letrozol (IA) são abordagens de primeira linha no cancro da mama RH+/HER2-, quer em estágio inicial, como em estágio metastático. De seguida, o fulvestrant (ASRE) associado ao palbociclib (Inibidor CDK 4/6) utilizado no tratamento de segunda linha e, posteriormente, o uso de quimioterapia com um antimetabolito, como a capecitabina e um alcaloide da vinca, como a vinorelbina.

Em 2022, através de biópsia hepática identificou-se metástase de carcinoma da mama triplo negativo, o que levou a uma mudança na estratégia terapêutica. O cancro da mama TN, com expressão de PD-L1 negativa e ausência de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, indica que não se poderá usar estes biomarcadores como potencial alvo terapêutico.

Comparando a estratégia terapêutica com o algoritmo de tratamento proposto anteriormente para o cancro da mama TN metastático, percebe-se que está coincidente, através da utilização de paclitaxel (taxano) como tratamento de primeira linha neste tipo de carcinoma da mama e carboplatina para tratamento de segunda linha.

Tendo em conta o prognóstico desfavorável desta doente e confrontando com o algoritmo proposto, poderia ser uma mais-valia, considerar a associação sinérgica do paclitaxel ao bevacizumab, preferencialmente ao tratamento feito com paclitaxel em monoterapia. O bevacizumab é um anticorpo monoclonal inibidor do VEGF, indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama metastizado, em associação com paclitaxel. Todavia, esta associação poderá não ter sido considerada, uma vez que um dos efeitos indesejáveis frequentes do uso deste fármaco é astenia, que coincide com a queixa da doente.

Como este tipo de cancro da mama tem expressão negativa para o PD-L1, não se considerou como tratamento de primeira linha a associação do nab-paclitaxel ao atezolizumab, aumentando o seu potencial antineoplásico, uma vez que o atezolizumab é um inibidor PD-L1 e não demonstraria benefício clínico para este caso em particular.

Por fim, o tratamento a considerar com sacituzumab govitecano, um conjugado anticorpo-fármaco, parece ser uma boa opção como linha de tratamento alternativa, uma vez que está indicado em monoterapia, para o tratamento de doentes com cancro da mama TN irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma para doença avançada. Adicionalmente, sublinha-se que o relato deste caso foi aprovado oficialmente pelas entidades competentes.

## 6. Papel do Farmacêutico

Os farmacêuticos, devido à sua excelente formação técnico-científica, acessibilidade e integração nas equipas multidisciplinares de cuidados de saúde, podem desempenhar vários papéis importantes na prestação de cuidados oncológicos com segurança e qualidade.<sup>(10, 12, 350)</sup>

Os farmacêuticos assumem grande responsabilidade ao longo de todo o ciclo do medicamento oncológico, desde a preparação à dispensa segura destes tratamentos, uma vez que estes fármacos são considerados perigosos e requerem precauções especiais de segurança necessárias para limitar o risco de contaminação e exposição accidental.<sup>(10)</sup>

Com a evolução da profissão, os farmacêuticos passaram a fornecer cuidados cada vez mais clínicos e centrados no paciente para otimizar o tratamento do cancro e melhorar os resultados em saúde. Os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na seleção dos medicamentos e na gestão de formulários, de modo a garantir o uso seguro, racional e económico dos tratamentos.<sup>(10, 351)</sup>

Assim, os farmacêuticos, como especialistas do medicamento, devem avaliar a segurança e a eficácia dos regimes de tratamento do cancro de acordo com os parâmetros do doente, investigações e medicação concomitante, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos tradicionais e alternativos ou complementares.<sup>(10, 12)</sup>

As opções de tratamento no cancro da mama estão frequentemente associadas ao problema do custo/oferta, uma vez que estes tratamentos estão associados a custos mais elevados, representando barreiras significativas no acesso à terapêutica pelos pacientes. Através do conhecimento dos sistemas de saúde, os farmacêuticos estão bem posicionados para garantir a acessibilidade à terapêutica oncológica, auxiliando o paciente relativamente às opções de cobertura e financiamento disponíveis.<sup>(10, 351, 352)</sup>

Desta forma, os farmacêuticos comunitários e hospitalares estão bem posicionados para reforçar a adesão à terapêutica, apoiar a prevenção e gestão de efeitos indesejáveis e complicações relacionadas aos tratamentos oncológicos, através da farmacovigilância e literacia em saúde.<sup>(10)</sup>

## 6.1. Farmacêuticos Comunitários

No que diz respeito ao farmacêutico comunitário, os dados demonstram o seu impacto positivo nos serviços de triagem, educação e reconciliação da terapêutica, em particular no que diz respeito ao tratamento do cancro.<sup>(10-12)</sup>

A chave para o sucesso da terapêutica oncológica e melhores resultados clínicos é a deteção precoce, influenciando de entre muitos aspetos, a incidência e a mortalidade. Estudos revelam que as taxas de incidência e mortalidade são superiores em pacientes com *status* socioeconómico mais baixo e, assim sendo, as farmácias, que representam locais acessíveis para participação ativa em serviços de triagem, podem desempenhar um papel fulcral na abordagem das desigualdades no acesso aos cuidados primários.<sup>(10, 11, 352)</sup>

Considerando a carga significativa que o cancro representa tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde, é de destacar a urgência de implementar mecanismos eficazes de mitigação do risco e estratégias de prevenção para impedir o desenvolvimento e progressão desta doença. Dada a sua experiência e acessibilidade, os farmacêuticos estão bem posicionados para assumir funções críticas nesta área, através de intervenções de promoção da saúde, não apenas para reduzir o risco de desenvolver cancro, mas também prevenir o desenvolvimento de outras doenças não transmissíveis, como diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares.<sup>(10, 12, 353)</sup>

Portanto, com base na conveniência e acessibilidade das farmácias comunitárias, a *Royal Pharmaceutical Society* sugeriu que estas se tornem em “centros de diagnóstico precoce” para o cancro. A viabilidade de várias abordagens baseadas em farmácia na deteção precoce, nomeadamente, no rastreio, contribuição na literacia da população sobre o cancro foi investigada e demonstrada.<sup>(10-12)</sup>

Por sua vez, em Portugal, as farmácias comunitárias são contratualmente obrigadas a realizar até seis campanhas de saúde pública em cada exercício financeiro, estratégia que permitiu que as farmácias investissem cada vez mais na promoção da saúde, visando as necessidades e o bem-estar das suas comunidades locais e ajudando a reduzir as desigualdades em saúde.<sup>(10, 11)</sup>

Por meio de intervenções no estilo de vida, os farmacêuticos podem ter um impacto significativo na prevenção de fatores de risco para o desenvolvimento do cancro. Os fatores de risco modificáveis que estão associados aos hábitos de vida e que incluem hábitos tabágicos, sedentarismo, excesso de peso, dieta não saudável, consumo de álcool e exposição a poluentes, quando evitados, podem contribuir significativamente para a prevenção do cancro.<sup>(10, 12, 353)</sup>

Os fatores de risco não modificáveis que incluem idade, sexo, etnia, história familiar, comorbidades e anormalidades genéticas não podem, por natureza, ser evitados. Contudo, o farmacêutico assume um papel importante para identificar prontamente os pacientes que apresentam esses fatores de risco, encaminhar e inscrever em programas de rastreio e prevenção do cancro.<sup>(10, 353)</sup>

Além disso, como profissionais de saúde da linha de frente, os farmacêuticos comunitários são frequentemente consultados para aconselhamento do uso de medicamentos e têm um papel relevante a desempenhar para garantir que os pacientes que apresentam sinais e sintomas preocupantes sejam adequadamente encaminhados para investigações adicionais.<sup>(10, 350)</sup>

A relação de proximidade dos farmacêuticos que estão intimamente ligados às suas comunidades permite o encaminhamento de pacientes conforme necessário a cuidados de saúde especializados e liderar programas de rastreio nas próprias farmácias.<sup>(10, 12)</sup>

As implementações de programas de rastreio revelam, de facto, um grande impacto na prevenção do cancro. O projeto Rastreio do Cancro nos Cinco Continentes (*Can Screen5*) da Agência Internacional para a Investigação do Cancro da OMS, visa a recolha de características e desempenho dos programas e iniciativas de rastreio no

cancro em todo o mundo para melhorar a qualidade, monitorização e avaliação do cancro.<sup>(10, 354)</sup>

Os farmacêuticos comunitários também podem participar contribuindo para a identificação de pacientes elegíveis por meio de ferramentas de avaliação de risco ou questionários padronizados. Foram desenvolvidas diferentes ferramentas de avaliação de risco de cancro para ajudar a orientar prestadores de cuidados na identificação dos pacientes com risco aumentado de cancro. Estas ferramentas incluem autoquestionários ou programas *on-line*, nomeadamente a Ferramenta de Avaliação de Risco de Cancro da Mama, para o carcinoma da mama.<sup>(10, 99, 355)</sup>

A Ferramenta de Avaliação de Risco de Cancro da Mama (BCRAT, do inglês *Breast Cancer Risk Assessment Tool*), também designada de *Modelo Gail*, é uma calculadora on-line que usa o histórico médico e reprodutivo pessoal de uma mulher e o histórico de cancro da mama entre os seus parentes de primeiro grau (isto é, mãe, irmãs e filhas) para estimar o risco absoluto de cancro da mama, ou seja, a probabilidade de desenvolver carcinoma da mama invasivo num intervalo de idade definido.<sup>(10, 355)</sup>

A prestação de cuidados otimizados contra o cancro requer um conjunto específico de *skills* e conhecimento tendo em conta a complexa fisiopatologia e a ampla gama de opções terapêuticas disponíveis. Dados revelam que o conhecimento entre os farmacêuticos comunitários sobre o cancro é variável, uma vez que estes, por vezes, têm menos contacto com esta patologia e respetivo tratamento. No entanto, tendo em consideração a incidência e a mortalidade atual do cancro, considera-se que este seja um campo da educação no qual se devia investir.<sup>(10, 353)</sup>

## 6.2. Farmacêuticos Hospitalares

Estudos revelam benefícios clínicos e económicos relacionados ao papel do farmacêutico em ambientes hospitalares e ambulatoriais, onde os farmacêuticos estão inseridos nas equipas de saúde e interagem diretamente com vários profissionais de saúde.<sup>(10, 350, 356)</sup>

A excelência da intervenção farmacêutica nas equipas multidisciplinares com os técnicos de farmácia, médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde deve ser valorizada no tratamento do cancro centrado no paciente.<sup>(10, 350, 356)</sup>

A preparação de medicamentos antineoplásicos para administração parentérica constitui uma importante área de intervenção profissional dos farmacêuticos hospitalares. A exposição ocupacional a medicamentos antineoplásicos representa importantes riscos à saúde de quem os manipula, efeitos agudos e crónicos na saúde, variando de erupções cutâneas a infertilidade e malformações congénitas. Assim sendo, os medicamentos antineoplásicos são considerados medicamentos perigosos e os farmacêuticos responsáveis pela sua manipulação e validação devem ser devidamente formados para este campo.<sup>(10, 357)</sup>

*O National Institute for Occupational Safety and Health da American Society of Health-System Pharmacists*, define um medicamento perigoso quando apresenta uma ou mais das seguintes características nos humanos: carcinogenicidade, teratogenicidade, toxicidade reprodutiva, toxicidade orgânica em doses baixas e genotoxicidade.<sup>(10)</sup>

Tratando-se de medicamentos que incorporam um risco elevado, dada a sua natureza, potência farmacológica e margem terapêutica estreita, a sua manipulação requer procedimentos técnicos específicos e pessoal altamente especializado, para além de instalações e equipamentos próprios. Deste modo, devem ser seguidas boas práticas de preparação de medicamentos citotóxicos, incorporando as evidências técnico-científicas mais recentes para a harmonização dos procedimentos, contribuindo para melhores níveis de segurança dos doentes, qualidade e eficácia dos tratamentos e, simultaneamente, segurança dos operadores, ao reduzir o risco de contaminação e exposição acidentais.<sup>(10, 357, 358)</sup>

A *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)* é a líder global para promoção do uso seguro dos agentes perigosos. Desde o lançamento inicial dos Padrões da ISOPP para o Manuseio Seguro de Fármacos Citotóxicos em 2007, muito evoluiu na farmácia oncológica. As práticas seguras de manuseio foram refinadas e novos agentes perigosos foram descobertos e desenvolvidos para o tratamento, apresentando novos desafios para os farmacêuticos que manipulam estes fármacos.<sup>(358)</sup>

Também o farmacêutico hospitalar assume a responsabilidade pela adesão à terapêutica e segurança do plano de tratamento, através da educação dos pacientes para os potenciais riscos de eventos adversos. A monitorização pelo farmacêutico da segurança inclui o controlo dos efeitos indesejáveis e complicações que podem surgir com a terapêutica oncológica, garantindo a implementação de medidas de suporte para prevenir ou gerir tais eventos, caso ocorram.<sup>(10)</sup>

É também importante avaliar o risco de interações medicamentosas e alimentares, através da validação da terapêutica, especialmente relevante no tratamento do cancro, porque o risco de eventos adversos e complicações nestas patologias é mais significativo.<sup>(10)</sup>

Assim sendo, os farmacêuticos hospitalares devem estar equipados com o conhecimento e as ferramentas necessárias para avaliar a eficácia do plano de tratamento, isto é, compreender as indicações e linhas de tratamento. Através da validação da terapêutica tendo em consideração a indicação terapêutica, dosagem, opções de tratamento anteriores e prognóstico, garantindo que o tratamento prescrito está de acordo com o diagnóstico do paciente.<sup>(10)</sup>

No que diz respeito às opções farmacológicas, a oncologia permanece um campo em constante mudança, com novas opções terapêuticas sendo regularmente pesquisadas, desenvolvidas e autorizadas para uso. Os farmacêuticos hospitalares, parte integrante das equipas de saúde, desempenham papéis fundamentais no tratamento do cancro, especialmente no que diz respeito à otimização do uso destes medicamentos.<sup>(10)</sup>

### **6.3. Projeto Operação Luz Verde**

Tendo em conta a proximidade das farmácias comunitárias aos doentes surgiu, em Portugal, o serviço de dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias. Este serviço surgiu durante a pandemia COVID-19, em março de 2020, através do projeto Operação Luz Verde, permitindo que as pessoas seguidas nos hospitais não tivessem de se deslocar aos mesmos para levantar a sua medicação e a pudessem levantar na farmácia mais próxima ou conveniente.<sup>(359-361)</sup>

Desta forma, consegue-se minimizar o risco de contágio para doentes muitas vezes já fragilizados e garantir a continuidade da adesão à terapêutica. A medida tem aplicação nos casos de fármacos destinados a patologias como a esclerose múltipla, doenças intestinais e do sangue, transplantes, vírus da imunodeficiência humana (VIH) e certos tipos de cancro, como o cancro da mama.<sup>(359)</sup>

Este projeto contou com a parceria entre hospitais, farmácias, distribuidores e outras entidades do setor do medicamento, através do envolvimento coeso das Ordens dos Farmacêuticos e dos Médicos, da ANF (Associação Nacional de Farmácias), da APAH (Associação Portuguesa de Administradores Hospitalares), da ADIFA (Associação de Distribuidores Farmacêuticos), da APIFARMA (Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica) e da AFP (Associação de Farmácias de Portugal), disponibilizando fluxogramas de intervenção durante o procedimento da dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia e registo de dispensa.<sup>(359)</sup>

Além disso, visando melhorar a articulação entre os farmacêuticos comunitários e hospitalares nesta iniciativa, surgiu o SAFE (Serviço de Assistência Farmacêutico), como apoio associativo às farmácias, no esclarecimento de dúvidas sobre a dispensa de medicamentos hospitalares.<sup>(359)</sup>

Esta iniciativa revelou resultados positivos em saúde, particularmente através da poupança média estimada de 260€ por pessoa, pela redução significativa das despesas de deslocação; aumento dos níveis de satisfação do doente quanto à disponibilidade do farmacêutico, horário de atendimento, tempo de espera e condições de privacidade; redução significativa das distâncias médias percorridas para aceder aos medicamentos, na ordem dos 102 quilómetros por pessoa.<sup>(362)</sup>

Após o reconhecimento e a distinção do projeto Operação Luz Verde com o Prémio Almofariz para o Projeto do Ano e com o Prémio Saúde Sustentável, na categoria “Experiência do Cidadão”, numa iniciativa do Jornal de Negócios e da Sanofi e, tendo em conta o impacto positivo deste serviço, a iniciativa manteve-se em alguns hospitais, mesmo após o levantamento das restrições sanitárias como o Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC), Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ) e Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC).<sup>(359, 363)</sup>



## 7. Conclusões e Perspetivas Futuras

A evidência de que o cancro da mama representa um desafio de saúde global, associado a uma elevada incidência e mortalidade, torna urgente o investimento nesta área da oncologia, na pesquisa de novos biomarcadores e de estratégias terapêuticas mais eficazes.

Cada paciente com carcinoma da mama possui um perfil genético, transcricional e epigenético distinto. A elevada heterogeneidade fenotípica e molecular do cancro da mama, torna de extrema complexidade os algoritmos de tratamento e, conseqüentemente, os resultados clínicos.

O cancro da mama pode ser distinguido, quanto à sua morfologia em três tipos principais, isto é, recetor hormonal positivo/HER2 negativo, HER2 positivo (HER2+) e triplo negativo (TN), que influenciam a resposta às terapêuticas e os *outcomes* clínicos.

As estratégias terapêuticas disponíveis para o tratamento da neoplasia da mama podem ser sistêmicas, sendo estas, quimioterapia, hormonoterapia e terapêuticas dirigidas; e locais, como a cirurgia e radioterapia; ou associação de ambas.

Avanços no tratamento do carcinoma da mama, com o recente desenvolvimento de conjugados anticorpo-fármaco, como trastuzumab deruxtecano, trastuzumab emtansina e sacituzumab govitecano, incluídos como regimes de tratamento altamente eficazes, antevê um futuro otimista no tratamento de diversos tumores sólidos.

O risco de desenvolver cancro da mama é multifatorial e pode surgir associado a causas biológicas, comportamentais, sociais e físicas. Todavia, dados indicam que mesmo controlando todos os fatores de risco potencialmente modificáveis, apenas se consegue reduzir em parte o risco de desenvolver este carcinoma.

Assim, torna-se crucial o tratamento e diagnóstico precoce através do autoexame da mama, exame clínico da mama e mamografia de rastreio. Dada a sua acessibilidade e perícia técnico-científica, o farmacêutico pode integrar equipas de saúde multidisciplinares, apresentando um papel de extrema relevância na promoção da literacia em saúde, na educação da população para a conscientização dos sinais e sintomas, no rastreio precoce e na gestão da doença e da farmacoterapia.

Tendo em consideração o impacto do cancro da mama no indivíduo e as consequências associadas aos tratamentos antineoplásicos, como resistência, toxicidade e risco de recidiva, percebe-se que o rastreio precoce é a abordagem mais eficaz na redução da morbilidade e mortalidade e de gastos económicos associados. A deteção da doença em estádios iniciais permite estratégias terapêuticas menos agressivas e com maior sucesso clínico.

Por outro lado, a neoplasia da mama, que afeta um órgão rodeado de simbolismo para a mulher, apresenta impactos significativos na qualidade de vida e no bem-estar do doente oncológico e das pessoas que o rodeiam. Salienta-se, assim, a importância da implementação de estratégias de apoio psicossocial e de acesso a terapêuticas alternativas, através de grupos associativos e atividades para acolher toda a população interveniente nesta doença, de difícil aceitação.

## Referências bibliográficas

1. Faria BM, Rodrigues IM, Marquez LV, Pires US, Oliveira SV. The impact of mastectomy on body image and sexuality in women with breast cancer: a systematic review. *Psicooncologia*. 2021;18(1):1696-7240.
2. Carneiro MM. Reflections on Pink October. *Women Health*. 2021;61(10):915-6.
3. Breast cancer. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2021. [15-03-2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
4. Cancer. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2022. [15-03-2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
5. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, *et al*. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106535.
6. Fernandes I, Cortes P. Manual de Oncologia SPO - Abordagem e tratamento do cancro da mama, 1ª edição. Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO); 2020.
7. Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março, Diário da República, 2.ª série. N.º 65, 2 de abril de 2014.
8. Agostinetti E, Gligorov J, Piccart M. Systemic therapy for early-stage breast cancer: learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(12):763-74.
9. Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(5):822-44.
10. Hung M, Mustafa A. Cancer care: A handbook for pharmacists. The Netherlands: International Pharmaceutical Federation (FIP); 2022.
11. Konya J, Neal RD, Clark C, Bearman D, Campbell J. Can early cancer detection be improved in deprived areas by involving community pharmacists? *Br J Gen Pract*. 2022;72(717):153-4.
12. Utilising community pharmacists to support people with cancer. London: Royal Pharmaceutical Society; 2020.

13. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. *Farmacologia Ilustrada*, 6.<sup>a</sup> edição. Porto Alegre: Artmed; 2016.
14. *Breast*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020.
15. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022;95(1130):20211033.
16. *Cancer Today*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2020. [15-03-2023]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0).
17. *Portugal*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2020. [15-03-2023]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-factsheets.pdf>.
18. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. *JAMA*. 2019;321(3):316.
19. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, *et al*. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(6):524-541.
20. Tabár L, Dean PB, Chen TH, Yen AM, Chen SL, Fann JC, *et al*. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*. 2019;125(4):512-23.
21. Solanki M, Visscher D. Pathology of breast cancer in the last half century. *Hum Pathol*. 2020;95:137-48.
22. What Is Breast Cancer? United States: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2022. [17-03-2023]. Disponível em: [https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic\\_info/what-is-breast-cancer.htm#:~:text=Breast%20cancer%20is%20a%20disease,the%20breast%20turn%20into%20cancer.v](https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm#:~:text=Breast%20cancer%20is%20a%20disease,the%20breast%20turn%20into%20cancer.v).
23. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers* (Basel). 2022;14(10):2569.

24. Breast Cancer Treatment (PDQ®)—Patient Version. United States: National Cancer Institute (NCI). [17-03-2023]. Disponible em: <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq>.
25. Normal breast tissue. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society; 2021. [17-03-2023]. Disponible em: [https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer/\\_jcr\\_content/root/main-container/center-container/column-1/center-right-container/content-container/textimage.coreimg.82.1440.gif/1674504182903/normal-breast-tissue.gif](https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer/_jcr_content/root/main-container/center-container/column-1/center-right-container/content-container/textimage.coreimg.82.1440.gif/1674504182903/normal-breast-tissue.gif).
26. Lymph nodes in relation to the breast. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society; 2021. [17-03-2023]. Disponible em: [https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer/\\_jcr\\_content/root/main-container/center-container/column-1/center-right-container/content-container/textimage\\_copy.coreimg.82.1440.gif/1674504182926/lymph-nodes-in-relation-to-breast.gif](https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer/_jcr_content/root/main-container/center-container/column-1/center-right-container/content-container/textimage_copy.coreimg.82.1440.gif/1674504182926/lymph-nodes-in-relation-to-breast.gif).
27. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, *et al.* Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(35):3959-77.
28. Types of Breast Cancer. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society; 2021. [17-03-2023]. Disponible em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>.
29. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, *et al.* Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int.* 2022;2022:9605439.
30. Kim YJ, Lee G, Han J, Song K, Choi JS, Choi YL, *et al.* UBE2C Overexpression Aggravates Patient Outcome by Promoting Estrogen-Dependent/Independent Cell Proliferation in Early Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. *Front Oncol.* 2020;9:1574.

31. Andrahennadi S, Sami A, Manna M, Pauls M, Ahmed S. Current Landscape of Targeted Therapy in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. *Curr Oncol*. 2021;28(3):1803-22.
32. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:305-14.
33. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and Breast Cancer. *Endocr Rev*. 2020;41(2):320-44.
34. Anurag M, Zhu M, Huang C, Vasaikar S, Wang J, Hoog J, *et al*. Immune Checkpoint Profiles in Luminal B Breast Cancer (Alliance). *JNCI*. 2019;112(7):737-46.
35. Yu NY, Iftimi A, Yau C, Tobin NP, Veer L, Hoadley KA, *et al*. Assessment of long-term distant recurrence-free survival associated with tamoxifen therapy in postmenopausal patients with luminal A or luminal B breast cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1304-9.
36. Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(2):101-26.
37. Yin L, Duan J, Bian X, Yu S. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):61.
38. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, *et al*. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2017;161(2):279-87.
39. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol*. 2022;17:181-204.
40. Chippa V, Barazi H. Inflammatory Breast Cancer. *StatPearls*; 2022.
41. Hester RH, Hortobagyi GN, Lim B. Inflammatory breast cancer: early recognition and diagnosis is critical. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(4):392-6.
42. Johnson EF, Kelley BF, Gibson LE. Intravascular histiocytosis: mimicker of cellulitis, angiosarcoma, inflammatory breast cancer, and others. *Int J Dermatol*. 2022;61(3):306-9.
43. Jagsi R, Mason G, Overmoyer BA, Woodward WA, Badve S, Schneider RJ, *et al*. Inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;192(2):235-43.

44. Menta A, Fouad TM, Lucci A, Le-Petross H, Stauder MC, Woodward WA, *et al.* Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* 2018;98(4):787-800.
45. Hudson-Phillips S, Cox K, Patel P, Sarakbi WA. Paget's disease of the breast: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2023;84(1):1-8.
46. Piras A, Boldrini L, Venuti V, Sanfratello A, M. V, Gennari R, *et al.* Mammary Paget's disease and radiotherapy: a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(4):1821-7.
47. Spiker AM, Mangla A, Ramsey ML. Angiosarcoma. *StatPearls;* 2022.
48. Abdou Y, Elkhanany A, Attwood K, Ji W, Takabe K, Opyrchal M. Primary and secondary breast angiosarcoma: single center report and a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;178(3):523-33.
49. Lissidini G, Mulè A, Santoro A, Papa G, Nicosia L, Cassano E, *et al.* Malignant phyllodes tumor of the breast: a systematic review. *Pathologica.* 2022;114(2):111-20.
50. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, *et al.* Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(1):37-48.
51. Biomarker Testing for Cancer Treatment. United States: National Cancer Institute (NCI). [21-03-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/biomarker-testing-cancer-treatment>.
52. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet.* 2021;397(10286):1750-69.
53. Sahu A, Verma S, Varma M, Yadav MK. Impact of ErbB Receptors and Anticancer Drugs against Breast Cancer: A Review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2022;23(6):787-802.
54. Virassamy B, Caramia F, Savas P, Sant S, Wang J, Christo SN, *et al.* Intratumoral CD8+ T cells with a tissue-resident memory phenotype mediate local immunity and immune checkpoint responses in breast cancer. *Cancer Cell.* 2023;41(3):585-601.

55. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu I, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):173.
56. Cancro da Mama. Portugal: Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC). [22-03-2023]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama/>.
57. Gupta D, Mendelson EB, Karst I. Nipple Discharge: Current Clinical and Imaging Evaluation. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;216(2):330-9.
58. Breast Cancer Risk and Prevention. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society; 2022. [22-03-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/risk-and-prevention.html>.
59. Age and Cancer Risk. United States: Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) do National Cancer Institute (NCI); 2021.
60. Olsson HL, Olsson ML. The Menstrual Cycle and Risk of Breast Cancer: A Review. *Front Oncol.* 2020;10:21.
61. Flores VA, Pal L, Manson JE. Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocr Rev.* 2021;42(6):720-52.
62. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, *et al.* Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.
63. Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Malone KE, *et al.* Body mass index at age 18 years and recent body mass index in relation to risk of breast cancer overall and ER/PR/HER2-defined subtypes in white women and African-American women: a pooled analysis. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):5.
64. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel AV, *et al.* American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):245-71.
65. Breast Tomosynthesis. North America: Radiological Society of North America (RSNA); 2022. [24-03-2023]. Disponível em: <https://www.radiologyinfo.org/en/info/tomosynthesis>.
66. Schwarz EB, Foster DG, Grossman D. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1263-4.

67. Cancer CGoHFIB. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-68.
68. National Academies of Sciences E, and Medicine, Division HaM, Policy BoHS, Therapy CotCUoTPwCBHR. The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Review of Safety, Effectiveness, and Use. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.
69. Takada K, Kashiwagi S, Iimori N, Kouhashi R, Yabumoto A, Goto W, *et al*. Prognostic Impact of Smoking on Bevacizumab Combination Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2023;43(2):849-56.
70. Breast. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2020. [24-04-2023]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
71. Macciotta A, Catalano A, Giraud MT, Weiderpass E, Ferrari P, Freisling H, *et al*. Mediating Role of Lifestyle Behaviors in the Association between Education and Cancer: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023;32(1):132-40.
72. Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E, *et al*. Pooled Analysis of Nine Cohorts Reveals Breast Cancer Risk Factors by Tumor Molecular Subtype. *Cancer Res*. 2018;78(20):6011-21.
73. Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:18-31.
74. Albeshan SM, Hossain SZ, Mackey MG, Brennan PC. Can Breast Self-examination and Clinical Breast Examination Along With Increasing Breast Awareness Facilitate Earlier Detection of Breast Cancer in Populations With Advanced Stages at Diagnosis? *Clin Breast Cancer*. 20(3):194-200.
75. Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K. Breast Cancer Prevention: Time for Change. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(12):709-16.
76. Yamauchi H, Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):45-51.

77. Gasparri ML, Taghavi K, Fiacco E, Zuber V, Micco RD, Gazzetta G, *et al.* Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for BRCA Mutation Carriers and Hormonal Replacement Therapy: If It Should Rain, Better a Drizzle than a Storm. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):415.
78. Paraíso R, Oliveira AM, Baptista F, Figueiredo T. Do conhecimento à prevenção – Cancro da Mama. *Jornal de Investigação Médica*. 2022;3:2.
79. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(3 Pt A):408-14.
80. *Abordagem Imagiológica da Mama Feminina*. Lisboa: Direção-Geral da Saúde (DGS); 2011.
81. Miranda N, Portugal C. Relatório de Avaliação e Monitorização dos Rastreios Oncológicos Organizados de Base Populacional de Portugal. Portugal: Programa Nacional para as Doenças Oncológicas da Direção-Geral da Saúde (DGS); 2016.
82. Breast Cancer Early Detection and Diagnosis. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society; 2022. [28-03-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection.html>.
83. Bahl M, Pinnamaneni N, Mercaldo S, McCarthy AM, Lehman CD. Digital 2D versus Tomosynthesis Screening Mammography among Women Aged 65 and Older in the United States. *Radiology*. 2019;291(3):582-90.
84. Lowry KP, Coley RY, Miglioretti DL, Kerlikowske K, Henderson LM, Onega T, *et al.* Screening Performance of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography in Community Practice by Patient Age, Screening Round, and Breast Density. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2011792.
85. Conant EF, Barlow WE, Herschorn SD, Weaver DL, Beaber EF, Tosteson AN, *et al.* Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncol*. 2019;5(5):635-42.
86. Hooshmand S, Reed WM, Suleiman ME, Brennan PC. A review of screening mammography: The benefits and radiation risks put into perspective. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2022;53(1):147-58.

87. Grimm LJ, Avery CS, Hendrick E, Baker JA. Benefits and Risks of Mammography Screening in Women Ages 40 to 49 Years. *J Prim Care Community Health*. 2022;13:21501327211058322.
88. Mammography Quality Standards Act and Program. Maryland, EUA: Food and Drug Administration (FDA). [07-04-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/mammography-quality-standards-act-and-program>.
89. FDA Updates Mammography Regulations in MQSA Final Rule. *The Oncology Pharmacist (TOP)*. 2023;16:3.
90. Rella R, Belli P, Giuliani M, Bufi E, Carlino G, Rinaldi P, *et al*. Automated Breast Ultrasonography (ABUS) in the Screening and Diagnostic Setting: Indications and Practical Use. *Acad Radiol*. 2018;25(11):1457-70.
91. Bougias H, Stogiannos N. Breast MRI: Where are we currently standing? *J Med Imaging Radiat Sci*. 2022;53(2):203-11.
92. Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, Snyder BS, Gareen IF, Bergin JT, *et al*. Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening. *JAMA*. 2020;323(8):746-56.
93. Honda M, Kataoka M, Kawaguchi K, Iima M, Miyake KK, Kishimoto AO, *et al*. Subcategory classifications of Breast Imaging and Data System (BI-RADS) category 4 lesions on MRI. *Jpn J Radiol*. 2021;39(1):56-65.
94. Schantz PAM, Jahkola TA, Krogerus LA, Hukkinen KS, Kauhanen SM. Should we routinely analyze reduction mammoplasty specimens? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(2):196-202.
95. Ultrasound-Guided Breast Biopsy. Oak Brook, Illinois: Radiological Society of North America; 2021. [17-03-2023]. Disponível em: <https://www.radiologyinfo.org/en/info/breastbius>.
96. Lymphedema (PDQ®) – Health Professional Version. United States: National Cancer Institute (NCI); 2019. [12-03-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/lymphedema/lymphedema-hp-pdq>.

97. Hatazawa J. The Clinical Value of Breast Specific Gamma Imaging and Positron Imaging: An Update. *Semin Nucl Med.* 2022;52(5):619-27.
98. Perry H, Phillips J, Dialani V, Slanetz PJ, Fein-Zachary VJ, Karimova EJ, *et al.* Contrast-Enhanced Mammography: A Systematic Guide to Interpretation and Reporting. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212(1):222-31.
99. Walker JG, Licqurish S, Chiang PC, Pirotta M, Emery JD. Cancer risk assessment tools in primary care: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Fam Med.* 2015;13(5):480-9.
100. Silva CF, Abreu EM, Marques JC, Pool K. Annual Breast Cancer Screening Beginning at Age 40: Why Should Portugal Choose Wisely? *Acta Med Port.* 2021;34(11):717-20.
101. Cancer Staging. United States: National Cancer Institute (NCI); 2022. [10-04-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>.
102. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur J Breast Health.* 2021;17(3):234-8.
103. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, *et al.* Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(6):691-722.
104. Tsang JY, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):27-35.
105. Piñeros M, Parkin DM, Ward K, Chokunonga E, Ervik M, Farrugia H, *et al.* Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):103-11.
106. Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(3):228-31.
107. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
108. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2019;19(1):230.

109. Breast Cancer Grade. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society; 2021. [27-03-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html>.
110. Treating Breast Cancer. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society; 2019. [16-04-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment.html>.
111. Schettini F, Venturini S, Giuliano M, Lambertini M, Pinato DJ, Onesti CE, *et al*. Multiple Bayesian network meta-analyses to establish therapeutic algorithms for metastatic triple negative breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2022;111:102468.
112. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, *et al*. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2019;37(5):423-38.
113. Lüftner D. New treatment options for hormone receptor positive breast cancer in 2023. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2023;35(1):62-6.
114. Nicolò E, Tarantino P, Curigliano C. Biology and Treatment of HER2-Low Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023;37(1):117-32.
115. Grinda T, Rassy E, Pistilli B. Antibody-Drug Conjugate Revolution in Breast Cancer: The Road Ahead. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(5):442-65.
116. Nader-Marta G, Martins-Branco D, Azambuja E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100343.
117. Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4774.
118. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1115.
119. Corti C, Bielo LB, Schianca AC, Salimbeni BT, Criscitiello C, Curigliano G. Future potential targets of antibody-drug conjugates in breast cancer. *Breast*. 2023;69:312-22.

120. Arx C, Placido P, Caltavituero A, Rienzo RD, Buonaiuto R, Laurentiis MD, *et al.* The evolving therapeutic landscape of trastuzumab-drug conjugates: Future perspectives beyond HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2023;113:102500.
121. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast* 2022;62(Suppl1):S12-S6.
122. Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(3):607-17.
123. Jacob SL, Huppert LA, Rugo HS. Role of Immunotherapy in Breast Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(4):167-79.
124. Emens LA, Loi S. Immunotherapy Approaches for Breast Cancer Patients in 2023. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2023;13(4):a041332.
125. Geurts V, Kok M. Immunotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer: Current Paradigm and Future Approaches. *Curr Treat Options Oncol.* 2023;24(6):628-43.
126. Khadela A, Chavda VP, Soni S, Megha K, Pandya AJ, Vora L. Anti-Androgenic Therapies Targeting the Luminal Androgen Receptor of a Typical Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;15(1):233.
127. Khosravi-Shahi P, Cabezón-Gutiérrez L, Salcedo MIA. State of art of advanced triple negative breast cancer. *Breast J* 2019;25(5):967-70.
128. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, *et al.* Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.
129. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, *et al.* Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44-59.
130. Caparica R, Lambertini M, Azambuja E. How I treat metastatic triple-negative breast cancer. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 2):e000504.
131. Bergin ART, Loi S. Triple-negative breast cancer: recent treatment advances. *F1000Res.* 2019;8:F1000.

132. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im S, Yusof MM, Gallardo C, *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(3):217-26.
133. Wu Y, Xue J, Li J. Chemical degrader enhances the treatment of androgen receptor-positive triple-negative breast cancer. *Arch Biochem Biophys.* 2022;721:109194.
134. Leone A, Fragomeni SM, Scardina L, Ionta L, Mulè A, Magno S, *et al.* Androgen receptor expression and outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(4):1910-5.
135. Yuan Y, Lee JS, Yost SE, Frankel PH, Ruel C, Egelston CA, *et al.* A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab and Enobosarm in Patients with Androgen Receptor-Positive Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist.* 2021;26(2):99-e217.
136. Resumo das Características do Medicamento Tamoxan<sup>®</sup> / Tamoxifeno, 40 mg, comprimidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2022.
137. Tamoxifen. DrugBank Online. [20-04-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00675/image.svg>.
138. Goldstein SR. Selective estrogen receptor modulators and bone health. *Climateric.* 2022;25(1):56-9.
139. Pinkerton JV, Conner EA. Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators. *Climateric.* 2019;22(2):140-7.
140. Chan CW, Law BM, So WK, Chow KM, Waye MM. Pharmacogenomics of breast cancer: highlighting CYP2D6 and tamoxifen. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(6):1395-404.
141. Mishra A, Srivastava A, Pateriya A, Tomar MS, Mishra AK, Shrivastava A. Metabolic reprogramming confers tamoxifen resistance in breast cancer. *Chem Biol Interact.* 2021;347:109602.
142. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther.* 2018;186:1-24.

143. Resumo das Características do Medicamento Ambiful<sup>®</sup> / Fulvestrant, 250 mg/5 ml, solução injetável em seringa pré-cheia. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
144. Fulvestrant. DrugBank Online. [20-04-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00947/image.svg>.
145. Bidard F, Hardy-Bessard A, Dalenc F, Bachelot T, Pierga J, Rouge TM, *et al.* Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1367-77.
146. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S, Masuda N, *et al.* Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-36.
147. Resumo das Características do Medicamento Femara<sup>®</sup> / Letrozol, 2,5 mg, comprimido revestido por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
148. Letrozol. DrugBank Online. [21-04-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB01006/image.svg>.
149. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Steger GG, Greil-Ressler S, Balic M, *et al.* Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(5):395-405.
150. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruíz-Borrego M, *et al.* Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1791-9.
151. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y, Sonke GS, Hart L, *et al.* Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-50.
152. Resumo das Características do Medicamento Bicalutamida Accord<sup>®</sup> / Bicalutamida, 50 mg, comprimido revestido por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.

153. Brumec M, Sobočan M, Takač I, Arko D. Clinical Implications of Androgen-Positive Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1642.
154. Kong Y, Qu F, Yuan X, Yan X, Yu W. Effect of Bicalutamide on the proliferation and invasion of human triple negative breast cancer MDA-MB-231 cells. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(17):e19822.
155. Bicalutamide. DrugBank Online. [27-04-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB01128/image.svg>.
156. Resumo das Características do Medicamento Paclitaxel Accord® / Paclitaxel, 6 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2020.
157. Samaan TMA, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules*. 2019;9(12):789.
158. Dan VM, Raveendran RS, Baby S. Resistance to Intervention: Paclitaxel in Breast Cancer. *Mini Rev Med Chem*. 2021;21(10):1237-68.
159. Paclitaxel. DrugBank Online. [27-04-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB01229/image.svg>.
160. Resumo das Características do Medicamento Abraxane® / Paclitaxel, 5 mg/ml, pó para suspensão para perfusão. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2013.
161. Wang L, Li S, Zhu D, Qin Y, Wang X, Hong Z, *et al*. Effectiveness and safety of nab-paclitaxel and platinum as first-line chemotherapy for ovarian cancer: a retrospective study. *J Gynecol Oncol*. 2023;34(4):e44.
162. Luca RD, Profita G, Cicero G. Nab-paclitaxel in pretreated metastatic breast cancer: evaluation of activity, safety, and quality of life. *Onco Targets Ther*. 2019;12:1621-7.
163. Spada A, Emami J, Tuszynski JA, Lavasanifar A. The Uniqueness of Albumin as a Carrier in Nanodrug Delivery. *Mol Pharm*. 2021;18(5):1862-94.
164. Tian Z, Yao W. Albumin-Bound Paclitaxel: Worthy of Further Study in Sarcomas. *Front Oncol*. 2022;12:815900.

165. Guo X, Sun H, Dong J, Feng Y, Li H, Zhuang R, *et al.* Does nab-paclitaxel have a higher incidence of peripheral neuropathy than solvent-based paclitaxel? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;139:16-23.
166. Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B, *et al.* Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):302-8.
167. Resumo das Características do Medicamento Doxorubicina Accord® / Doxorubicina, 2 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2016.
168. Nicoletto RE, Ofner CM. Cytotoxic mechanisms of doxorubicin at clinically relevant concentrations in breast cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022;89(3):285-311.
169. Doxorubicin. DrugBank Online. [27-04-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00997/image.svg>.
170. Resumo das Características do Medicamento Endoxan® / Ciclofosfamida, 500 mg, pó para solução injetável. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2017.
171. Cyclophosphamide. DrugBank Online. [29-04-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00531/image.svg>.
172. Helsby N, Yong M, Burns K, Findlay M, Porter D. Cyclophosphamide bioactivation pharmacogenetics in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(3):533-42.
173. Resumo das Características do Medicamento Kisqali® / Ribociclib, 200 mg, comprimido revestido por película. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2017.
174. Ribociclib. DrugBank Online. [10-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB11730/image.svg>.

175. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, Laurentiis MD, Im S, *et al.* Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-72.
176. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, Laurentiis MD, Im S, *et al.* Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1015-24.
177. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs.* 2021;81(3):317-31.
178. Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borgonovo K, Parati MC, *et al.* Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):597-604.
179. Resumo das Características do Medicamento Lynparza<sup>®</sup> / Olaparib, 150 mg, comprimido revestido por película. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2019.
180. Lee A, Moon BI, Kim TH. BRCA1/ BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med.* 2020;40(2):114-21.
181. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, *et al.* Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.
182. Olaparib. DrugBank Online. [12-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB09074/image.svg>.
183. Geyer Jr CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, *et al.* Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1250-68.

184. Resumo das Características do Medicamento Herceptin® / Trastuzumab, 150 mg, pó para concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2010.
185. Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A. Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(8):815-24.
186. Trastuzumab. DrugBank Online. [14-05-2023]. Disponível em: [https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/protein\\_structures/full/DB00072.png?1435184578](https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/protein_structures/full/DB00072.png?1435184578).
187. Heo Y, Syed YY. Subcutaneous Trastuzumab: A Review in HER2-Positive Breast Cancer. *Target Oncol.* 2019;14(6):749-58.
188. Zagouri F, Zoumpourlis P, Rhun EL, Bartsch R, Zografos E, Apostolidou K, *et al.* Intrathecal administration of anti-HER2 treatment for the treatment of meningeal carcinomatosis in breast cancer: A metanalysis with meta-regression. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102046.
189. Trifanescu OG, Gales LM, Ciornei A, Mitrea D, Anghel RM. Association of intrathecal trastuzumab to standard therapy in patients with leptomeningeal metastasis in HER2 positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2022; 40(16):e13021.
190. Oberkampf F, Gutierrez M, Grati OT, Rhun ÉL, Trédan O, Turbiez I, *et al.* Phase II study of intrathecal administration of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer with leptomeningeal metastasis. *Neuro Oncol.* 2023;25(2):365-74.
191. Vargas BP, Sari MHM, Ferreira LM. Trastuzumab in Breast Cancer Treatment: The Era of Biosimilars. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022;22(14):2507-16.
192. Resumo das Características do Medicamento Perjeta® / Pertuzumab, 420 mg/14 ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2017.
193. Yamamoto Y, Iwata H, Taira N, Masuda N, Takahashi M, Yoshinami T, *et al.* Pertuzumab retreatment for HER2-positive advanced breast cancer: A randomized, open-label phase III study (PRECIOUS). *Cancer Sci.* 2022;113(9):3169-79.

194. Robert M, Frenel J, Bourbouloux E, Rigaud DB, Patsouris A, Augereau P, *et al.* Pertuzumab for the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020;20(2):85-95.
195. Pérez-García JM, Gebhart G, Borrego MR, Schmid P, Marmé F, Prat A, *et al.* Trastuzumab and pertuzumab without chemotherapy in early-stage HER2+ breast cancer: a plain language summary of the PHERGain study. *Future Oncol.* 2022;18(33):3677-88.
196. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(3):32.
197. Resumo das Características do Medicamento Phesgo<sup>®</sup> / Pertuzumab + Trastuzumab, 60 mg/ml + 60 mg/ml, solução injetável. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2020.
198. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, Azambuja E, Clark E, Ewer MS, *et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1448-57.
199. Resumo das Características do Medicamento Keytruda / Pembrolizumab, 25 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2020.
200. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, *et al.* Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):676-84.
201. Bonadio RC, Tarantino P, Testa L, Punie K, Pernas S, Barrios C, *et al.* Management of patients with early-stage triple-negative breast cancer following pembrolizumab-based neoadjuvant therapy: What are the evidences? *Cancer Treat Rev.* 2022;110:102459.
202. Relatório público de avaliação - Keytruda<sup>®</sup> / Pembrolizumab. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.
203. Huang M, Fasching PA, Haiderali A, Xue W, Yang C, Pan W, *et al.* Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Single-Agent Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the United States. *Adv Ther.* 2023;40(3):1153-70.

204. Latif F, Jabbar HBA, Malik H, Sadaf H, Sarfraz A, Sarfraz Z, *et al.* Atezolizumab and pembrolizumab in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(2):229-35.
205. Resumo das Características do Medicamento Tecentriq® / Atezolizumab, 1200 mg/20 ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2022.
206. Gianni L, Huang CS, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, *et al.* Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol.* 2022;33(5):534-43.
207. Rizzo A, Cusmai A, Acquafredda S, Giovannelli F, Rinaldi L, Misino A, *et al.* KEYNOTE-522, IMpassion031 and GeparNUEVO: changing the paradigm of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in early triple-negative breast cancer. *Future Oncol.* 2022;18(18):2301-9.
208. Kumar S, Chatterjee M, Ghosh P, Ganguly KK, Basu M, Ghosh MK. Targeting PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy: An effective strategy for treatment of triple-negative breast cancer (TNBC) patients. *Genes Dis.* 2022;10(4):1318-50.
209. Resumo das Características do Medicamento Alymsys® / Bevacizumab, 25 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2021.
210. Saji S, Taira N, Kitada M, Takano T, Takada M, Ohtake T, *et al.* Switch maintenance endocrine therapy plus bevacizumab after bevacizumab plus paclitaxel in advanced or metastatic oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (BOOSTER): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):636-49.
211. Murillo SM, Cudos AG, Rodriguez JV, Morales CC, Olivé JM, Villellas FV, *et al.* Survival analysis of bevacizumab plus taxane treatment in luminal metastatic breast cancer. *Future Sci OA.* 2021;7(3):FSO672.
212. Li Z, Guo F, Han Y, Wang J, Xu B. Efficacy and Safety of Bevacizumab in Pretreated Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Res Treat.* 2022;45(10):608-17.

213. Hu Y, Chen P, Xiang F. Efficacy Evaluation of Bevacizumab Combined with Capecitabine in the Treatment of HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Oncol.* 2023;2023:8740221.
214. Ishikura N, Sugimoto M, Yorozu K, Kurasawa M, Wakita D, Kondoh O. Effect of Bevacizumab on a Human Breast Cancer Model that Exhibited Palbociclib-resistance by RB Knockout. *Cancer Diagn Progn.* 2022;2(5):533-41.
215. Wei J, Luo Y, Fu D. Early and late outcomes of bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment in HER2-negative nonmetastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther.* 2018;11:9049-59.
216. Shepherd JH, Ballman K, Polley MC, Campbell JD, Fan C, Selitsky S, *et al.* CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1323-34.
217. Yin J, Zhu C, Wang G, Gu J. Treatment for Triple-Negative Breast Cancer: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Int J Gen Med.* 2022;15:5901-14.
218. Li Y, Yang D, Chen P, Yin X, Sun J, Li H, *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy regimens for triple-negative breast cancer: a network meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2019;11(16):6286-311.
219. Xun X, Ai J, Feng F, Hong P, Rai S, Liu R, *et al.* Adverse events of bevacizumab for triple negative breast cancer and HER-2 negative metastatic breast cancer: A meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1108772.
220. Resumo das Características do Medicamento Enhertu<sup>®</sup> / Trastuzumab deruxtecano, 100 mg, pó para concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2022.
221. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S, Tamura K, *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-21.
222. Lee J, Park YH. Trastuzumab deruxtecan for HER2+ advanced breast cancer. *Future Oncol.* 2022;18(1):7-19.

223. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning J, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553.
224. Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs*. 2020;80(5):501-8.
225. Schlam I, Tolaney SM, Tarantino P. The efficacy of trastuzumab-deruxtecan for the treatment of patients with advanced pretreated HER2-low breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2023;1-8.
226. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roeder-Schur S, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(9):1840-7.
227. Kabraji S, Ni J, Sammons S, Li T, Swearingen AED, Wang Y, *et al*. Preclinical and Clinical Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer Brain Metastases. *Clin Cancer Res*. 2023;29(1):174-82.
228. Jerusalem G, Park YH, Yamashita T, Hurvitz SA, Modi S, Andre F, *et al*. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Brain Metastases: A DESTINY-Breast01 Subgroup Analysis. *Cancer Discov*. 2022;12(12):2754-62.
229. Soffietti R, Pellerino A. Brain Metastasis from HER2-Positive Breast Cancer: An Evolving Landscape. *Clin Cancer Res*. 2023;29(1):8-10.
230. Pérez-García JM, Batista MV, Cortez P, Ruiz-Borrego M, Cejalvo JM, Haba-Rodríguez J, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neuro Oncol*. 2023;25(1):157-66.
231. André F, Park YH, Kim S, Takano T, Im S, Borges G, *et al*. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10390):1773-85.
232. Resumo das Características do Medicamento Kadcyła® / Trastuzumab emtansina, 100 mg, pó para concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2018.

233. Minckwitz G, Huang C, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, *et al.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
234. Molinelli C, Parisi F, Razeti MG, Arecco L, Cosso M, Fregatti P, *et al.* Trastuzumab emtansine (T-DM1) as adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21(3):241-50.
235. Cortés J, Kim S, Chung W, Im S, Park YH, Hegg R, *et al.* Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-54.
236. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, *et al.* Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1350-8.
237. Loibl S, Huang C, Mano MS, Mamounas EP, Geyer Jr CE, Untch M, *et al.* Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):106.
238. Levicki R, Benčić ML, Vranešić II, Bradić L, Begovac M, Jug J, *et al.* Effects of trastuzumab and trastuzumab emtansine on corrected QT interval and left ventricular ejection fraction in patients with metastatic (HER2+) breast cancer. *Egypt Heart J.* 2023;75(1):11.
239. Sella T, Zheng Y, Tayob N, Ruddy KJ, Freedman RA, Dang C, *et al.* Treatment discontinuation, patient-reported toxicities and quality-of-life by age following trastuzumab emtansine or paclitaxel/trastuzumab (ATEMPT). *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):127.
240. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W, Im S, Jacot W, Ganju V, *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10371):105-17.
241. Yang J, Han J, Zhang Y, Muhetaer M, Chen N, Yan X. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer. *Front Pharmacol.* 2022;13:924126.

242. Resumo das Características do Medicamento Trodelvy® / Sacituzumab govitecano, 200 mg, pó para concentrado para solução para perfusão. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2022.
243. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, *et al.* Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-41.
244. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, *et al.* Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):741-51.
245. Veeraballi S, Khawar Z, Aslam HM, Muzaffar M. Role of sacituzumab govitecan in solid tumors. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28(7):1617-23.
246. Liu X, Deng J, Yuan Y, Chen W, Sun W, Wang Y, *et al.* Advances in Trop2-targeted therapy: Novel agents and opportunities beyond breast cancer. *Pharmacol Ther.* 2022;239:108296.
247. Xu B, Ma F, Wang T, Wang S, Tong Z, Li W, *et al.* A Phase IIb, single arm, multicenter trial of sacituzumab govitecan in Chinese patients with metastatic triple-negative breast cancer who received at least two prior treatments. *Int J Cancer.* 2023;152(10):2134-44.
248. Sacituzumab Govitecan Approved for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. United States: National Cancer Institute (NCI); 2020. [27-05-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/fda-sacituzumab-govitecan-triple-negative-breast-cancer>.
249. Spring LM, Nakajima E, Hutchinson J, Viscosi E, Blouin G, Weekes C, *et al.* Sacituzumab Govitecan for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Overview and Management of Potential Toxicities. *Oncologist.* 2021;26(10):827-34.
250. Estudo ASCENT: Ensaio de Registo de TRODELVY® (Sacituzumab govitecano) no Cancro da Mama Triplo-negativo metastático. Lisboa, Portugal: GILEAD; 2022.
251. Sakach E, Sacks R, Kalinsky K. Trop-2 as a Therapeutic Target in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(23):5936.
252. Shastry M, Jacob S, Rugo HS, Hamilton E. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: Clinical development in metastatic breast cancer. *Breast.* 2022;66:169-77.

253. Syed YY. Sacituzumab Govitecan: First Approval. *Drugs*. 2020;80(10):1019-25.
254. Furlanetto J, Marmé F, Loibl S. Sacituzumab govitecan: past, present and future of a new antibody-drug conjugate and future horizon. *Future Oncol*. 2022;18(28):3199-215.
255. Loibl S, Loirat D, Tolaney SM, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, *et al*. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer*. 2023;178:23-33.
256. Satti SA, Sheikh MS. Sacituzumab govitecan for hormone receptor-positive and triple-negative breast cancers. *Mol Cell Pharmacol*. 2023;15(1):1-5.
257. Kopp A, Hofsess S, Cardillo TM, Govindan SV, Donnell J, Thurber GM. Antibody-Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan Drives Efficient Tissue Penetration and Rapid Intracellular Drug Release. *Mol Cancer Ther*. 2023;22(1):102-11.
258. Resumo das Características do Medicamento Cisplatina Accord® / Cisplatina, 1 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2023.
259. Zhu Y, Hu Y, Tang C, Guan X, Zhang W. Platinum-based systematic therapy in triple-negative breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022;1877(1):188678.
260. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem*. 2019;88:102925.
261. Resumo das Características do Medicamento Fluorouracilo Accord® / Fluorouracilo, 50 mg/ml, solução injetável ou para perfusão. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2022.
262. Sethy C, Kundu CN. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111285.
263. Resumo das Características do Medicamento Capecitabina Normon® / Capecitabina, 150 mg, comprimido revestido por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.

264. Li S, Meng W, Zhang J, Xie X, Hao C, Jia Y, *et al.* A randomized controlled Phase II trial of vinorelbine plus capecitabine versus docetaxel plus capecitabine in anthracycline-pretreated women with metastatic breast cancer. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(5):1069-76.
265. Resumo das Características do Medicamento Gemcit<sup>®</sup> / Gemcitabina, 38 mg/ml, pó para solução para perfusão. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2019.
266. Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, Cona MS, Maggi C, Brambilla M, *et al.* Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(2):e306-e18.
267. Resumo das Características do Medicamento Vinorelbina Navirel<sup>®</sup> / Vinorelbina, 10 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2020.
268. Dhyan P, Quispe C, Sharma E, Bahukhandi A, Sati P, Attri DC, *et al.* Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine. *Cancer Cell Int.* 2022;22(1):206.
269. Resumo das Características do Medicamento Fauldexato<sup>®</sup> / Metotrexato, 100 mg/ml, solução injetável. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
270. Yang V, Gouveia MJ, Santos J, Kokschi B, Amorim I, Gärtner F, *et al.* Breast cancer: insights in disease and influence of drug methotrexate. *RSC Med Chem.* 2020;11(6):646-64.
271. Resumo das Características do Medicamento Ledertrexato<sup>®</sup> / Metotrexato, 2,5 mg, comprimido. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2021.
272. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, *et al.* Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2022;14(9):e29518.
273. Resumo das Características do Medicamento Piqray<sup>®</sup> / Alpelisib, 200 mg, comprimido revestido por película. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2020.

274. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, *et al.* Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019.
275. Resumo das Características do Medicamento Afinitor® / Everolímus, 5 mg, comprimido. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2019.
276. Moreau-Bachelard C, Robert M, Gourmelon C, Bourbouloux E, Patsouris A, Frenel J, *et al.* Evaluating everolimus for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(10):1105-11.
277. Casadevall D, Hernández-Prat A, García-Alonso S, Arpí-Llucià O, Menéndez S, Qin M, *et al.* mTOR Inhibition and T-DM1 in HER2-Positive Breast Cancer. *Mol Cancer Res.* 2022;20(7):1108-21.
278. Resumo das Características do Medicamento Tyverb® / Lapatinib, 250 mg, comprimido revestido por película. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2019.
279. Xuhong J, Qi X, Zhang Y, Jiang J. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2019;9(10):2103-19.
280. Gradishar WJ, O'Regan R, Rimawi MF, Nordstrom JL, Rosales MK, Rugo HS. Margetuximab in HER2-positive metastatic breast cancer. *Future Oncol.* 2023;19(16):1099-112.
281. Husna SMN, Wong KK. Margetuximab and trastuzumab deruxtecan: New generation of anti-HER2 immunotherapeutic agents for breast cancer. *Mol Immunol.* 2022;152:45-54.
282. Musolino A, Gradishar WJ, Rugo HS, Nordstrom JL, Rock EP, Arnaldez F, *et al.* Role of Fcγ receptors in HER2-targeted breast cancer therapy. *J Immunother Cancer.* 2022;10(1):e003171.
283. FDA approves margetuximab for metastatic HER2-positive breast cancer. White Oak (Maryland), United States: Food and Drug Administration (FDA); 2020. [27-05-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-margetuximab-metastatic-her2-positive-breast-cancer>.

284. Rugo HS, Im S, Cardoso F, Cortes J, Curigliano G, Musolino A, *et al.* Margetuximab Versus Trastuzumab in Patients With Previously Treated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (SOPHIA): Final Overall Survival Results From a Randomized Phase 3 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):198-205.
285. Resumo das Características do Medicamento Erbitux® / Cetuximab, 5 mg/ml, solução para perfusão. Amesterdão, Holanda: European Medicines Agency (EMA); 2004.
286. Gurdal H, Tuglu MM, Bostanabad SY, Dalkiliç B. Partial agonistic effect of cetuximab on epidermal growth factor receptor and Src kinase activation in triple-negative breast cancer cell lines. *Int J Oncol.* 2019;54(4):1345-56.
287. Puspitasari D, Wanandi SI, Sadikin M. Conjugation of Cetuximab - Puromycin and Its Target-Specific Effect on Triple Negative Breast Cancer Cell Lines. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23(5):1803-12.
288. Yang Y, Liu J, Lu C, Wei J. CAR-T Cell Therapy for Breast Cancer: From Basic Research to Clinical Application. *Int J Biol Sci.* 2022;18(6):2609-26.
289. Corti C, Venetis K, Sajjadi E, Zattoni L, Curigliano G, Fusco N. CAR-T cell therapy for triple-negative breast cancer and other solid tumors: preclinical and clinical progress. *Expert Opin Investig Drugs.* 2022;31(6):593-605.
290. Xie Y, Hu Y, Zhou N, Yao C, Wu L, Liu L, *et al.* CAR T-cell therapy for triple-negative breast cancer: Where we are. *Cancer Lett.* 2020;491:121-31.
291. He S, Gao F, Ma J, Ma H, Dong G, Sheng C. Aptamer-PROTAC Conjugates (APCs) for Tumor-Specific Targeting in Breast Cancer. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2021;60(43):23299-305.
292. Zhao L, Han X, Lu J, McEachern D, Wang S. A highly potent PROTAC androgen receptor (AR) degrader ARD-61 effectively inhibits AR-positive breast cancer cell growth in vitro and tumor growth in vivo. *Neoplasia.* 2020;22(10):522-32.
293. Li G, Lin S, Yu Z, Wu X, Liu J, Tu G, *et al.* A PARP1 PROTAC as a novel strategy against PARP inhibitor resistance via promotion of ferroptosis in p53-positive breast cancer. *Biochem Pharmacol.* 2022;206:115329.
294. Zhu S, Yu K. Breast Cancer Vaccines: Disappointing or Promising? *Front Immunol.* 2022;13:828386.

295. Davodabadi F, Sarhadi M, Arabpour J, Sargazi S, Rahdar A, Díez-Pascual AM. Breast cancer vaccines: New insights into immunomodulatory and nano-therapeutic approaches. *J Control Release*. 2022;349:844-75.
296. Zhu Y, Zhu X, Tang C, Guan X, Zhang W. Progress and challenges of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1876(2):188593.
297. Huang L, Rong Y, Tang X, Yi K, Qi P, Hou J, *et al*. Engineered exosomes as an in situ DC-primed vaccine to boost antitumor immunity in breast cancer. *Mol Cancer*. 2022;21(1):45.
298. The World health report 2000: Health Systems - Improving performance. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2000.
299. Campos Fernandes A (coordenação). Saúde em Portugal: Pensar o Futuro. 1.ª Edição. Lisboa: Editora d'Ideias; 2022.
300. Serviço Nacional de Saúde: Breve Interpretação e Linhas para a sua Transformação. *Rev Port Farmacoter*. 2019;11(2-3):78-9.
301. Decreto-Lei n.º 52/2022, de 4 de agosto. *Diário da República*, 1.ª Série, N.º 150, 5-52.
302. A Indústria Farmacêutica em Números. Lisboa, Portugal: Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (Apifarma); 2020.
303. Kerr AJ, Dodwell D, McGale P, Holt F, Duane F, Mannu G, *et al*. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. *Cancer Treat Rev*. 2022;105:102375.
304. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 5.0 V, editor. Washington DC, United States: U. S. Department of health and human services; 2017.
305. Simcock R, Wright J. Beyond Performance Status. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020;32(9):553-61.
306. Hesketh PJ, Kris MG, Ethan Basch, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, *et al*. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2782-97.

307. Razvi Y, Chan S, McFarlane T, McKenzie E, Zaki P, DeAngelis C, *et al.* ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer*. 2019;27(1):87-95.
308. Pulito C, Cristaudo A, Porta CL, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, *et al.* Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):210.
309. Carvalho CG, Medeiros-Filho JB, Ferreira MC. Guide for health professionals addressing oral care for individuals in oncological treatment based on scientific evidence. *Support Care Cancer*. 2018;26(8):2651-61.
310. Ku GC, Karamchandani M, Chambergo-Michilot D, Narvaez-Rojas AR, Jonczyk M, Príncipe-Meneses FS, *et al.* Does Breast-Conserving Surgery with Radiotherapy have a Better Survival than Mastectomy? A Meta-Analysis of More than 1,500,000 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(10):6163-88.
311. Surgery for Breast Cancer. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society; 2023. [27-07-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer.html>.
312. Abdulla HA, Rajab B, Hammad M, Alrayes A. Risk Factors for Positive Margins in Breast-Conserving Surgery. *Cureus*. 2023;15(5):e38399.
313. Chappell AG, Yuksel S, Sasson DC, Wescott AB, Connor LM, Ellis MF. Post-Mastectomy Pain Syndrome: An Up-to-Date Review of Treatment Outcomes. *JPRAS Open*. 2021;30:97-109.
314. Rocco N, Montagna G, Criscitiello C, Nava MB, Privitera F, Taher W, *et al.* Nipple Sparing Mastectomy as a Risk-Reducing Procedure for BRCA-Mutated Patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(2).
315. Hanson SE, Lei X, Roubaud MS, DeSnyder SM, Caudle AS, Shaitelman SF, *et al.* Long-term Quality of Life in Patients With Breast Cancer After Breast Conservation vs Mastectomy and Reconstruction. *JAMA Surg*. 2022;157(6):e220631.
316. Al-Hilli Z, Wilkerson A. Breast Surgery: Management of Postoperative Complications Following Operations for Breast Cancer. *Surg Clin North Am*. 2021;101(5):845-63.

317. Salgarello M, Visconti G, Barone-Adesi L. Current trends in breast reconstruction. *Minerva Surg.* 2021;76(6):526-37.
318. Bonetti MA, Carbonaro R, Borelli F, Amendola F, Cottone G, Mazzocconi L, *et al.* Outcomes in Hybrid Breast Reconstruction: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(9):1232.
319. Radiation Therapy and You: Support for People with Cancer. United States: National Cancer Institute (NCI); 2021.
320. Shah C, Bauer-Nilsen K, McNulty RH, Vicini F. Novel radiation therapy approaches for breast cancer treatment. *Semin Oncol.* 2020;47(4):209-16.
321. Radiation for Breast Cancer. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society; 2021. [27-07-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html>.
322. Side effects of radiation therapy. Alexandria, Virgínia, EUA: American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2022. [27-07-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/radiation-therapy/side-effects-radiation-therapy>.
323. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, *et al.* European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):e21-e31.
324. Gupta A, Ohri N, Haffty BG. Hypofractionated radiation treatment in the management of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(8):793-803.
325. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, *et al.* Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-9.
326. Shah C, Vicini F, Shaitelman SF, Hepel J, Keisch M, Arthur D, *et al.* The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy.* 2018;17(1):154-70.
327. Otter SJ, Stewart AJ, Devlin PM. Modern Brachytherapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(6):1011-25.

328. Strnad V, Yashar C. Breast brachytherapy. *Brachytherapy*. 2021;20(5):976-83.
329. Wang Y, Song Z, Zhang S, Wang X, Li P. Risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *EUR J Surg Oncol*. 2022;48(6):1209-16.
330. Bui KT, Willson ML, Goel S, Beith J, Goodwin A. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD013538.
331. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, *et al*. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1689-701.
332. WHO international standard terminologies on traditional Chinese medicine. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2022.
333. Complementary and Alternative Medicine. United States: National Cancer Institute (NCI); 2020. [27-06-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam>.
334. Buckner CA, Lafrenie RM, Dénommée JA, J M Caswell JM, Want DA. Complementary and alternative medicine use in patients before and after a cancer diagnosis. *Curr Oncol*. 2018;25(4):e275-e81.
335. Acupuncture: What You Need To Know. United States: National Center for Complementary and Integrative Health (NCI); 2022. [24-06-2023]. Disponível em: <https://www.nccih.nih.gov/health/acupuncture-what-you-need-to-know>.
336. Zia FZ, Olaku O, Bao T, Berger A, Deng G, Fan AY, *et al*. The National Cancer Institute's Conference on Acupuncture for Symptom Management in Oncology: State of the Science, Evidence, and Research Gaps. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2017;2017(52):lgx005.
337. Bao T, Seidman AD, Piulson L, Vertosick E, Chen X, Vickers AJ, *et al*. A phase IIA trial of acupuncture to reduce chemotherapy-induced peripheral neuropathy severity during neoadjuvant or adjuvant weekly paclitaxel chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018;101:12-9.
338. Kisková T, Mungenast F, Suváková M, Jäger W, Thalhammer T. Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1673.

339. Almeida CF, Teixeira N, Correia-da-Silva G, Amaral C. Cannabinoids in Breast Cancer: Differential Susceptibility According to Subtype. *Molecules*. 2021;27(1):156.
340. Abrams DI. Cannabis, Cannabinoids and Cannabis-Based Medicines in Cancer Care. *Integr Cancer Ther*. 2022;21:15347354221081772.
341. Dobovišek L, Krstanović F, Borštnar S, Debeljak N. Cannabinoids and Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):525.
342. Fraguas-Sánchez AI, Fernández-Carballido A, Simancas-Herbada R, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. CBD loaded microparticles as a potential formulation to improve paclitaxel and doxorubicin-based chemotherapy in breast cancer. *Int J Pharm*. 2020;574:118916.
343. Counseling. Alexandria, Virgínia, EUA: American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2018. [17-06-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/finding-social-support-and-information/counseling>.
344. Park J, Rodriguez JL, O'Brien KM, Nichols HB, Hodgson ME, Weinberg CR, *et al*. Health-related quality of life outcomes among breast cancer survivors. *Cancer*. 2021;127(7):1114-25.
345. Ganz PA, Leedham B, Meyerowitz BE. Facing Forward Life After Cancer Treatment. United States: National Cancer Institute (NCI); 2018.
346. How does the Reach To Recovery® program support people facing breast cancer? Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society; 2022. [27-05-2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/support-programs-and-services/reach-to-recovery.html>.
347. Sobre nós Porto. Portugal: Associação de Apoio a Pessoas com Cancro (AAPC). [20-06-2023]. Disponível em: <http://www.aapc.pt/conteudos/sobre-nos/5>.
348. Instituição de saúde. Lisboa, Portugal: Associação Portuguesa de Apoio à Mulher com Cancro da Mama (APAMCM). [20-06-2023]. Disponível em: <https://apamcm.org/instituicao-de-saude/>.
349. Quem somos. Lisboa, Portugal: Associação para o bem-estar e qualidade de vida das mulheres com cancro da mama (Viva mulher viva). [21-06-2023]. Disponível em: <https://vivamulherviva.org/index.php/about/>.

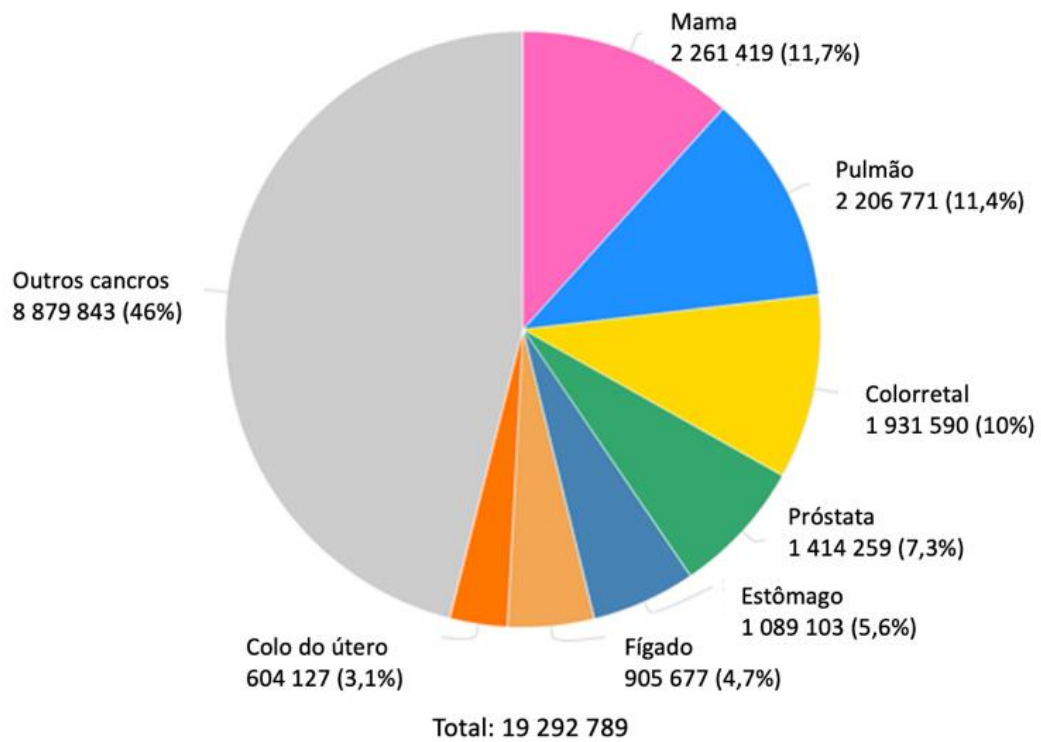
350. Segal EM, Bates J, Fleszar SL, Holle LM, Kennerly-Shah J, Rockey M, *et al.* Demonstrating the value of the oncology pharmacist within the healthcare team. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(8):1945-67.
351. Faqeer N, Mustafa N, Al-Jalil NA, Qur'an T. Impact of clinical pharmacists in an inpatient medical oncology service: A prospective study at a comprehensive cancer center in Jordan. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(4):897-901.
352. Mackler E, Segal EM, Muluneh B, Jeffers K, Carmichael J. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncolytic Therapy: Pharmacy Practice Standard. *J Oncol Pract.* 2019;15(4):e346-e55.
353. PGEU position paper on cancer: The community pharmacy contribution to Europe's Beating Cancer Plan. Bruxelas, Bélgica: Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU); 2020.
354. Cancer Screening in Five Continents (CanScreen5). Geneva, Switzerland: International Agency for Research on Cancer of World Health Organization (WHO); 2021. [27-06-2023]. Disponível em: <https://canscreen5.iarc.fr>.
355. Breast Cancer Risk Assessment Tool: Online Calculator (The Gail Model). United States: National Cancer Institute (NCI). [25-07-2023]. Disponível em: <https://bcrisktool.cancer.gov>.
356. Bergsbaken J, Roman D, Earl MA, McBride A, Olin JL, Peele A, *et al.* ASHP-HOPA guidelines on the roles and responsibilities of the pharmacy technician in ambulatory oncology pharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(17):1304-11.
357. Gouveia AP, Silva AS, Bernardo DM, Martins JM, Cunha MT, Borges SI, *et al.* Manual de Preparação de Citotóxicos. Lisboa, Portugal: Ordem dos Farmacêuticos; 2013.
358. (ISOPP) ISoOPP. ISOPP Standards for the Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28(3):S1-S126.
359. Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias e ao domicílio. Operação Luz Verde. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2020.
360. Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril de 2020, Diário da República, 2.ª Série, N.º 69, 182-(2)-182-(3).

361. Circular Normativa N.º 005/CD/550.20.001. Orientações sobre acesso de proximidade a medicamentos dispensados em regime ambulatorio de farmácia hospitalar no atual contexto de pandemia por COVID-19. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed);2020.
362. Murteira R, Romano S, Teixeira I, Bulhosa C, Sousa S, Conceição MI, *et al.* Real-World Impact of Transferring the Dispensing of Hospital-Only Medicines to Community Pharmacies During the COVID-19 Pandemic. *Value Health.* 2022;25(8):1321-7.
363. Novo prémio para a “Operação Luz Verde”. Lisboa, Portugal: Ordem dos Farmacêuticos; 2020. [27-06-2023]. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/novo-premio-para-a-operacao-luz-verde/>.



## Anexos

**Anexo I.** Número estimado de novos casos de carcinomas no mundo em 2020, em ambos os sexos e todas as idades. Adaptado de (16).



**Anexo II.** Classificação do sistema *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS).<sup>(94)</sup>

<b>Categorias</b>	<b>Resultados</b>	<b>Recomendações</b>	<b>Risco de cancro da mama (%)</b>
<b>0</b>	Exame inconclusivo	Complementar exame	Exame incompleto
<b>1</b>	Normal	Exame de rotina anual	0
<b>2</b>	Benigno		0
<b>3</b>	Provavelmente benigno	Realizar controlo precoce (semestralmente)	≤ 2
<b>4</b>	Suspeito	Realizar biópsia	3 – 94
<b>5</b>	Altamente suspeito		≥ 95
<b>6</b>	Investigado previamente e com resultado positivo para cancro da mama	Tratamento adequado	100