



Revista da  
**ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA**

www.ramb.org.br



**Artigo de revisão**

**Câncer de mama na gravidez e quimioterapia:  
revisão sistemática<sup>☆</sup>**

**Denise Leite Maia Monteiro<sup>a,b,\*</sup>, Alexandre José Baptista Trajano<sup>b,c</sup>,  
Daniela Contage Siccardi Menezes<sup>c,d</sup>, Norma Luiza Machado Silveira<sup>b</sup>,  
Alessandra Caputo Magalhães<sup>d,e</sup>, Fatima Regina Dias de Miranda<sup>b,c</sup>  
e Barbara Caldas<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), Teresópolis, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCM/UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Medicina, Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>d</sup> Núcleo Perinatal, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>e</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Gama Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO**

**Histórico do artigo:**

Recebido em 13 de setembro de 2012

Aceito em 15 de outubro de 2012

**Palavras-chave:**

Câncer de mama

Gravidez

Quimioterapia

**R E S U M O**

O objetivo do estudo é estabelecer a segurança do uso da quimioterapia na gestante portadora de câncer de mama e verificar as possíveis intercorrências no feto. Para identificação de publicações foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados: MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Cochrane, Uptodate e Google acadêmico. A busca totalizou 86 artigos publicados de 2001 a 2012, que foram avaliados por dois revisores obedecendo aos critérios de exclusão e inclusão pré-estabelecidos, sendo selecionados 39 artigos para a elaboração deste estudo. Todos os quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de mama na gravidez pertencem à categoria D, consistindo no uso de 5-fluorouracil (F), doxorubicina (A) ou epirubicina (E) e ciclofosfamida (C) ou na combinação de doxorubicina e ciclofosfamida (AC), método seguro quando utilizado após o primeiro trimestre da gestação. Poucos estudos avaliaram o uso de taxanos (T) como docetaxel (D) e paclitaxel (P), não sendo demonstrado aumento da ocorrência de malformações fetais e outras complicações maternas quando utilizados no segundo e terceiro trimestres da gestação. O uso do trastuzumabe em gestantes encontra-se associado à oligodramnia e adramnia, não sendo recomendado na gravidez. Em função da quase totalidade dos estudos serem observacionais e retrospectivos, torna-se necessário a confecção de novos estudos prospectivos sobre o tema.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<sup>☆</sup> Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

\* Autor para correspondência: Núcleo Perinatal da UERJ (Universidade do Estado do Rio de Janeiro), Rua Prof. Manoel de Abreu, 500, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, 20550-170, Brasil.

Correios eletrônicos: denimonteiro2@yahoo.com.br, denimonteiro2@gmail.com (D.L.M. Monteiro).

0104-4230/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2012.10.003>

**Breast cancer during pregnancy and chemotherapy: a systematic review**

## A B S T R A C T

**Keywords:**

Breast cancer  
Pregnancy  
Chemotherapy

This study aimed to establish the safety of chemotherapy use in pregnant women with breast cancer, and to find possible effects in the fetus. A search of MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Cochrane, UpToDate, and Google Scholar databases was performed to identify publications, 86 articles published from 2001 to 2012 were retrieved and evaluated by two readers in accordance predetermined exclusion and inclusion criteria; 39 articles were selected. All the chemotherapy drugs used to treat breast cancer during pregnancy belonged to class D, and consisted of 5-fluorouracil (F), doxorubicin (A) or epirubicin (E) and cyclophosphamide (C), or the combination doxorubicin and cyclophosphamide (AC), a safe regimen when used after the first trimester of pregnancy. Few studies evaluated the use of taxanes (T), such as docetaxel (D) and paclitaxel (P), with no increase in the occurrence of fetal defects and other maternal complications when used in the second and third trimesters of pregnancy. The use of trastuzumab in pregnant women is associated with oligohydramnios and anhydramnios; thus, it is not recommended during pregnancy. As almost all studies were observational and retrospective, new prospective studies on the subject are needed.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

O câncer de mama associado à gravidez é definido como aquele diagnosticado durante a gestação, a lactação ou no primeiro ano após o parto. Trata-se de uma situação desafiadora, de manejo delicado, cuja condução frequentemente gera dificuldades e angústia para a gestante, para a sua família e para os profissionais de saúde envolvidos, em função do dilema criado entre a terapia ideal para a mãe portadora do câncer e o bem-estar do feto. O adiamento do tratamento da doença, quando se considera proteger o feto, pode comprometer a saúde materna.<sup>1-3</sup>

Sua frequência pode aumentar nos próximos anos em virtude da tendência secular de menor paridade e do adiamento do primeiro parto, ocasionados pela mudança dos hábitos de vida da mulher moderna. Pesquisas sugerem que a incidência de gravidez associada ao câncer de mama varia de 1:3000 a 1:10.000 gestações, sendo a doença, na maioria das vezes, diagnosticada em estágio avançado e com pior prognóstico do que na mulher não gestante.<sup>1,4,5</sup> Na Suécia foi observado aumento entre 1963 e 2002 de 16 para 37,4 por 100.000 nascimentos, com frequência absoluta de 1.161 casos de câncer de mama associados à gravidez.<sup>6</sup>

O objetivo do tratamento da gestante com câncer de mama é o mesmo da não grávida: o controle local da doença e a prevenção de metástases sistêmicas. No entanto, a forma de tratamento precisa ser cuidadosamente avaliada em função dos potenciais efeitos adversos para o feto.<sup>1</sup> A cirurgia parece ser razoavelmente segura, constituindo o tratamento definitivo do carcinoma de mama em gestantes, embora possa provocar aborto espontâneo e parto prematuro. Não há aumento do risco de malformações congênitas.<sup>4,5</sup>

A radioterapia deve ser protelada para o período pós-parto sempre que possível. A maioria das gestantes com câncer de mama são candidatas à quimioterapia sistêmica. Evidências recentes sugerem que vários agentes usados no tratamento do câncer de mama mostram bom perfil de segurança, particularmente quando iniciados após o primeiro trimestre

da gestação, resultando em recém-natos vivos, com baixa morbidade.<sup>2,3,5,7,8</sup>

O objetivo deste estudo é identificar na literatura científica evidências relacionadas à segurança do uso da quimioterapia na gestante portadora de câncer de mama e verificar as possíveis intercorrências na mãe e no feto.

**Métodos**

Foi realizada ampla revisão da literatura na mídia digital. As publicações no MEDLINE/PubMed foram identificadas pela seguinte estratégia de busca: ("Breast Neoplasms"[Mesh] AND "Pregnancy Complications, Neoplastic"[Mesh]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms])). Foram encontrados 76 artigos. Para a busca nas bases LILACS, SciELO e Cochrane e no Google acadêmico, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *breast neoplasms, pregnancy, chemotherapy*, câncer de mama, gravidez e quimioterapia, tendo sido encontrados mais dez artigos.

A ausência de estudos randomizados, provavelmente devido à baixa prevalência da doença na gestação, levou à inclusão de estudos descritivos, uma vez que a quase totalidade dos artigos encontrados é formada por estudos retrospectivos, relatos de caso e séries de casos. A busca totalizou 86 artigos publicados de 2001 e 2012. Os artigos foram avaliados por dois revisores obedecendo aos critérios de exclusão e inclusão preestabelecidos, resultando na seleção final de 27 artigos para a elaboração deste estudo.

Foram considerados critérios de inclusão para seleção dos artigos: 1) que as pacientes estivessem grávidas; 2) que fossem portadoras de câncer de mama; 3) que os estudos abordassem a quimioterapia para tratamento do câncer de mama durante a gestação; 4) que os artigos fossem escritos em língua inglesa, portuguesa, espanhola ou francesa; 5) que os estudos descrevessem os efeitos sistêmicos da quimioterapia na mãe e no feto. Foram excluídos os estudos publicados antes de 2001, aqueles em que não foi possível acessar os

textos completos, os que avaliaram exclusivamente pacientes no puerpério, que abordavam outros tratamentos para a gestante com câncer de mama, que avaliaram pacientes não gestantes, que estivessem em outras línguas estrangeiras ou que avaliassem fertilidade e possibilidade de gestação após tratamento quimioterápico. Foram ainda utilizadas 12 outras referências, para auxiliar na composição da introdução e da discussão dos resultados.

A seleção dos artigos utilizados para a elaboração deste estudo é detalhada na figura 1.

## Resultados

O esquema quimioterápico mais utilizado durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez consiste em 5-fluorouracil (F), doxorubicina (A) ou epirubicina (E) e ciclofosfamida (C) ou na combinação de doxorubicina e ciclofosfamida (AC). Todos são considerados categoria D na gestação.

Dos artigos que contemplavam os critérios de seleção para este estudo, 12 abordavam o uso dessas substâncias, sendo o esquema quimioterápico com maior número de estudos relacionados. A epirubicina é o análogo estrutural da doxorubicina, possuindo a vantagem de causar menor toxicidade cardíaca. O uso da quimioterapia no primeiro trimestre está associado a malformações em 10-20% dos fetos, como micrognatia, malformações de mãos e pés e ventriculomegalia.<sup>9,10</sup> No entanto, mostrou-se segura após este período (Tabela 1).

Não há dados relativos à dose ideal em esquemas contendo antraciclinas associados ou não a taxanos durante a gravidez. O uso de taxanos (T) como docetaxel (D) e paclitaxel (P) foi relatado em cinco estudos, parecendo mostrar risco limitado para a mãe e o feto, mas sua segurança é pouco documentada. A farmacocinética do paclitaxel foi estudada em um caso de prenhez gemelar, mostrando baixa exposição fetal à substância.<sup>18</sup>

Nos estudos avaliados não foram identificadas diferenças significativas em termos de resultados maternos e perinatais com estas substâncias (Tabela 2).

Nos dados publicados a respeito do uso do trastuzumabe em gestantes com câncer de mama, constam de dez relatos de caso. Destes, quatro o utilizaram em associação com outras substâncias, respectivamente: tamoxifeno, docetaxel e vinorelbine.<sup>23-26</sup> Os outros seis relatos utilizaram o trastuzumabe isoladamente. O período da gestação no qual o fármaco foi utilizado foi variado entre os estudos.

A evidência disponível nestes relatos sugere fortemente que o uso do trastuzumabe leva à redução do volume de líquido amniótico, visto que em oito dos dez estudos foi observada oligodramnia ou adramnia. Em somente um dos estudos, verificou-se normalização do volume de líquido amniótico após a suspensão da substância<sup>27</sup> e em três deles ocorreu óbito do concepto (Tabela 3).<sup>23,28,29</sup>

## Discussão

A maioria das gestantes com câncer de mama é candidata ao tratamento quimioterápico. Devido às graves consequências para a saúde materna ao se protelar o tratamento, a gravidez não deve ser considerada impedimento para a terapêutica

adequada.<sup>1-3,33</sup> De maneira geral, estas pacientes podem ser tratadas de acordo com as diretrizes estabelecidas para o tratamento de mulheres não grávidas. Entretanto, é importante ressaltar que quase todos os quimioterápicos utilizados pertencem à categoria D, ou seja, apresentam riscos potenciais ao feto em desenvolvimento, mas a necessidade de tratamento pode justificar seu uso.

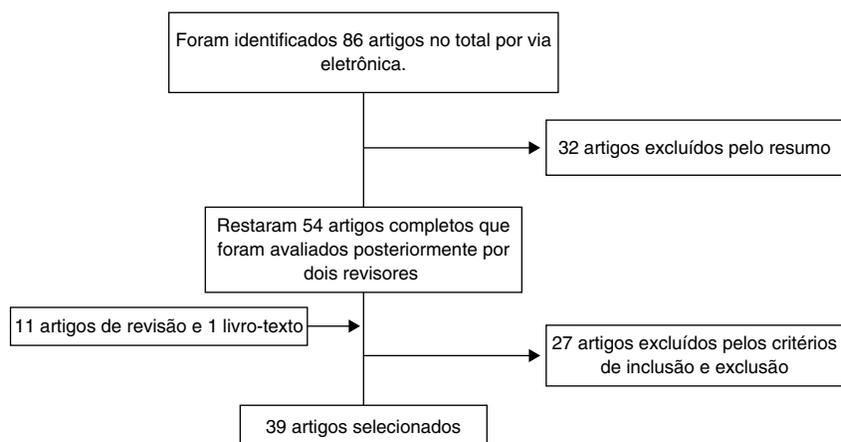
O termo de consentimento informado é fundamental na abordagem do caso. A paciente e seus familiares devem ser informados acerca das opções terapêuticas e respectivos riscos, e o tratamento deve ser decidido em conjunto. Embora a interrupção da gravidez possa ser considerada após o diagnóstico de câncer de mama, não há evidência de que seja necessária para melhorar o prognóstico materno-fetal.<sup>33</sup> Entretanto, deve-se individualizar a abordagem, principalmente em função da idade gestacional e das condições clínicas da paciente.

Os 27 estudos selecionados para a realização desta revisão são do tipo observacionais. A maior parte (25/27) é formada por relatos de caso ou séries de caso. Este tipo de estudo é particularmente utilizado em situações clínicas pouco frequentes, como o câncer de mama na gestação. Aplica-se documentando ocorrências médicas incomuns e pode representar as primeiras evidências na identificação de novas patologias ou de efeitos adversos, como os efeitos teratogênicos no feto em pacientes submetidas à quimioterapia durante a gravidez.<sup>34</sup> A baixa incidência da patologia em questão dificulta a realização de outros desenhos de estudo que gerem evidência científica de maior qualidade, como os estudos intervencionais/ensaios clínicos. Assim sendo, a análise realizada na presente revisão fica limitada à qualidade dos estudos incluídos, uma vez que há carência de outros mais robustos sobre o tema.

O regime terapêutico mais frequentemente utilizado em gestantes com câncer de mama incluiu as antraciclinas epirubicina ou doxorubicina, associadas à ciclofosfamida e 5-fluorouracil (Tabela 1). Este esquema terapêutico foi utilizado em 12 dos estudos incluídos nesta análise, totalizando a descrição de 124 casos. Destes, apenas quatro casos foram submetidos à quimioterapia no primeiro trimestre: houve um caso de abortamento<sup>3</sup> e dois casos de recém-natos malformados.<sup>9,10</sup> Há ainda relato de um caso com recém-nato normal e quimioterapia realizada nos três trimestres da gestação.<sup>16</sup> Apesar da impossibilidade de associação causal entre o tratamento quimioterápico no primeiro trimestre e as malformações encontradas, há consenso entre os autores em evitar seu uso neste período. Novos estudos são necessários para garantir a segurança no uso destas medicações durante esta fase inicial da gestação.

O estudo que incluiu o maior número de casos de gestantes portadoras de câncer de mama tratadas com esquema FAC no segundo e terceiro trimestres (57), mostrou que 40 mulheres obtiveram sobrevida livre de doença; três recidivaram, 12 faleceram do câncer de mama, uma faleceu por outra causa e uma perdeu o seguimento clínico. Todas as crianças expostas nasceram vivas sem malformações, exceto três: uma com síndrome de Down, uma com pé torto congênito e outra com refluxo ureteral bilateral.

O pequeno número da amostra prejudica a comparação com a incidência destas alterações na população em geral, impossibilitando a associação causal com o uso dos



**Figura 1 – Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção dos artigos.**

quimioterápicos. Não houve complicações neonatais significativas, segundo os autores. A complicação neonatal mais frequente foi a necessidade de suplementação de oxigênio em 10% dos neonatos, provavelmente devido à prematuridade.

Um recém-nascido evoluiu com hemorragia subaracnoide no segundo dia pós-parto vaginal.

Com relação aos efeitos adversos a longo prazo, como alterações da fertilidade, cognição e função cardíaca, os casos

**Tabela 1 – Avaliação dos efeitos maternos e fetais do uso de 5-fluorouracil (F), doxorrubicina (A) ou epirrubicina (E) e ciclofosfamida (C)**

| Estudo/Ano                            | Desenho Estudo | Amostra | Substância (n)                         | Período gestação  | Efeitos maternos       | IG ao parto | Efeitos fetais   |
|---------------------------------------|----------------|---------|--|-------------------|------------------------|-------------|--|
| Leyder et al. (2011) <sup>9</sup>     | Relato de caso | 1       | FEC<br>FMC                             | 1º trim. 2º trim. | -----                  | 19s         | Micrognatia/<br>malformações<br>de mãos e pés  |
| Logue (2009) <sup>11</sup>            | Relato de caso | 1       | FAC                                    | 3º trim.          | -----                  | 37s         | RN normal  |
| Sharma et al. (2009) <sup>12</sup>    | Relato de caso | 1       | FEC                                    | 3º trim.          | leucopenia             | 36s         | RN normal  |
| Azim et al. (2008) <sup>7</sup>       | Coorte         | 26      | E (23)<br>A(3)                         | 2º trim.          | -----                  | ±35s        | RN normais   |
| Hahn et al. (2006) <sup>5</sup>       | Coorte         | 57      | FAC                                    | 2º e 3º trim.     | -----                  | ±37s        | 97% RN normais<br>(1 S. Down, 1 pé<br>torto, 1 refluxo<br>ureteral)  |
| Skrablin et al. (2005) <sup>13</sup>  | Relato de caso | 1       | AC                                     | 2º trim.          | -----                  | 37s         | RN normal  |
| Ring et al. (2005) <sup>3</sup>       | Série de casos | 28      | A (16)<br>FMC (12)                     | 2º trim.          | 1 aborto<br>espontâneo | 37s         | RN normais   |
| Mathelin et al. (2005) <sup>14</sup>  | Relato de caso | 2       | FA                                     | 2º trim.          | -----                  | 37s         | RN normais   |
| Kerr (2005) <sup>15</sup>             | Relato de caso | 1       | AC                                     | 2º trim.          | -----                  | 31s         | RN normal  |
| Paskulin et al. (2005) <sup>10</sup>  | Relato de caso | 1       | FAC                                    | 1º trim.          | -----                  | 38s         | Ventriculomegalia,<br>palato alto,<br>microcefalia,<br>sindactilia,<br>crescimento e<br>desenvolvimento<br>deficientes |
| Andreadis et al. (2004) <sup>16</sup> | Relato de caso | 1       | FEC-1º<br>trim/associado<br>à RT/AZ/TX | 1º, 2º e 3º trim. | anemia<br>hiperêmese   | 35s         | RN normal  |
| Kuerer (2002) <sup>17</sup>           | Relato de caso | 4       | FAC                                    | 3º trim.          | -----                  | 36s         | RN normais   |

F, 5-fluorouracil; A, doxorrubicina; E, epirrubicina; C, ciclofosfamida; M, metotrexato; TX, tamoxifeno; AC, doxorrubicina + ciclofosfamida; RN, recém-nascido; RT, radioterapia (28 Gy); AZ, ácido zolendrônico; 1º trim., 1º trimestre da gestação; 2º trim., 2º trimestre da gestação; 3º trim., 3º trimestre da gestação.

**Tabela 2 – Avaliação dos efeitos maternos e fetais do uso do docetaxel e paclitaxel**

| Estudo/Ano                                  | Desenho Estudo | Amostra     | Substância     | Período Gestação | Efeitos Maternos       | IG ao parto | Efeitos Fetais   |
|---|----------------|-------------|----------------|------------------|------------------------|-------------|--|
| Nieto et al. (2006) <sup>19</sup>           | Relato de caso | 1           | FAC+ Docetaxel | 2º e 3º trim.    | -----                  | 39s         | RN normal  |
| Lycette et al. (2006) <sup>18</sup>         | Relato de caso | 1 (gemelar) | Docetaxel      | 2º e 3º trim.    | ATPP                   | 38s         | RN normal, seguimento até 16 meses   |
| Potluri et al. (2006) <sup>20</sup>         | Relato de caso | 2           | AC+ Docetaxel  | 2º e 3º trim.    | -----<br>Pré-eclâmpsia | 34s<br>35 s | Hidrocefalia revertida, 28 meses seguimento N RN normal, seguimento de 9 meses |
| Gonzalez-Angulo et al. (2004) <sup>21</sup> | Relato de caso | 1           | AC+ Docetaxel  | 2º e 3º trim     | Pré-eclâmpsia          | 37s         | RN normal, seguimento de 12 meses  |
| Gadducci et al. (2003) <sup>22</sup>        | Relato de caso | 1           | E+ paclitaxel  | 2º e 3º trim.    | -----                  | 36s         | RN normal, seguimento de 36 meses  |

RN, recém-nascido; N, normal.

analisados neste estudo não apresentaram complicações e apresentam evidências de desenvolvimento normal até o momento. O período de seguimento destas crianças variou de 2 a 157 meses. Os autores concluíram que o uso do esquema FAC durante o segundo e terceiro trimestres da gestação é seguro e bem tolerado.<sup>5</sup> Uma outra série com análise de 26 casos e seguimento de até 84 meses também não evidenciou efeitos adversos remotos.<sup>7</sup>

Ainda não há muitos relatos na literatura descrevendo o uso dos taxanos em grávidas com câncer de mama.

Trata-se de um grupo de medicamentos antineoplásicos com ação antimetabólica, que parecem melhorar o prognóstico de mulheres com câncer de mama, particularmente as que apresentam acometimento linfonodal.<sup>35</sup> Estudos com animais demonstram que estas substâncias podem levar a óbito fetal, crescimento intra-uterino restrito, além de problemas relacionados com a ossificação.<sup>20</sup> Entretanto, dos cinco relatos de caso selecionados nesta análise, nenhum demonstrou acometimento do recém-nascido com o uso da medicação no segundo e terceiro trimestres (Tabela 2). Houve apenas o

**Tabela 3 – Avaliação dos efeitos maternos e fetais do uso do trastuzumabe**

| Estudo/Ano                            | Desenho Estudo | Amostra     | Substância                 | Período Gestação   | Efeitos Maternos                                 | IG ao parto | Efeitos Fetais                                       |
|---------------------------------------|----------------|-------------|----------------------------|--------------------|--|-------------|--|
| Beale et al. (2009) <sup>23</sup>     | Relato de caso | 1 (gemelar) | Trastuzumabe+ tamoxifeno   | 1º e 2º trim.      | Oligodramnia, TPP e RPMO                         | 32s         | Lesão renal – óbito 1º gemelar aos 3 meses           |
| Azim et al. (2009) <sup>30</sup>      | Relato de caso | 1           | Trastuzumabe               | Preconc.e 1º trim. | Nenhum   | 39s         | Desenvolvimento N em 14 meses                        |
| Pant et al. (2008) <sup>31</sup>      | Relato de caso | 1           | Trastuzumabe               | 1º e 2º trim.      | Oligodramnia                                     | 32s         | Desenvolvimento N em 5 anos                          |
| Weber & Schaefer (2008) <sup>28</sup> | Relato de caso | 1           | Trastuzumabe               | 1º e 2º trim.      | Oligodramnia, DPP                                | 27s         | < perfusão renal, óbito aos 4 meses                  |
| Bader et al. (2007) <sup>24</sup>     | Relato de caso | 1           | Trastuzumabe+ paclitaxel   | 2º e 3º trim.      | Oligodramnia, redução da fç renal fetal          | 32s         | Sepse neonatal, falência renal transitória           |
| Witzel et al. (2008) <sup>29</sup>    | Relato de caso | 1           | Trastuzumabe               | 2º e 3º trim.      | Oligodramnia e sangramento vaginal               | 28s         | Falência resp., fragilidade capilar e óbito neonatal |
| Sekar et al. (2007) <sup>25</sup>     | Relato de caso | 1           | Trastuzumabe e docetaxel   | 2º trim.           | Oligodramnia revertida, CIUR                     | 36s         |  |
| Shrim et al. (2007) <sup>32</sup>     | Relato de caso | 1           | Trastuzumabe               | 1º e 2º trim.      | Falência cardíaca reversível                     | 37s         | Taquipneia transit., desenvolv. N em 2 meses         |
| Fanale et al. (2005) <sup>26</sup>    | Relato de caso | 1           | Trastuzumabe e vinorelbine | 2º e 3º trim.      | Oligodramnia                                     | 34s         | Desenvolvimento N em 6 meses                         |
| Watson et al. (2005) <sup>27</sup>    | Relato de caso | 1           | Trastuzumabe               | 1º e 2º trim.      | Oligodramnia revertida após parada da substância | 37s         | Desenvolvimento N em 6 meses                         |

N, normal.

relato de feto com hidrocefalia revertida espontaneamente após o parto. Vale ressaltar, todavia, que o uso de docetaxel por esta paciente ocorreu a partir de 26 semanas de gestação, quando já havia sido feito o diagnóstico de hidrocefalia.<sup>20</sup> Uma paciente com gestação gemelar apresentou contrações no segundo ciclo de docetaxel, tendo feito uso de nifedipina antes dos ciclos subsequentes. Evoluiu sem intercorrências, com cesariana realizada com 38 semanas.<sup>18</sup>

Revisão sistemática da literatura realizada em 2010 evidenciou favorável perfil de toxicidade dos taxanos durante o segundo e terceiro trimestres da gestação. Porém, pelo fato de a gravidez induzir alterações farmacocinéticas, foi concluído que a eficácia dos taxanos é limitada, sugerindo a necessidade de novos estudos que avaliem a farmacocinética, bem como a passagem transplacentária para confirmar o perfil de segurança em gestantes com câncer de mama.<sup>36</sup>

Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal dirigido ao receptor do fator de crescimento epidermal humano 2 (HER2). Quando este receptor é altamente expresso, ocasiona maior crescimento e proliferação celulares, indicando maior agressividade do tumor de mama. O tratamento com trastuzumabe mostrou melhores desfechos e sobrevida no tratamento de tumores de mama HER2 positivos.<sup>37</sup>

Os estudos avaliados em gestantes com câncer de mama mostraram associação com oligodramnia ou adramnia. Uma hipótese para explicar esta redução do volume de líquido é o efeito secundário do trastuzumabe no epitélio renal fetal, quando receptores de fatores de crescimento epidermal são altamente expressos e bloqueados por esta substância,<sup>30,31</sup> levando à diminuição do débito urinário fetal, fato comprovado pela visualização de bexiga fetal vazia na presença de rins ecograficamente normais. Pant et al.<sup>31</sup> sugerem que esta oligodramnia possa ser secundária à alteração na expressão dos níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que regula a produção e a reabsorção de líquido amniótico, por alterar a permeabilidade das membranas fetais.

Com relação à evolução neonatal, foram observados seis casos de admissão em unidade neonatal.<sup>23,24,28,29,32</sup> Foi descrita falência renal irreversível com óbito do primeiro gemelar,<sup>23</sup> quadro de falência respiratória e fragilidade capilar com óbito neonatal<sup>29</sup> e diminuição da perfusão renal com óbito aos quatro meses de vida.<sup>28</sup> Os demais casos foram conduzidos com sucesso, sendo o desenvolvimento posterior normal.<sup>26,27,30-32</sup> A administração de trastuzumabe está associada à cardiotoxicidade, com redução da fração de ejeção ventricular.<sup>38</sup> Na revisão foi relatado apenas um caso de falência cardíaca reversível.<sup>32</sup> No entanto, há informação sobre a avaliação cardíaca materna em apenas dois outros estudos que descrevem ecocardiogramas maternos normais.<sup>27,30</sup>

Desta forma, dados com relação ao uso do trastuzumabe na gravidez são limitados a poucos relatos de casos, o que prejudica o processo de conclusão. Em nenhum dos casos foram relatadas malformações, embora desfechos neonatais desfavoráveis tenham acontecido. Vale ressaltar a observação prevalente de oligodramnia, o que torna imperativa a monitoração criteriosa do volume de líquido amniótico, do marcador de função renal fetal, assim como do bem-estar fetal nos casos em que se opte pela utilização da substância. Da mesma forma, a condição cardíaca materna deve ser monitorada em vista do conhecimento da ação cardiotoxica do

trastuzumabe. Assim, a utilização do trastuzumabe na gravidez, especialmente por tempo prolongado, não é encorajada,<sup>38</sup> devendo-se atentar para os cuidados já citados nos casos em que os benefícios do tratamento para a mãe superem os riscos de hipoplasia pulmonar, anormalidade esqueléticas, lesão renal e morte neonatal.<sup>23,27,29,36</sup>

No planejamento terapêutico das pacientes grávidas, programa-se o parto para após duas a três semanas após o último ciclo da quimioterapia. Isto é importante para evitar a neutropenia materna e/ou fetal, diminuindo assim o risco de complicações.<sup>5</sup>

A escolha do esquema quimioterápico no tratamento de doença metastática é objeto de grande controvérsia, sendo a preferência dos especialistas o uso dos esquemas com antracíclicos. Evidências demonstram a segurança do uso da antraciclina durante o segundo e terceiro trimestres da gestação, com nível de evidência 2B (*Oxford Level of Evidence* [LOE] 2B). Em virtude da falta de evidência científica, a recomendação de rotina dos novos fármacos citotóxicos, como os taxanos durante a gravidez, não é consenso (LOE 5).<sup>8</sup> Também deve ser evitado o uso do trastuzumabe.<sup>23,25,27,29,31,36</sup>

A perspectiva de uma futura gravidez é importante para as mulheres jovens com câncer de mama. Estudos mostram que a ocorrência da gravidez em mulheres com histórico de câncer de mama, após tratamento bem-sucedido, não tem impacto significativo na sobrevida. Metanálise incluindo 1.244 mulheres que engravidaram após tratamento de câncer de mama e 18.145 controles confirma estes resultados e sugere que a gravidez após câncer de mama pode ter um efeito protetor, com redução do risco de morte de 42% (OR=0,42) em relação ao grupo que não engravidou após o tratamento do câncer.<sup>39</sup>

Por outro lado, há casos de pacientes portadoras de câncer de mama que engravidam em vigência de tratamento quimioterápico com medicações potencialmente teratogênicas. Isso demonstra a importância da contracepção para mulheres em idade reprodutiva que necessitem de quimioterapia, como uso de dispositivo intrauterino, métodos de barreira ou associação de métodos não hormonais.

### Recomendações

1. O tratamento quimioterápico para as grávidas com câncer de mama não deve ser protelado, devendo-se adotar cuidados adicionais para proteger o feto.
2. A quimioterapia pode ser administrada com segurança durante o segundo e terceiro trimestres, com risco mínimo para o feto.
3. Preferir esquemas baseados na utilização de antraciclina.
4. Evitar uso de quimioterapia três a quatro semanas antes do parto a fim de impedir a mielossupressão transitória neonatal.
5. Não é recomendável o uso de trastuzumabe durante a gravidez pelos riscos de oligodramnia, adramnia, hipoplasia pulmonar fetal, anormalidades esqueléticas, do desenvolvimento e morte fetal.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não ter conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;106:237-46.
2. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg*. 2003;138:91-8.
3. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*. 2005;23:4192-7.
4. Keinan-Boker L, Lerner-Geva L, Kaufman B, Meirow D. Pregnancy-associated breast cancer. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:722-7.
5. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107:1219-26.
6. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol*. 2009;114:568-72.
7. Azim Jr HA, Peccatori FA, Scarfone G, Acaia B, Rossi P, Cascio R, et al. Anthracyclines for gestational breast cancer: course and outcome of pregnancy. *Ann Oncol*. 2008;19:1511-2.
8. Loibl S, Ring A, von Minckwitz G. Breast cancer during pregnancy a prospective and retrospective European registry (GBG-20/BIG02-03). *Eur J Cancer Suppl*. 2008;6:68.
9. Leyder M, Laubach M, Breugelmanns M, Keymolten K, De Greve J, Foulon W. Specific congenital malformations after exposure to cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil during the first trimester of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;71:141-4.
10. Paskulin GA, Zen PRG, Pinto LLC, Rosa R, Graziadio C. Combined chemotherapy and teratogenicity. 2005. *Birth Defects Res (Part A)*. 2005;73:634-7.
11. Logue K. Pregnancy-associated breast cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2009;13:25-7.
12. Sharma JB, Pushparaj M, Kumar S, Roy KK, Raina V, Malhotra N. Successful pregnancy outcome with 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide chemotherapy, and hemostatic radiotherapy with abdominal shielding for metastatic invasive intraductal breast carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279:415-7.
13. Skrablin S, Banovic V. Adriamycin and cyclophosphamide chemotherapy in advanced breast cancer in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;133:247-53.
14. Mathelin C, Annane k, Dufour P, Liegeois P, Bergeral JP. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;123:260-2.
15. Kerr JR. Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2005;25:438-41.
16. Andreadis C, Charalampidou M, Diamantopoulos N, Chouchos N, Mouratidou D. Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95:252-5.
17. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery*. 2002;131:108-10.
18. Lycette JL, Dul CL, Munar M, Belle D, Chui SY, Koop DR, et al. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer*. 2006;7:342-4.
19. Nieto Y, Santisteban M, Aramendia JM, Fernandez-Hidalgo O, Garcia-Manero M, López G. Docetaxel administered during pregnancy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer*. 2006;6:533-4.
20. Potluri V, Lewis D, Burton GV. Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer*. 2006;7:167-70.
21. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJJ, Ross MI, Perkins GH, Gwyn K, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004;5:317-9.
22. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Nardini V, Roncella M, Conte PF, et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res*. 2003;23(6D):5225-9.
23. Beale JMA, Tuohy J, McDowell SJ. Herceptin (Trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *Am J Obst Gynecol*. 2009;201:e13-4.
24. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauf G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol*. 2007;8:79-81.
25. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;110 (2 Pt 2): 507-10.
26. Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, Adam K, Thompson RA. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer*. 2005;6:354-6.
27. Watson WJ. Herceptin (Trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol*. 2005;105:642-3.
28. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Trastuzumab exposure during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2008;25:390-1.
29. Witzel ID, Mueller V, Harps E, Jaenicke F, Wit M. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol*. 2008;19:191-2.
30. Azim HA, Peccatori FA, Liptrott SJ, Catania C, Goldhirsch A. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Clin Oncol*. 2009;6:367-70.
31. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, Farrar W, Shapiro CL. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol*. 2008;26:1567-9.
32. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D, Koren G. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy - case report and updated literature review. *Reprod Toxicol*. 2007;23:611-3.
33. Yip CH, Taib NA, Abdullah MM, Wahid I. Breast cancer in pregnancy: our experience with six patients in the university hospital, Kaula lumpur. *Med J Malay*. 2000;55:308-10.
34. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine. Descriptive Studies*, chapter 5. New York: Little Brown and Company; 1987. p. 101-31.
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2012. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379:432-44.
36. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010;21:425-33.
37. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-84.
38. Perez EA. Cardiac toxicity of ErbB2-targeted therapies: what do we know? *Clin Breast Cancer*. 2008;8 Suppl 3:S114-20.
39. Azim Jr HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011;47:74-83.