Sebastião Piato

Doenças na Gestação

Prática Diagnóstica e Terapêutica



Atheneu

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Doenças na Gestação

Prática Diagnóstica e Terapêutica

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS


SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
(21)9916s.ti700 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneue<l ora

Doenças na Gestação

Prática Diagnóstica e Terapêutica

Editor

Organizador – Editorial

Sebastião Piato

Irmão Remido da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
Livre-Docente de Clínica Obstétrica e de Clínica Ginecológica
pela Escola Paulista de Medicina
Professor Emérito de Obstetrícia e Ginecologia pela
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Membro Titular da Academia Brasileira de Mastologia

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2025

Editora Atheneu

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 – 13º andar
Conjuntos 133 e 134
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Capa: FK Estúdio
Produção Editorial: Arte & Ideia

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

P645d

Piato, Sebastião
Doenças na gestação : prática diagnóstica e terapêutica / Sebastião Piato. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2025.
il. ; 28 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-842-5

1. Gestação - Doenças. 2. Ginecologia. 3. Obstetrícia. I. Título.

24-94083

CDD: 618.2
CDU: 618.2

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

Piato, S
Doenças na Gestação – Prática Diagnóstica e Terapêutica

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2025.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Parte 1

DOENÇAS GINECOLÓGICAS

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

1 Câncer de Mama

Rodrigo Gonçalves
Thaís Perez Vazquez
Angela Trinconi
José Roberto Filassi

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo mais prevalente de câncer em todo o mundo, sendo particularmente comum entre as mulheres. Abordar essa patologia em pacientes grávidas apresenta um conjunto distinto de desafios, exigindo um equilíbrio delicado entre garantir o bem-estar tanto da mãe quanto do feto em desenvolvimento. Isso requer uma consideração meticulosa ao longo de todo o *continuum* de tratamento, abrangendo aspectos como diagnóstico, estadiamento, intervenção oncológica e cuidados obstétricos.

Na fase diagnóstica, é aconselhável empregar principalmente a ultrassonografia mamária e a mamografia para imagem e estadiamento. Embora métodos de imagem com radiação ionizante, como tomografia computadorizada (TC) e tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/TC), possam ser seletivamente utilizados, a decisão depende de uma avaliação cuidadosa dos benefícios para a mãe em comparação com os potenciais riscos para o feto. A ressonância magnética (RM) torna-se pertinente para estadiamento de doença distante com base em indicações clínicas.

É importante observar que o câncer de mama, diagnosticado durante a gravidez, tende a apresentar menor incidência de positividade para receptores hormonais e maior prevalência do subtipo triplo-negativo em comparação com pacientes nao grávidas da mesma idade. O princípio orientador geral da abordagem é garantir que as mulheres recebam tratamento oncológico de ponta sem demora indevida, ao mesmo tempo que se esforçam para sustentar a gravidez pelo maior tempo possível.

Uma estratégia de tratamento multidisciplinar é fundamental, com consideração específica dadas as características do paciente, as características do tumor e os fatores relacionados com a gravidez, juntamente com as preferências da paciente. Iniciar o tratamento do câncer durante a gravidez pode mitigar os riscos de parto prematuro, especialmente com a cirurgia de câncer de mama considerada viável em todos os trimestres e a quimioterapia podendo ser administrada com segurança a partir da 12ª semana de idade gestacional. No entanto, é crucial observar que a terapia endócrina e a terapia-alvo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2, do inglês *human epidermal growth factor receptor-type 2*) são contraindicadas durante toda a gravidez.

Além das considerações imediatas de tratamento, o monitoramento próximo do crescimento fetal é imperativo, preferencialmente em centros de saúde especializados. Essa abordagem abrangente garante o equilíbrio ideal entre atender às necessidades oncológicas da mãe e proteger o bem-estar do feto em desenvolvimento.

Nesse capítulo, abordaremos as complexidades do manejo do câncer de mama durante a gravidez, explorando os detalhes do diagnóstico, estadiamento e as considerações multifacetadas associadas aos cuidados oncológicos e obstétricos. A seleção cuidadosa, o sequenciamento e o *timing* de diversas modalidades de tratamento, intrinsecamente planejados em uma estratégia multidisciplinar, serão examinados minuciosamente. Além disso, discutiremos diretrizes

específicas em torno das técnicas de imagem, destacando o equilíbrio necessário ao empregar métodos de radiação ionizante. O capítulo também lançará luz sobre a evolução do panorama das características do câncer de mama durante a gravidez. Ao abordar esses aspectos, pretendemos oferecer uma compreensão abrangente das complexidades envolvidas na navegação pelo câncer de mama no contexto único da gravidez.

Epidemiologia

O câncer durante a gravidez é raro, ocorrendo aproximadamente em uma a cada mil gestações. Entre esses casos, o câncer de mama durante a gravidez (PrBc, do inglês *breast cancer during pregnancy*) é o mais comum, afetando aproximadamente uma em 3 mil a 10 mil mulheres. É importante destacar que essa incidência é esperada aumentar, alinhando-se com as tendências contemporâneas de adiar a gravidez para idades maternas mais avançadas. A prevalência do PrBC reflete a prevalência mais ampla do câncer entre as mulheres em idade reprodutiva, com 10% das pacientes com câncer de mama tendo menos de 40 anos. No grupo demográfico de adolescentes e adultos jovens (AYA, do inglês *adolescent and young adults*), definido como indivíduos entre 15 e 39 anos, o câncer de mama assume o *status* de câncer mais frequentemente diagnosticado. A taxa ajustada por idade para novos casos é de 22,9 por 100 mil mulheres AYA, acompanhada por uma taxa de mortalidade ajustada por idade de 2,2 por 100 mil mulheres AYA.

A terminologia relacionada com esse contexto historicamente foi aplicada de forma inconsistente, com os termos câncer de mama relacionado com gravidez (PrBC) e câncer de mama associado à gravidez (PaBc, do inglês *pregnancy-associated breast cancer*) sendo usados de forma intercambiável. O último, tradicionalmente, abrange tanto o câncer de mama diagnosticado durante a gravidez quanto os casos identificados dentro de 6 meses a 1 ano pós-parto. A literatura recente apoia uma distinção mais clara, instando a separação do câncer de mama diagnosticado durante a gravidez (PrBC) daquele que surge no período pós-parto (PPBC, do inglês *post-partum breast cancer*), estendendo-se até 5 a 10 anos após o nascimento.

De 0,2% a 2,6% de todos os cânceres de mama manifestam-se durante a gravidez, enquanto se estima que substanciais 35% a 55% dos casos em mulheres com menos de 45 anos ocorram dentro de 5 a 10 anos após a gravidez. Notavelmente, fatores de risco específicos exclusivos para o PrBC permanecem elusivos, pois fatores de risco genéticos e ambientais refletem em grande parte aqueles observados no câncer de mama ajustado por idade na população em geral. No entanto, um risco aumentado de PrBC é discernido em mulheres portadoras de uma mutação germinativa em BRCA1. Um estudo abrangente que utiliza um painel de genes de câncer de 94 genes em 20 mulheres com PaBC revelou que sete delas carregavam mutações patogênicas em BRCA1 ou CHEK2, destacando a importância do aconselhamento genético para mulheres diagnosticadas com PrBC em virtude de suas implicações na idade do diagnóstico e nos resultados clínicos.

Diagnóstico

Diagnóstico por imagem

Gestantes diagnosticadas com câncer de mama frequentemente apresentam sintomas comuns, como nódulos palpáveis ou secreção mamilar. No entanto, o processo diagnóstico é muitas vezes dificultado pelas mudanças fisiológicas inerentes à gravidez, incluindo ingurgitamento mamário, hipertrofia, secreção mamilar e aumento da densidade do tecido mamário. Consequentemente, essas alterações contribuem para atrasos no diagnóstico, levando à apresentação em estágios mais avançados da doença.

É imperativo destacar a importância de investigações oportunas ao se encontrarem massas suspeitas ou palpáveis que persistem por mais de duas semanas durante a gravidez.

A avaliação abrangente de uma massa palpável durante a gravidez requer abordagem sequencial envolvendo exame clínico, imagens e biópsia. Essa abordagem proativa é recomendada, apesar da natureza predominantemente benigna (80%) dessas lesões. A diligência na investigação de massas persistentes é fundamental, dada a gravidade potencial de casos de câncer de mama não diagnosticados durante a gravidez. A avaliação inicial envolve a ultrassonografia mamária, abrangendo a região axilar, como modalidade de imagem preferida. A ultrassonografia mamária fornece um diagnóstico diferencial inicial entre lesões puramente benignas, como cistos e galactoceles, e aquelas com suspeita de malignidade. A sensibilidade e especificidade desse método são de 80,1% e 88,4%, respectivamente, e o valor preditivo negativo

IMAGEM PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

é próximo de 100%. Além disso, a ultrassonografia é utilizada para orientar a biópsia de lesões suspeitas, que pode ser realizada com segurança durante a gravidez, preferencialmente sob anestesia local.

A mamografia, com realização de duas incidências (mediolateral oblíqua e craniocaudal), pode ser realizada durante a gravidez. Embora a sensibilidade da mamografia seja reduzida no ciclo gravídico-puerperal por causa do aumento da densidade mamária, a mamografia bilateral é indicada em todos os casos em que se suspeita de ou se confirmam lesões malignas, independentemente da idade gestacional.

Apesar das preocupações com a exposição fetal à radiação, a radiação gerada pela mamografia é inferior a 3 mGy, e a dose estimada para o útero e o feto é inferior a 0,03 mGy. Portanto, sua realização não é proibida durante a gravidez. Vale ressaltar que a mamografia é o melhor método para diagnosticar microcalcificações, e, quando disponível, a tomossíntese pode ser realizada com segurança.

Vale mencionar que a integração da ultrassonografia com a mamografia, incorporando incidências craniocaudal e mediolateral oblíqua de ambas as mamas, facilita a avaliação da extensão do tumor, multifocalidade ou doença bilateral. Notavelmente, essa abordagem combinada demonstra uma taxa de detecção incremental comparável à RM mamária com contraste, com 15,5% de detecção de câncer na mama ipsilateral e 3,9% na mama contralateral.

O uso de contrastes à base de iodo e gadolínio não é extensivamente estudado no ciclo de gravidez. Embora o gadolínio não tenha sido associado a efeitos teratogênicos em humanos, sua classificação como categoria C de gravidez pela Food and Drug Administration dos EUA destaca a abordagem cautelosa necessária. Portanto, exames que requerem esses meios de contraste, incluindo a RM mamária, são contraindicados durante a gravidez. A utilização da RM mamária com contraste durante a gravidez é justificada apenas quando é considerada essencial para alterar a tomada de decisões clínicas, com a compreensão de que o adiamento até após o parto não é uma opção viável. Além disso, é defendida uma abordagem criteriosa envolvendo o uso da menor dose possível de gadolínio.

Diagnóstico patológico

O teste padrão-ouro para o diagnóstico histopatológico do PrBC é uma biópsia direcionada da lesão suspeita. As características histopatológicas dos tumores de mama que ocorrem durante a gravidez não diferem dos tumores fora do ciclo gravídico e puerperal. É crucial enfatizar que o patologista deve sempre ser informado sobre as condições clínicas do paciente e quaisquer alterações nos testes de imagem, incluindo o diagnóstico de gravidez. Durante a gravidez e lactação, o tecido mamário passa por um aumento significativo em unidades lobulares, e essa alteração pode representar desafios macros e microscópicos para o patologista na determinação precisa do diagnóstico durante esse período.

Estadiamento

Não há considerações específicas para o estadiamento locorregional do PrBC; ele segue a mesma classificação do sistema de estadiamento tumor, nódulo, metástase (TNM) do American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Quanto ao estadiamento sistêmico do PrBC, ele deve ser recomendado de maneira semelhante às pacientes não grávidas, especialmente para tumores maiores que 5 cm, linfonodos axilares clinicamente positivos e casos em que haja suspeita clínica de doença a distância. No entanto, ajustes são necessários ao solicitar exames, considerando o ciclo de gravidez. É crucial evitar métodos de imagem que emitam altas doses de radiação diretamente sobre o feto, como PET/TC, TC e cintilografia óssea. Técnicas com base em radiação ionizante, como TC e PET/TC, são seletivamente empregadas durante a gravidez apenas quando o benefício potencial para a mãe supera o risco fetal. Isso é especialmente considerado quando os resultados alterarão significativamente o manejo clínico, sem possibilidade de adiamento até após o parto. Em geral, o estadiamento sistêmico para pacientes com PrBC envolve preferencialmente o uso de radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal para minimizar os riscos potenciais para o feto em desenvolvimento.

Quando disponível, a RM ponderada em difusão de corpo inteiro surge como uma opção viável para o estadiamento sistêmico do PrBC. Estudos recentes atestam sua excelente *performance* diagnóstica na detecção de metástases a distância e metástases em linfonodos em pacientes grávidas com câncer, com altas taxas de concordância entre radiologistas e acurácia que variam de 90% a 100%.

Na imagem nuclear, traçadores comumente utilizados, como 18F-fluordesoxiglicose (FDG) e tecnécio (Tc-99m), podem ser administrados com segurança a

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

pacientes grávidas. Para minimizar a dose de radiação fetal durante o exame, medidas incluem cálculos meticulosos de dose considerando as mudanças fisiológicas da gravidez, uso simultâneo de um cateter vesical para irrigação a fim de evitar acúmulo de traçador na bexiga materna e ajuste do tempo de exame. A imagem híbrida de TC deve ser abordada com cautela, pois aumenta a exposição cumulativa de radiação fetal. PET/RM é uma alternativa promissora, pois tem melhor detecção de metástases a distância em comparação com o PET/TC, e investigações preliminares em uma pequena série de pacientes grávidas com câncer produziram doses extremamente baixas de radiação fetal (3,3 mGy).

Exposição fetal à radiação

Garantir doses mínimas de radiação e evitar a exposição fetal cumulativa que exceda 100 mGy são considerações primordiais. Fatores que influenciam os riscos fetais incluem idade gestacional, dose de radiação, tempo de exposição e tipo de nuclídeo utilizado. Os potenciais efeitos adversos da radiação durante a gravidez variam desde a morte fetal nas primeiras duas semanas após a concepção até malformações nos dois primeiros meses e diminuição no QI entre o 3º e 6º mês. Efeitos determinísticos, como aborto espontâneo, restrição de crescimento, malformações congênitas, microcefalia ou desenvolvimento fetal prejudicado, podem ocorrer quando a exposição fetal ultrapassa uma dose limiar de 100 mGy a 200 mGy. Exames diagnósticos de rotina geralmente empregam doses de radiação até 100 vezes mais baixas.

Os efeitos estocásticos da radiação, representando efeitos oncogênicos ou mutagênicos aleatórios sem um limiar seguro, incluem um risco carcinogênico que parece ser maior durante o primeiro trimestre. Uma exposição fetal de 10 mGy a 20 mGy pode aumentar o risco basal de leucemia infantil em um fator de 1,5 a 2,0 com relação a uma taxa basal de aproximadamente uma em 3.000. Vale ressaltar que apenas a exposição direta dentro do campo de radiação contribui para os riscos fetais, e a exposição fetal indireta pela radiação dispersa é negligenciável.

Tratamento

O tratamento PrBC é individualizado, baseando-se não apenas em fatores como estadiamento, *status* imuno-histoquímico e tipo histológico, mas também principalmente na idade gestacional no início do tratamento e na opinião da paciente sobre a continuação da gravidez se a doença for diagnosticada em um estágio inicial.

Vários fatores de relevância significativa dentro desse perfil de paciente precisam ser considerados. Em primeiro lugar, é essencial destacar que essa população, afetada pelo câncer de mama, difere de outros grupos afetados. Elas têm mais probabilidade de portar mutações genéticas (p. ex., BRCA 1 e 2, PALB 2, CHECK 2, CDH1), já que o início da doença ocorre em mulheres jovens. Portanto, a possível presença de mutações genéticas deve ser investigada minuciosamente por meio de métodos como heredograma e testes genéticos. A presença de mutações genéticas é fundamental para a determinação da extensão da cirurgia e o acompanhamento, uma vez que portadoras de mutações em BRCA1 ou BRCA2 podem beneficiar-se de uma mastectomia bilateral e têm um risco mais alto de desenvolver câncer de ovário no futuro.

Além disso, pacientes portadoras de mutações em BRCA1 ou BRCA2 podem beneficiar-se de inibidores da enzima poli adenosina difosfato ribose polimerase (PARP), que não são indicados durante a gravidez. Em segundo lugar, essas são pacientes que tendem a receber o diagnóstico tardiamente e em estágios mais avançados da doença, exigindo uma avaliação detalhada para um estadiamento adequado da doença.

Uma grande coorte recentemente publicada, derivada de dois registros (INCIP e German Breast Group (GBG)), com 662 pacientes grávidas e 1.082 pacientes não grávidas com câncer, com até 45 anos, mostrou que as pacientes grávidas tinham mais probabilidade de ter câncer de mama em estágio II (60,1% *vs*. 56,1%, $p = 0{,}035$), tumores grau 3 (74,0% *vs*. 62,2%, $p < 0{,}001$), tumores negativos para receptores hormonais (48,4% *vs*. 34,0%, $p < 0{,}001$) ou câncer de mama triplo-negativo (TNBC, do inglês *triple-negative breast cancer*) (38,9% *vs*. 26,9%, $p < 0{,}001$) do que as pacientes sem gravidez associada. Além disso, determinar a existência ou ausência de metástases requer um diagnóstico preciso.

A presença de metástases pode exigir uma discussão mais ampla sobre todos os tratamentos disponíveis, incluindo aqueles não indicados durante a gravidez, levando a uma discussão sobre a continuação da gravidez e o risco potencial de morte em decorrência da doença. Esses pontos são particularmente cruciais para decidir o tratamento dessa população.

Individualizar o tratamento para esse grupo implica abordar aspectos específicos, incluindo não apenas os

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

mencionados anteriormente, mas também considerar os fatores psicológicos das pacientes e as contraindicações a algumas terapias. Por exemplo, terapias como imunoterapia, terapia direcionada a HER2 e terapia endócrina podem ser inadequadas em virtude de seu potencial prejuízo à relação materno-fetal, tornando a prescrição inviável. No Quadro 1.1, descrevemos os principais medicamentos utilizados para o tratamento sistêmico do câncer de mama e as diferentes indicações entre pacientes grávidas e não grávidas.

Dadas essas complexidades, é imperativo discutir o tratamento para o PrBC com uma equipe multidisciplinar. Essa equipe deve ser composta de obstetras, cirurgiões de mama, cirurgiões plásticos, oncologistas clínicos, radioterapeutas, patologistas, radiologistas e psiquiatras ou psicólogos com experiência especializada no tratamento dessas pacientes. A Figura 1.1 resume as opções de tratamento para o PrBC e seu cronograma de acordo com a idade gestacional.

AUTORAIS

Quadro 1.1 – Diferenças entre as indicações para quimioterapia no tratamento do câncer de mama em pacientes não grávidas *versus* grávidas

Tratamento sistêmico	Não grávidas	Grávidas
Antraciclinas	Epirrubicina ou doxorrubicina com ciclofosfamida (a cada 2 ou 3 semanas).	Mesmo regime de mulheres não grávidas.
Ciclofosfamida	Ciclofosfamida com epirrubicina ou doxorrubicina (a cada 2 ou 3 semanas).	Mesmo regime de mulheres não grávidas.
Taxanos	O paclitaxel semanal é o regime de taxano preferido.	Mesmo regime de mulheres não grávidas.
Carboplatina	A terapia neoadjuvante pode ser considerada para o TNBC, com ou sem uma mutação germinativa no gene BRCA.	Pode ser considerada para o TNBC, com ou sem uma mutação germinativa no gene BRCA.
Fluorouracil	Não fornece benefício adicional em mulheres não grávidas.	Não indicado durante a gravidez.
Methotrexato	Não fornece benefício adicional em mulheres não grávidas.	Não indicado durante a gravidez.
Anti-HER 2	Pertuzumabe em adição ao trastuzumabe para pacientes tratadas com esquema neoadjuvante.	Não indicado durante a gravidez.
Inibidores de PARP	Considerado para câncer de mama com mutação germinativa no gene BRCA.	Não indicado durante a gravidez..
Imunoterapia	Considerar para TNBC.	Não indicado durante a gravidez.
Regime padrão preferido	Epirrubicina ou doxorrubicina com ciclofosfamida a cada três semanas seguido por paclitaxel semanalmente.	Mesmo regime de mulheres não grávidas.
Regime dose densa	Epirrubicina ou doxorrubicina com ciclofosfamida (a cada duas semanas) seguido por paclitaxel semanalmente.	Pode ser considerado como uma opção em pacientes com câncer de mama prévio de alto risco.

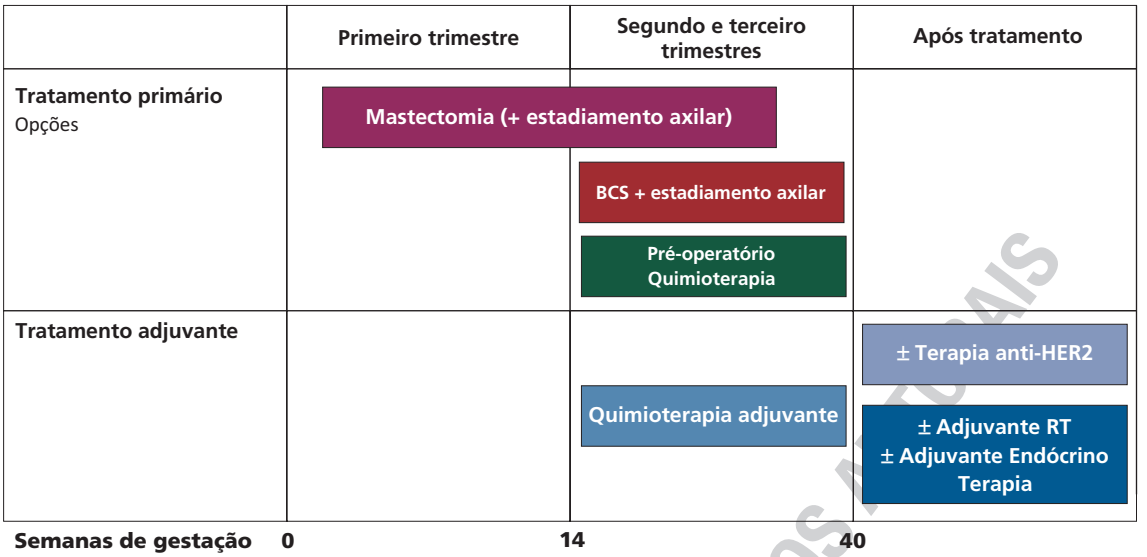

Figura 1.1

Quimioterapia (terapia sistêmica)

O tratamento quimioterápico, assim como em pacientes não grávidas, pode ser administrado antes (neoadjuvante) ou após (adjuvante) a intervenção cirúrgica em pacientes que não apresentam sinais de doença a distância. Essas indicações são derivadas de diretrizes para pacientes não grávidas, mas são ajustadas para se adequar ao tempo de gestaçao da paciente. Notavelmente, o tratamento sistêmico não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez em virtude da fase de organogênese fetal.

De acordo com dados do *National Toxicology Program Office of Health Assessment and Translation*, a exposição do feto a medicamentos quimioterápicos durante o primeiro trimestre da gravidez está associada à probabilidade de 14% de ocorrerem malformações graves. No entanto, se essa exposição ocorrer após o primeiro trimestre, esse risco cai para aproximadamente 3%, o que está de acordo com a taxa de malformações graves observada na população geral dos Estados Unidos. Além disso, a administração de tratamento sistêmico durante a gravidez não parece elevar o risco de parto prematuro, nem afeta adversamente o crescimento e desenvolvimento fetal-recém-nascido.

A escolha de usar um regime neoadjuvante ou adjuvante e a duração da terapia sistêmica a ser empregada dependerão da idade gestacional da paciente, da probabilidade estimada de recorrência da doença e da possibilidade de se reduzir esse risco com cada tratamento.

A primeira diretriz internacional para quimioterapia no PrBC foi introduzida em uma publicação de 1999 por Berry *et al*. Esse estudo realizou uma análise prospectiva de 24 pacientes com PrBC, que foram tratadas seguindo a diretriz no MD Anderson Cancer Center. O regime de tratamento consistiu em quimioterapia combinada, incluindo ciclofosfamida (500 mg/m^2 intravenosa no dia 1), doxorrubicina (50 mg/m^2 administrada por infusão intravenosa contínua por 72 horas) e duas doses em bólus de fluorouracila (500 mg/m^2 intravenosa nos dias 1 e 4). Esse tratamento foi administrado a cada 21 a 28 dias durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, até a semana 37, com o objetivo de avaliar sua eficácia para a mãe e sua segurança para o feto. Os dados apresentados no estudo demonstraram que a quimioterapia durante o segundo e terceiro trimestres é tanto viável quanto segura para a mãe, sem aumento de malformações congênitas ou déficits pós-parto imediatos.

Em 2012, Loibl *et al.* publicaram os resultados de um estudo multicêntrico. Esse estudo envolveu uma análise retrospectiva de casos diagnosticados com PrBC antes de abril de 2003, bem como uma análise prospectiva de casos diagnosticados após abril de 2003. O estudo teve como objetivo avaliar os resultados neonatais, até quatro semanas pós-parto, para pacientes com câncer de mama que receberam quimioterapia seguida de cirurgia ou cirurgia exclusiva durante a gravidez. Os resultados revelaram que os fetos expostos à quimioterapia tendiam a ter pesos ao nascimento mais baixos, independentemente de sua idade gestacional.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Esse resultado não estava relacionado com o número de ciclos de quimioterapia (p = 0,071), mas estava relacionado com a exposição a esses medicamentos *in utero* (p = 0,018). Nos casos em que as pacientes receberam quimioterapia durante a gravidez, os bebês expostos à quimioterapia *in utero* tiveram mais eventos adversos em comparação com aqueles que não foram expostos (p = 0,00045). É importante observar que, embora os resultados indiquem maior incidência de complicações em fetos expostos à quimioterapia intrauterina, essas complicações não foram consideradas clinicamente significativas. O estudo destaca a importância da prematuridade como um fator independente que contribui para resultados adversos.

Em 2015, Loibl *et al.* publicaram uma revisão abrangente sobre o tratamento do PrBC no periódico *JAMA Oncology*, fornecendo uma avaliação objetiva dos regimes de terapia sistêmica adequados. A prescrição de antraciclinas (A), ciclofosfamida (C) e taxanos (T) segue as diretrizes estabelecidas para pacientes não grávidas e é recomendada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez. O uso de regimes com fluorouracila deve ser desencorajado, pois são considerados menos eficazes do que o tratamento padrão AC-T. Além disso, a utilização de agentes de quimioterapia à base de platina pode ser considerada, especialmente para pacientes de alto risco com TNBC. Essa abordagem também é aplicável a pacientes não grávidas e visa alcançar maior taxa de resposta patológica completa.

Com relação à combinação de platina e taxanos, Zheng *et al*., em uma revisão sistemática, examinaram o uso desse regime de quimioterapia no tratamento de câncer de ovário em pacientes grávidas. Os resultados desse estudo indicam que o uso desse tratamento durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez não parece ter um impacto substancial na mortalidade fetal ou nas taxas de aborto espontâneo. Além disso, não afeta o peso ao nascer, com peso médio do recém-nascido ao nascer registrado em 2.442,1 gramas. Esses resultados apoiam a recomendação de se usar esse regime no contexto do PrBC.

Quanto à recomendação de regimes de quimioterapia que incluem metotrexato, como o metotrexato em combinação com 5-fluorouracila (CMF), isso deve ser fortemente desencorajado. Esse medicamento foi associado a aborto espontâneo e a uma síndrome teratogênica conhecida como síndrome fetal do metotrexato, caracterizada pela presença de malformações esqueléticas, gastrointestinais e do sistema nervoso central e, em casos graves, até mesmo mortalidade fetal, tornando seu uso durante a gravidez inviável.

Quanto às terapias direcionadas ao HER2, seu uso é estritamente contraindicado durante a gravidez. De acordo com a Food and Drug Administration (FDA), a exposição de fetos de macacos ao trastuzumabe em doses 2,5 a 20 vezes superiores às concentrações terapêuticas foi associada a desenvolvimento renal retardado, oligoidrâmnio, anidrâmnio e, em casos graves, mortalidade fetal durante a gravidez. A probabilidade aumentada de oligoidrâmnio também está relacionada com a administração de trastuzumabe durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez. Esse risco elevado aumenta a possibilidade de parto prematuro, asfixia neonatal e aumento na morbidade e mortalidade neonatal. Além disso, podem surgir problemas respiratórios neonatais em decorrência de desequilíbrios no líquido amniótico, já que o desenvolvimento dos pulmões fetais é diretamente influenciado pelo volume de líquido amniótico gerado pelos rins fetais.

Em um relato de caso publicado em 2018, uma paciente de 22 anos, inicialmente diagnosticada com carcinoma ductal invasivo da mama, testou negativo para receptores de estrogênio e progesterona e positivo para HER2 no exame imuno-histoquímico. No momento do diagnóstico, ela tinha lesões metastáticas, tornando-a elegível para um regime de quimioterapia direcionada envolvendo trastuzumabe e pertuzumabe. Após completar seis ciclos de terapia, ela apresentou uma resposta clínica notável. No entanto, durante o período de acompanhamento, enquanto recebia apenas esses anticorpos monoclonais, ela engravidou, e sua gravidez avançou até a 20ª semana. Uma ultrassonografia fetal nesse ponto revelou oligoidrâmnio e agenesia renal do lado direito. Em virtude de complicações fetais, a gravidez foi interrompida na 27ª semana. Notavelmente, a autópsia fetal não revelou nenhuma patologia do sistema urinário. Acredita-se que essas alterações fetais resultaram da exposição ao trastuzumabe e pertuzumabe durante o período intrauterino.

Em 2021, uma revisão sistemática composta por 28 artigos (envolvendo 30 pacientes e 32 fetos) revelou que em mais da metade dos casos o trastuzumabe foi administrado em um contexto metastático, com oligoidrâmnio ou anidrâmnio sendo o evento adverso mais frequentemente observado, ocorrendo em 58,1% dos casos. Curiosamente, 41,7% dos fetos expostos ao trastuzumabe durante o segundo e/ou terceiro trimestre nasceram completamente saudáveis, em comparação com 75,0% dos fetos expostos exclusivamente durante o primeiro trimestre.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Em resumo, a conclusão do estudo sugere que o tratamento com trastuzumabe deve ser adiado até depois do parto, sendo recomendado o monitoramento próximo da gravidez quando o uso é inevitável.

Quanto ao uso de agentes imunoterápicos (como fármacos anti-PDL1), é aconselhável abster-se de sua prescrição durante a gravidez. Em 2005, um estudo conduzido por Guleria *et al.* demonstrou, usando um modelo de gravidez alogênica, que a molécula coestimuladora inibitória das células T, ligante 1 da morte programada (PDL 1, do inglês *programmed cell death ligand 1*), desempenha um papel fundamental em conferir tolerância materna à resposta imune direcionada a aloantígenos fetais herdados do pai. Os relatos atuais na literatura são limitados e dizem respeito ao tratamento de melanoma maligno, em que complicações neonatais também podem estar associadas à prematuridade. Notavelmente, uma incidência aumentada de tireoidite neonatal com relevância imunológica foi documentada. Como resultado, a utilização de agentes imunoterápicos durante a gravidez exige uma avaliação cuidadosa dos riscos potenciais *versus* benefícios.

Embora seja reconhecido que a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos mudam durante a gravidez, principalmente em decorrência de alterações significativas no metabolismo hepático e renal, volume sanguíneo e capacidade de distribuir e liberar metabólitos ativos nos tecidos, o uso de terapia sistêmica é comumente aconselhado e considerado seguro para pacientes nessa categoria. É importante observar que as doses padrão de quimioterapia devem espelhar aquelas usadas durante o PrBC, com ajustes de dose baseados apenas no peso real da paciente, não em seu peso ajustado. No Quadro 1.2,

DIREITOS AUTORAIS

Quadro 1.2 – Medicamentos e seus efeitos adversos durante a gravidez

Medicamento	Primeiro trimestre (concepção → 14 semanas)	Segundo trimestre (14 semanas → 28 semanas)	Terceiro trimestre (28 semanas → parto)
Quimioterapia citotóxica	Risco aumentado de aborto espontâneo e malformação fetal.	Restrição de crescimento, baixo peso ao nascer, parto prematuro, mielossupressão e necessidade potencial de internação em unidade de terapia intensiva neonatal.	Restrição de crescimento, baixo peso ao nascer, trabalho de parto prematuro, mielossupressão e possibilidade de necessidade de admissão na unidade de terapia intensiva neonatal.
Metotrexato	Aborto espontâneo e síndrome teratogênica.	Risco aumentado de natimorto.	Risco aumentado de natimorto.
Anti-HER 2	O feto parece não ser afetado na análise de relatos de casos limitados.	Oligoidrâmnio/ anidrâmnio e mortalidade fetal	Oligoidrâmnio/anidrâmnio e mortalidade fetal.
Inibidores de PARP	Potencial para causar danos ao embrião-feto, mas dados insuficientes disponíveis.	Potencial para causar danos ao embrião-feto, mas dados insuficientes disponíveis.	Potencial para causar danos ao embrião-feto, mas dados insuficientes disponíveis.
Imunoterapia	Risco elevado de aborto espontâneo.	Risco aumentado de natimorto, parto prematuro e mortalidade fetal.	Aumento do risco de mortalidade fetal e aumento da incidência de tireoidite neonatal com relevância imunológica.
Terapia endócrina	Malformações faciais, genitália ambígua e aumento potencial do risco de aborto espontâneo.	Dados limitados disponíveis.	Dados limitados disponíveis.

resumimos os eventos adversos relacionados com gravidez dos principais regimes de tratamento.

Com relação à duração do tratamento sistêmico e ao momento da administração, a quimioterapia deve ser concluída entre a 35ª e a 37ª semana de gestação, com estrita observância ao limite de intervalo de três semanas entre o nascimento do feto e a conclusão da terapia sistêmica. Esse período é ideal para permitir a adequada recuperação da medula óssea e minimizar a toxicidade tanto para a mãe quanto para o feto.

Gerenciamento de sintomas

Durante a gravidez, especialmente em pacientes submetidas à quimioterapia, controlar a náusea é crucial, e vários medicamentos são utilizados para esse fim. Metoclopramida é uma opção segura, não associada a um aumento na incidência de malformações fetais. O ondansetron também pode ser utilizado, pois atua como um antagonista seletivo do receptor 5-HT3 e serve como base para o controle do vômito pós-quimioterapia. O uso de inibidores de bomba de prótons não está associado a aumento no risco de aborto espontâneo, malformações congênitas ou prematuridade.

Para cada novo ciclo, corticosteroides metabolizados pela placenta, como metilprednisolona, prednisolona ou hidrocortisona, são utilizados para prevenir ou pelo menos reduzir os efeitos indesejados da quimioterapia, preferencialmente empregados por terem menor probabilidade de atravessar a barreira placentária.

Deve-se notar que a administração repetida de betametasona ou dexametasona pode causar retardo no crescimento intrauterino com possível influência de longo prazo no desenvolvimento neurológico do recém-nascido, e observa-se uma transferência quase completa para o feto.

No caso de neutropenia grave após um ciclo de quimioterapia (neutropenia febril, quimioterapia densa, poliquimioterapia ou prevenção da neutropenia no momento do parto), o uso do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF, do inglês *granulocyte colony-stimulating factor*) foi estudado durante a gravidez, e concluiu-se que a taxa de complicações neonatais é semelhante à encontrada em mulheres que não estão em tratamento quimioterápico durante a gravidez; portanto, seu uso pode ser aprovado com cautela. Essas escolhas cuidadosamente consideradas de medicamentos são essenciais para garantir o alívio dos sintomas maternos e a segurança do feto durante o período de tratamento.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da mama é considerado seguro em qualquer estágio da gravidez. Embora tenha havido uma crença de longa data de que a mastectomia era o tratamento padrão para pacientes nessa categoria, agora reconhece-se que a cirurgia conservadora é uma opção viável para pacientes grávidas, exceto durante o primeiro trimestre, se o desejo for manter a gravidez, em virtude da contraindicação da radioterapia durante a gestação por parte das diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Em 2009, Beriwal *et al.* conduziram um estudo retrospectivo, examinando a recorrência locorregional em pacientes com câncer de mama durante a gravidez submetidas à cirurgia conservadora *versus* aquelas que optaram pela mastectomia. Sua análise estatística, ajustada para o estadiamento, demonstrou que a cirurgia radical não foi superior à cirurgia conservadora em termos de sobrevida. Achados semelhantes também foram relatados pelo grupo de pesquisa do MD Anderson Cancer Center em 2002.

É importante observar que realizar cirurgia conservadora e avaliar as margens cirúrgicas durante a gravidez pode ser desafiador em virtude das diferenças anatômicas inerentes (como um aumento na rede de ductos e anastomoses vasculares) que ocorrem durante essa fase do desenvolvimento mamário.

Com relação à cirurgia axilar no tratamento de pacientes com câncer de mama durante a gravidez, é possível realizar uma biópsia do linfonodo sentinela, desde que haja uma clara indicação clínica, como no caso de pacientes não grávidas, e evitando o uso de corante azul patente para identificação (em razão do risco de anafilaxia).

A reconstrução mamária após o tratamento cirúrgico da mama é um aspecto crucial do cuidado do câncer de mama e, como em pacientes não grávidas, não é contraindicada durante a gravidez.

Em 2013, Lohsiriwat *et al.* publicaram o primeiro estudo sobre reconstrução mamária imediata em pacientes com câncer de mama durante a gravidez submetidas à cirurgia. Sua análise retrospectiva de 78 pacientes indicou que o uso de implantes expansores de tecido resultou em um tempo cirúrgico mais curto e não pareceu aumentar a morbidade ou mortalidade para a mãe e o feto. Isso destaca sua segurança como o método preferido para esse perfil de paciente.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Em 2016, um estudo retrospectivo de Caragacianu *et al.* examinou 82 pacientes com câncer de mama durante a gravidez que passaram por tratamento cirúrgico e reconstrução mamária imediata. Entre essas pacientes, 29 (35%) foram submetidas a mastectomia, e dessas, dez (34%) optaram pela reconstrução imediata com um expansor de tecido. A duração média da cirurgia foi de 198 minutos com reconstrução imediata, em comparação com 157 minutos sem reconstrução. Notavelmente, esse tempo cirúrgico prolongado não foi associado a resultados obstétricos ou fetais adversos. Portanto, o uso de um expansor de tecido para reconstrução mamária imediata em pacientes grávidas submetidas a mastectomia parece ser uma opção segura e viável para a reconstrução mamária.

Quanto ao uso de retalhos miocutâneos na reconstrução mamária imediata, é aconselhável evitar essa abordagem em decorrência da duração cirúrgica prolongada e do potencial de assimetria mamária no resultado estético final, considerando o aumento fisiológico do tamanho da mama durante a gravidez.

Como discutido, o tratamento cirúrgico de pacientes com câncer de mama durante a gravidez de fato apresenta suas considerações únicas, mas não exige uma abordagem excessivamente radical que desconsidere as preocupações estéticas para esse grupo de pacientes.

Radioterapia

A radioterapia é um método de tratamento adjuvante que utiliza emissões de partículas ionizáveis para combater células neoplásicas, visando controlar a proliferação celular e até induzir a morte celular. Sua eficácia é influenciada pela responsividade celular dos tecidos, o que significa que tecidos com maior renovação celular são mais suscetíveis às partículas ionizáveis. Com base nesses princípios, as diretrizes da NCCN desaconselham o uso de radioterapia durante a gravidez, independentemente do estágio gestacional.

No entanto, a European Society for Medical Oncology (ESMO) considera a prescrição de radioterapia para pacientes grávidas com base na idade gestacional, uma vez que o impacto da radiação no feto depende de fatores como distância e volume com relação ao alvo da radiação. Os riscos associados à exposição fetal à radiação são dependentes da dose e variam com a idade gestacional. Sabe-se que os efeitos da radiação na gravidez podem incluir morte fetal (nas duas semanas após a concepção), malformações durante os dois primeiros meses e redução no quociente de inteligência entre o terceiro e sexto meses.

No contexto do tratamento paliativo, o uso da radioterapia deve ser objeto de discussões caso a caso, idealmente envolvendo uma equipe multidisciplinar, para pesar cuidadosamente os riscos e benefícios da terapia tanto para a paciente quanto para o feto.

Terapia endócrina

Em cânceres de mama positivos para receptores hormonais, a terapia endócrina adjuvante é essencial, pois reduz significativamente o risco de recorrência a distância. Para mulheres pré-menopáusicas, o tamoxifeno é o medicamento de escolha.

No caso de pacientes com câncer de mama durante a gravidez, os estudos disponíveis estão limitados a relatos de casos, revelando potenciais efeitos adversos no feto. Em cenários experimentais, as principais alterações fetais associadas à exposição intrauterina ao tamoxifeno dizem respeito ao desenvolvimento e funcionamento do trato reprodutivo feminino.

Uma revisão sistemática realizada em 2019 por Schuurman *et al.* identificou 238 casos de uso de tamoxifeno durante a gravidez. A taxa de malformações fetais nesse grupo foi de 12,6%, em contraste com 3,9% na população não exposta ao medicamento. Embora as malformações identificadas não fossem específicas, era difícil descartar uma relação causal entre a exposição ao tamoxifeno e a ocorrência dessas alterações fetais.

Como há evidências insuficientes sobre a segurança do uso de tamoxifeno durante a gravidez, tanto a NCCN quanto a ESMO recomendam a utilização da terapia endócrina no pós-parto.

Ambiente metastático

Alguns pacientes podem receber um diagnóstico de câncer de mama com metástases a distância, ou podem ter progressão da doença sistêmica durante o tratamento. A presença de doença metastática associada à gravidez restringe significativamente a administração de terapias específicas, como inibidores de ciclina, imunoterápicos, inibidores de poli ADP-ribose polimerase (PARP) e terapia anti-HER2, em decorrência dos desconhecidos efeitos adversos no feto. Essa situação apresenta um dilema extremamente desafiador. Por um lado, o objetivo principal

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

da terapia é prolongar a vida da paciente, mantendo sua qualidade de vida o máximo possível. Por outro lado, é crucial garantir que a terapia não prejudique o feto. Dado esse cenário complexo, cada caso exige uma abordagem individualizada. Deve ser gerenciado por uma equipe multidisciplinar especializada que leve em consideração o desejo da paciente de manter a gravidez e avalie cuidadosamente as potenciais consequências tanto da implementação quanto da não implementação da terapia recomendada.

Visão obstétrica – *Obstetric view*

Cuidados pré-natais

As queixas de pacientes grávidas não diferem daquelas apresentadas por pacientes jovens. Dados os possíveis intervalos mais longos entre as consultas pré-natais ou o atraso da paciente em reconhecer os sintomas, ou mesmo a falta de ênfase por parte do médico com relação a queixas ou alterações no exame físico, que muitas vezes assemelham-se a mudanças fisiológicas que ocorrem durante a gravidez (ingurgitamento, dor, secreção mamilar), o câncer de mama durante a gravidez frequentemente apresenta-se como uma doença localmente avançada no momento do diagnóstico. Portanto, no caso de alterações suspeitas ou massas palpáveis que persistem por mais de duas semanas durante a gravidez, o obstetra deve investigá-las, embora 80% dessas lesões sejam benignas. Uma vez confirmado o diagnóstico, a paciente deve ser imediatamente encaminhada a um centro de referência, onde uma equipe multidisciplinar preparada para gerenciar o caso continuará o tratamento.

Para determinar a abordagem terapêutica mais apropriada para mulheres com câncer de mama durante a gravidez, é crucial confirmar a idade gestacional para evitar o início do tratamento durante a fase de organogênese e calcular a data provável do parto para prevenir a prematuridade e suas complicações para o recém-nascido. No entanto, é necessário cautela, pois os sistemas fetais ainda são vulneráveis a medicamentos citotóxicos. A paciente, sempre acompanhada por um parceiro ou membro da família, deve ser informada sobre os riscos maternos associados ao tratamento e os potenciais efeitos fetais, com aconselhamento preciso para decidir continuar a gravidez ou interrompê-la. A gravidez por si só não altera o prognóstico, mas o diagnóstico tardio e a incapacidade de iniciar o tratamento sim. Portanto, em casos de doença avançada e/ou um prognóstico desfavorável, deve-se discutir a possibilidade de interromper a gravidez no primeiro trimestre, considerando o impacto do tratamento na futura fertilidade.

Dado que o grupo etário afetado é jovem, aconselha-se a realização de testes genéticos. Nesse contexto, deve-se notar que o teste pré-natal não invasivo (NIPT, do inglês *non-invasive prenatal testing*) para detecção de aneuploidias por meio da análise de DNA fetal em células fetais circulantes pode surpreender a todos com o DNA materno mutado obtido de células tumorais circulantes. Portanto, sua interpretação deve ser cautelosa. Quando a decisão é continuar a gravidez, estudos indicam que crianças expostas à quimioterapia *in utero* têm desenvolvimento semelhante àquelas não expostas. Para garantir a segurança, consultas pré-natais devem ser agendadas para cada ciclo de quimioterapia, que se inicia no início do segundo trimestre, quando a quimioterapia é considerada relativamente segura.

Essas medidas garantem uma abordagem cuidadosa e bem coordenada, beneficiando tanto a mãe quanto o feto. A quimioterapia pode ser indicada durante a gravidez, exceto no primeiro trimestre, quando há um aumento no risco de malformações fetais (10% a 20%), aborto espontâneo e morte fetal. Nos segundo e terceiro trimestres, a quimioterapia aumenta a incidência de retardo no crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e natimortalidade.

Para casos de câncer de mama durante a gravidez, as mesmas diretrizes para pacientes não grávidas devem ser aplicadas. Antraciclinas, agentes alquilantes, taxanos e derivados de platina têm sido usados tanto em configurações neoadjuvantes quanto adjuvantes durante a gravidez, com ajuste de dose com base em variações no peso materno e possíveis alterações na função hepática ou renal que podem ocorrer durante a gravidez. Terapias-alvo, assim como terapias endócrinas e imunoterapias, são contraindicadas durante a gravidez. É bem estabelecido que o trastuzumabe é responsável por oligoidrâmnio ou anidrâmnio e por anormalidades no desenvolvimento renal e pulmonar fetal. A radioterapia não deve ser recomendada, pois não há dados suficientes para se estabelecer qualquer grau de segurança fetal com exposição intrauterina, mesmo com técnicas modernas.

Investigação adicional

Nos cuidados pré-natais de pacientes com câncer de mama, especialmente aquelas submetidas à quimioterapia, é crucial incluir ultrassons adicionais

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

a cada 2 a 3 semanas, além dos exames de rotina, para avaliar o crescimento fetal e o bem-estar, integrando avaliações com Doppler da artéria umbilical fetal, ecocardiografia fetal, velocidade máxima sistólica da artéria cerebral média fetal, índice de líquido amniótico e comprimento cervical, conforme aplicável. A qualquer momento, em caso de incerteza sobre a vitalidade fetal, a cardiotocografia e o perfil biofísico fetal são indicados. Os testes hematológicos e bioquímicos devem seguir a rotina de pacientes em quimioterapia, além dos necessários na prática pré-natal, sempre considerando a anemia fisiológica de hemodiluição da gravidez.

Parto

O diagnóstico de câncer de mama não afeta o modo ou o momento do parto. No entanto, para prevenir a mielossupressão induzida pela quimioterapia, o tratamento deve ser interrompido por volta da semana 34/35, e o parto pode ser induzido às 37 semanas. Após um parto vaginal, a quimioterapia pode ser retomada alguns dias depois, enquanto após uma cesariana (se não houver infecção), pode ser reiniciada após sete dias (Boere *et al.*, 2022). Essas estratégias são cuidadosamente planejadas para garantir a segurança tanto da mãe quanto do recém-nascido, otimizando o tratamento do câncer de mama durante a gravidez. O *timing* e o modo de parto seguem as diretrizes obstétricas para pacientes saudáveis, embora vários estudos mostrem taxas mais altas de cesariana (mais de 30%), o que pode estar associado à preferência da gestante e à conveniência de planejamento. Quando o parto prematuro é inevitável, a administração de corticosteroides para acelerar a maturação pulmonar fetal deve ser considerada. Embora raro (ao contrário de melanoma, leucemia e linfoma), o envolvimento placentário pelo câncer de mama pode ser avaliado por meio do exame patológico da placenta entregue. Com relação ao recém-nascido, estudos específicos mostraram que uma atenção maior deve ser dada pelos neonatologistas a possíveis anormalidades cardíacas e auditivas em virtude da exposição a antraciclinas e derivados de platina, respectivamente. Um hemograma completo com diferencial deve ser coletado para avaliar as alterações na contagem sanguínea causadas pela quimioterapia durante a gravidez.

Amamentação

Os dados sobre a segurança da amamentação durante o tratamento oncológico são limitados. Mulheres em quimioterapia são aconselhadas a evitar a amamentação em decorrência de possível presença de agentes quimioterápicos no leite materno com efeitos citotóxicos no recém-nascido. A amamentação também não é recomendada durante a radioterapia. Se o tratamento for concluído antes do parto e a quimioterapia for interrompida, a amamentação pode ser feita na mama contralateral, embora possa haver uma redução na produção de leite na mama não afetada, em virtude da atrofia lobular com fibrose do tecido mamário exposto à quimioterapia. Se a cirurgia oncológica já tiver sido realizada, e a paciente não estiver recebendo quimioterapia ou radioterapia, não há contraindicação para a amamentação na mama contralateral. O risco de mastite deve ser considerado, especialmente por causa da dificuldade de se administrar antibióticos ao tecido mamário que passou por cirurgia e radioterapia. Essas precauções são tomadas para garantir a segurança e o bem-estar do recém-nascido, minimizando a exposição potencial a substâncias prejudiciais durante o tratamento da mãe.

Cirurgia durante a gravidez

A cirurgia de mama durante a gravidez, embora não comum, é possível em qualquer estágio da gestação e pode ser uma opção quando a gravidez está em estágios iniciais, e o tumor é localmente avançado ou não responde à quimioterapia. Não há evidências de teratogenicidade ou efeitos adversos no desenvolvimento cerebral fetal após exposição a anestésicos em cirurgias não complicadas. Durante a gravidez, a equipe multidisciplinar, composta por cirurgião, anestesista e obstetra, deve priorizar a proteção fetal, ou seja, prevenir hipóxia, hipotensão, hipoglicemia, febre, dor, infecção, parto prematuro e trombose. É essencial monitorar a atividade cardíaca fetal antes e após a cirurgia, especialmente se o feto for considerado inviável. Se o feto for viável, a cardiotocografia deve ser realizada durante todo o procedimento para avaliar o bem-estar fetal e a ausência de contrações uterinas. Quanto ao uso de drogas anestésicas, o sugamadex não teve sua segurança estabelecida durante a gravidez; portanto, seu uso deve ser evitado como medida de precaução. Outros fármacos anestésicos, como desflurano, propofol, sufentanil (até 30 microgramas), morfina, lidocaína, cetamina e antieméticos perioperatórios como ondansetron, metoclopramida e granisetron, podem ser utilizados com segurança. Com relação ao bem-estar materno-fetal, a mesa cirúrgica deve ser inclinada para a esquerda, cerca de 30 graus, permitindo a descompressão

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

aortocaval, evitando assim a hipotensão materna com redução da perfusão placentária e hipóxia fetal. A tromboprofilaxia é essencial, uma vez que a condição gestacional simultânea ao câncer de mama potencializa a chance de trombose e tromboembolismo. Essas considerações médicas são cruciais para garantir tanto a segurança quanto o bem-estar da mãe e do feto durante o procedimento cirúrgico. No período pós-operatório, atenção especial deve ser dada ao controle da dor, pois a dor pode desencadear contrações uterinas. A mobilidade materna reduzida após a cirurgia também está associada a taxas aumentadas de infecções urinárias e pulmonares.

Conclusão

Em conclusão, o tratamento do PrBC exige uma abordagem altamente individualizada e multidisciplinar, considerando fatores como idade gestacional, estadiamento e preferências da paciente. Os desafios únicos apresentados por essa população de pacientes exigem uma consideração cuidadosa de mutações genéticas, metástases e contraindicações para terapias específicas. A colaboração entre obstetras, cirurgiões plásticos, mastologistas, oncologistas clínicos, radioterapeutas, patologistas, radiologistas e profissionais de saúde mental é crucial para garantir cuidados abrangentes.

A quimioterapia, pedra angular no tratamento sistêmico do câncer de mama, requer uma gestão cuidadosa durante a gravidez. Embora a exposição no primeiro trimestre apresente riscos mais elevados de malformações fetais, trimestres posteriores mostram um risco menor, com alguns regimes de quimioterapia demonstrando viabilidade e segurança. A escolha de agentes de quimioterapia, incluindo antraciclinas, taxanos e medicamentos à base de platina, deve estar alinhada com as diretrizes estabelecidas para pacientes não grávidas. No entanto, é desaconselhado o uso de regimes que contêm metotrexato e terapias anti-HER2 em decorrência de possíveis efeitos teratogênicos.

Intervenções cirúrgicas, incluindo mastectomia e cirurgia conservadora, são consideradas seguras durante a gravidez. A reconstrução mamária, especialmente com expansores de tecido, parece ser uma opção viável, enfatizando a segurança tanto para a mãe quanto para o feto. Em contraste, a radioterapia é evitada em decorrência de possível dano fetal, com considerações feitas para casos paliativos em um contexto multidisciplinar.

A terapia endócrina, principalmente o tamoxifeno, está associada a evidências limitadas em PrBC, levando a recomendações para uso apenas no pós-parto. O manejo da doença metastática na gravidez requer um equilíbrio delicado entre prolongar a vida da paciente e salvaguardar a saúde fetal, exigindo uma abordagem individualizada e multidisciplinar.

A perspectiva obstétrica destaca a importância do cuidado pré-natal vigilante, investigação adicional, controle de sintomas e estratégias de parto personalizadas para otimizar os resultados tanto para a mãe quanto para o feto. Considerações sobre amamentação, cirurgia durante a gravidez e cuidados pós-operatórios enfatizam ainda mais a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para garantir o bem-estar tanto da paciente quanto do futuro filho. No geral, o cenário complexo do PrBC demanda uma estratégia colaborativa e centrada no paciente para navegar pelas particularidades do tratamento do câncer durante a gravidez.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Bibliografia

- Alipour S. Local complications of breast surgery during pregnancy and lactation. Adv Exp Med Biol. 2020:1252:101-5.
- Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Ann Oncol. 2019;30(10):1601-12.
- Amant F, Lefrère H, Borges VF, Cardonick E, Lambertini M, Loibl S, et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. Lancet Oncol. 2021;22(6):753-4.
- Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Malignancies in Pregnancy 2 Breast cancer in pregnancy. Lancet. 2012; 379(9815):570-9.
- Amant F, Nekljudova V, Maggen C, Seither F, Neven P, Cardonick EH, et al. Outcome of breast cancer patients treated with chemotherapy during pregnancy compared with non-pregnant controls. Eur J Cancer. 2022;170:54-63.
- Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. Lancet Oncol. 2012;13(3):256-64.
- Amouzegar Hashemi F. Radiotherapy in pregnancy-associated breast cancer. Adv Exp Med Biol. 2020;1252:125-7.
- Andrikopoulou A, Apostolidou K, Chatzinikolaou S, Bletsa G, Zografos E, Dimopoulos MA, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: un update. BMC Cancer. 2021;21(1):463.
- Andrikopoulou A, Korakiti AM, Apostolidou K, Dimopoulos MA, Zagouri F. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: a case series. ESMO Open. 2021; 6(5):100262.

- Auron M, Castillo MYD, Garcia OFD. Perioperative management of pregnant women undergoing nonobstetric surgery. Cleve Clin J Med. 2021;88(1):27-34.
- American College of Radiology. ACR–SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation; 2018. Disponível na Internet: https://www.acr.org/-/media/acr/files/practice-parameters/pregnant-pts.pdf (14 out 2022).
- American College of Radiology. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media. Version 9, 2013. Disponível na Internet: http://www.acr.org/~/media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/2013_Contrast_Media.pdf.
- Azim HA, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. Expert Rev Clin Immunol. 2010;6(6):821-6.
- Beriwal S, Rungruang B, Soran A, Thull D, Kelley JL, Bhargava R, et al. Comparison of locoregional recurrence with mastectomy vs. Breast conserving surgery in pregnancy associated breast cancer (pabc). Cancers (Basel). 2009;1(1):12-20.
- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. Journal of Clinical Oncology. 1999;17(3);855-61.
- Berveiller P, Carbonne B, Mir O. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(1):82.
- Bird ST, Gelperin K, Sahin L, Bleich KB, Fazio-Eynullayeva E, Woods C, et al. First-trimester exposure to gadolinium-based contrast agents: a utilization study of 4.6 Million U.S. Pregnancies. Radiology. 2019;293(1);193-200.
- Boere I, Lok C, Poortmans P, Koppert L, Painter R, vd Heuvel-Eibrink MM, et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022;82:46-59.
- Callihan EB, Gao D, Jindal S, Lyons TR, Manthey E, Edgerton S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013; 138(2):549-59.
- Candelaria RP, Huang ML, Adrada BE, Bassett R, Hunt KK, Kuerer HM, et al. Incremental cancer detection of locoregional restaging with diagnostic mammography combined with whole-breast and regional nodal ultrasound in women with newly diagnosed breast cancer. Acad Radiol. 2017; 24(2);191-9.
- Caragacianu DL, Mayer EL, Chun YS, Caterson S, Bellon JR, Wong JS, et al. Immediate breast reconstruction following mastectomy in pregnant women with breast cancer. J Surg Oncol. 2016;114(2):140-3.
- Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. Obstet Gynecol. 2012;120(6):1267-72.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 20191;30(10):1674.
- Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. J Reprod Med. 1995;40(11):785-8.
- Copel J, El-Sayed Y, Heine RP, Wharton KR. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2016;127(2):e75-80.
- Corona-Rivera JR, Rea-Rosas A, Santana-Ramírez A, Acosta-León J, Hernández-Rocha J, Miguel-Jiménez K. Holoprosencephaly and genitourinary anomalies in fetal methotrexate syndrome. Am J Med Genet A. 2010;152(7):1741-6.
- de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. Lancet Oncol. 2018;19(3):337-46.
- Finch LE, Cardonick EH. Incidence of childhood hearing loss after in utero exposure to platinum agents. Prenat Diagn. 2021;41(11):1467-74.
- Folsom S, Woodruff T. Good news on the active management of pregnant cancer patients. F1000Res. 2020;9:F1000 Faculty Rev-487.
- Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2009;104(6):1541-5.
- Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, Habicht A, Azuma M, Yagita H, et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. J Exp Med. 2005;202(2):231-7.
- Han SN, Amant F, Cardonick EH, Loibl S, Peccatori FA, Gheysens O, et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. Breast Cancer Res Treat. 2018;168(2):551-7.
- Han SN, Amant F, Michielsen K, De Keyzer F, Fieuws S, Van Calsteren K, et al. Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study. Eur Radiol. 2018;28(5):1862-74.
- Hansen WF, Peacock AE, Yankowitz J. Safe prescribing practices in pregnancy and lactation. J Midwifery Womens Health. 2002;47(6):409-21.
- Johannsson O, Loman N, Borg Å, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. Lancet. 1998;352(9137):1359-60.
- Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. Surgery. 2002;131(1):108-10.
- Liberale V, Tripodi E, Ottino L, Biglia N. Surgery on breast cancer in pregnancy. Transl Cancer Res. 2019;8(Suppl 5): S493-502.
- Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer diagnosis during pregnancy. Womens Health (Lond). 2009; 5(3):243-9.
- Litton JK. UpToDate. 2023 [cited 2023 Nov 15]. Gestational breast cancer: Epidemiology and diagnosis. Disponível na Internet: https://www.uptodate.com/contents/gestational-breast-cancer-epidemiology-and-diagnosis?search=breast%20cancer%20and%20pregnancy&sectionRank=1&usage_type=default&anchor=H16&source=machineLearning&selectedTitle=3~150&display_rank=3#H16.
- Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, Azim HA, Sarno MA, Galimberti V, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. Breast. 2013; 22(5):657-60.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

- Loibl S, Azim HA, Bachelot T, Berveiller P, Bosch A, Cardonick E, et al. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). Ann Oncol. 2023;34(10):849-66.
- Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. Lancet Oncol. 2012;13(9):887-96.
- Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. JAMA Oncol. 2015;1(8):1145-53.
- Maggen C, Van Gerwen M, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, Amant F. Management of cancer during pregnancy and current evidence of obstetric, neonatal and pediatric outcome: a review article. Int J Gynecol Cancer. 201918:ijgc-2018-000061.
- Mazzola R, Corradini S, Eidemüeller M, Figlia V, Fiorentino A, Giaj-Levra N, et al. Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;136:13-19.
- Nakagawa K, Aoki Y, Kusama T, Ban N, Nakagawa S, Sasaki Y. Radiotherapy during pregnancy: effects on fetuses and neonates. Clin Ther. 1997;19(4):770-7.
- National Toxicology Program. NTP Monograph: Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy. NTP Monogr. 2013;(2):214.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Breast Cancer version 4-2022. NCCN. 2022.
- Ngu SF, Ngan HYS. Chemotherapy in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;33:86-101.
- Otake M, Schull WJ. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation; a reassessment. Br J Radiol. 1984; 57(677):409-14.
- Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: results from TExT and Soft. J Clin Oncol. 2020;38(12):1293-303.
- Parazzini F, Franchi M, Tavani A, Negri E, Peccatori FA. Frequency of Pregnancy Related Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(3):613-619.
- Peccatori FA, Codacci-Pisanelli G, Del Grande M, Scarfone G, Zugni F, Petralia G. Whole body MRI for systemic staging of breast cancer in pregnant women. Breast. 2017;35:177-81.
- Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90(7):719-27.
- Schuurman TN, Witteveen PO, van der Wall E, Passier JLM, Huitema ADR, Amant F, et al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? Breast Cancer Res Treat. 2019; 175(1):17-25.
- SEER [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 16]. Cancer stat facts: cancer among adolescents and young adults (AYAs) (Ages 15-39). Disponível na Internet: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aya.html.
- Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Zagar TM, Faso A, Muss HB, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. Oncologist. 2017;22(3):324-334.
- Sood R, Rositch AF, Shakoor D, Ambinder E, Pool KL, Pollack E, et al. Ultrasound for breast cancer detection globally: a systematic review and meta-analysis. J Glob Oncol. 2019;5:1-17.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
- Tehrani OS. Systemic treatments in pregnancy-associated breast cancer. Adv Exp Med Biol. 2020;1252:115-24.
- Tesarova P, Pavlista D, Parizek A. Is it possible to personalize the diagnosis and treatment of breast cancer during pregnancy? J Pers Med. 2020;11(1):18.
- Tolcher MC, Fisher WE, Clark SL. Nonobstetric surgery during pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(2):395-403.
- van Gerwen M, Vandenbroucke T, Gorissen A sofie, van Grotel M, van den Heuvel-Eibrink M, Verwaaijen E, et al. Executive functioning in 6 year old children exposed to chemotherapy in utero. Early Hum Dev. 2020;151:105198.
- Vandecaveye V, Amant F, Lecouvet F, Van Calsteren K, Dresen RC. Imaging modalities in pregnant cancer patients. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(3):423-31.
- Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: Imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. AJR Am J Roentgenol. 2013;200(2):321-8.
- Wolters V, Heimovaara J, Maggen C, Cardonick E, Boere I, Lenaerts L, et al. Management of pregnancy in women with cancer. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(3):314-22.
- Wong YM, Koh CWY, Lew KS, Chua CGA, Nei W, Tan HQ, et al. A review on fetal dose in Radiotherapy: a historical to contemporary perspective. Phys Med. 2023;105:102513.
- Wu KJ. Multidisciplinary cooperation strengthens individualized management of breast cancer in pregnancy. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2020;58(2):95-8.
- Yamasaki K, Noda S, Muroi T, Mitoma H, Takakura S, Sakamoto S. Effects of in utero and lactational exposure to tamoxifen in SD rats. Toxicol Lett. 2005;156(2):289-96.
- Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Radiology. 2006;239(1):52-60.
- Yildirim N, Bahceci A. Use of pertuzumab and trastuzumab during pregnancy. Anticancer Drugs. 2018;29(8):810-3.
- Zanotti-Fregonara P, Ishiguro T, Yoshihara K, Ishii S, Enomoto T. 18F-FDG fetal dosimetry calculated with PET/MRI. J Nucl Med. 2022;63(10):1592-7.
- Zheng X, Zhu Y, Zhao Y, Feng S, Zheng C. Taxanes in combination with platinum derivatives for the treatment of ovarian cancer during pregnancy: a literature review. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017;55(9):753-60.
- Zografos E, Korakiti AM, Andrikopoulou A, Rellias I, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, et al. Germline mutations in a clinic-based series of pregnancy associated breast cancer patients. BMC Cancer. 2021;21(1):572.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS