



B1

ISSN: 2595-1661

ARTIGO ORIGINAL

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

# Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de  
Estudos Acadêmicos

## Avaliação da cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama em tratamento com trastuzumabe em uma unidade de oncologia do Distrito Federal

Assessment of cardiotoxicity in patients with breast cancer undergoing treatment with trastuzumab in an oncology unit in the Federal District

DOI: 10.55892/jrg.v7i13.919

ARK: 57118/JRG.v7i13.919

Recebido: 06/01/2024 | Aceito: 27/01/2024 | Publicado *on-line*: 29/01/2024

### Kaic Leite Meira<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-7165-244X>

<http://lattes.cnpq.br/4811363097856964>

Escola Superior de Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: kaic.lmeira@gmail.com

### Raissa Pereira Santos<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-2715-6374>

<http://lattes.cnpq.br/8647098867581191>

Escola Superior de Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: raissaper@hotmail.com

### Lorena Silveira da Silva<sup>3</sup>

<https://orcid.org/0009-0002-4305-3287>

<https://lattes.cnpq.br/8250163899912928>

Escola Superior de Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: unb.lorena@gmail.com

### Hugo Carvalho Barros Gonçalves<sup>4</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-6838-8150>

<https://lattes.cnpq.br/7709082460305812>

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, DF, Brasil

E-mail: hugogoncalves.ndae@escs.edu.br

### Fabio Siqueira<sup>5</sup>

<http://orcid.org/0000-0001-5849-3037>

<http://lattes.cnpq.br/4889482585702369>

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, DF, Brasil

E-mail: fabiosqr@gmail.com



<sup>1</sup> Farmacêutico pela UFOB. Especialista em Saúde da Família e Comunidade pela ESCS/DF. Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer da ESCS/DF.

<sup>2</sup> Farmacêutica pela UFMA. Especialista em Saúde da Família e Comunidade pela ESCS/DF. Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer da ESCS/DF.

<sup>3</sup> Farmacêutica pela UnB. Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer da ESCS/DF.

<sup>4</sup> Farmacêutico pela UCB. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UnB. Farmacêutico na Secretária de Estado de Saúde do Distrito Federal

<sup>5</sup> Farmaceutico pela UFG. Mestre e Doutor na área de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia pela UNESP. Farmacêutico na Secretária de Estado de Saúde do Distrito Federal



## Resumo

O câncer de mama é um conjunto de doenças com elevada incidência na população brasileira e no seu tratamento há a utilização de antineoplásicos cardiotoxícos. Este trabalho tem como objetivo desse analisar a cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama *receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano* em tratamento com trastuzumabe no ambulatório de oncologia do Hospital Regional de Taguatinga – Distrito Federal, por meio de um estudo transversal no período entre janeiro de 2022 a dezembro de 2022, utilizando os valores da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo antes e durante o tratamento antineoplásico. Além disso, também foram verificadas informações como idade, comorbidades e hábitos nocivos para traçar um perfil dos pacientes. 34 pacientes foram incluídos na pesquisa, sendo em sua totalidade do sexo feminino, com predomínio de idade inferior a 60 anos e cor/raça parda/amarela. Com relação as características clínicas, a maioria das pacientes não possuíam outras comorbidades e nem fazia uso de hábitos nocivos de vida, sendo que apenas três tiveram redução do valor da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo  $\geq 16\%$  e dentre estas, duas com valores inferiores a 55%. De maneira geral, o tratamento do câncer de mama pode resultar em cardiotoxicidade, sendo este efeito adverso presente nas pacientes em tratamento no Hospital Regional de Taguatinga.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Mama. Receptor HER2+. Trastuzumabe.

## Abstract

*Breast cancer is a group of diseases with a high incidence in the Brazilian population and its treatment involves the use of cardiotoxic antineoplastics. This work aims to analyze cardiotoxicity in patients with human epidermal growth factor receptor type 2 breast cancer undergoing treatment with trastuzumab at the oncology outpatient clinic of the Hospital Regional de Taguatinga – Federal District, through a cross-sectional study in the period between January from 2022 to December 2022, using the Left Ventricular Ejection Fraction values before and during antineoplastic treatment. In addition, information such as age, comorbidities and harmful habits were also verified to create a profile of the patients. 34 patients were included in the research, all of whom were female, with a predominance of age under 60 years and brown/yellow color/race. Regarding clinical characteristics, the majority of patients did not have other comorbidities and did not use new lifestyle habits, with only three having a reduction in the value of the Left Ventricular Ejection Fraction  $\geq 16\%$  and among these, two with lower values to 55%. In general, breast cancer treatment can result in cardiotoxicity, and this adverse effect is present in patients undergoing treatment at the Taguatinga Regional Hospital.*

**Keywords:** Breast Neoplasms. Receptor HER2+. Trastuzumab.



## 1. Introdução

O câncer de mama é caracterizado como um conjunto heterogêneo de doenças, uma vez que apresenta diversidade em relação às manifestações clínicas e morfológicas (Chielli *et al.*, 2020). Possui uma elevada incidência na população feminina mundial, sendo que, no Brasil, a estimativa foi de 73.610 novos casos para o triênio 2023-2025 (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA, 2022). Apesar da elevada incidência, quando o diagnóstico é precoce e acompanhado de tratamento modificador de doença, a sobrevida aumenta em cinco anos em grande parte dos países desenvolvidos (Ferlay *et al.*, 2015).

Essa doença pode ser dividida em subtipos moleculares, conforme padrão de expressão gênica dos seus receptores, os quais passaram a ser adotados na determinação dos esquemas terapêuticos. A análise inclui os receptores hormonais (RH), estrogênio e progesterona, expressão dos receptores do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e índice de proliferação celular ki-67 (Serra *et al.*, 2014).

Desta maneira, há uma categorização clinicopatológica dos subtipos da neoplasia de mama em: luminal A (altos níveis de RH), luminal B HER2- (níveis intermediários de RH), luminal B HER2+ (níveis intermediários de RH e HER2 hiperexpresso), HER2 superexpresso (RH menor que 1% e HER2 hiperexpresso) e triplo negativo. Na maioria dos casos do luminal A, têm-se um melhor prognóstico, com dimensões menores e maior sensibilidade a hormonioterapia (Sarturi; Júnior; Morais, 2011).

Com relação aos casos de HER2+, estes estão frequentemente associados a um pior prognóstico, uma vez que as células possuem comportamento bastante agressivo. Geralmente, apresentam alta taxa de proliferação celular, grande poder de invasão e maior capacidade de realizar metástase (Cirqueira *et al.*, 2011).

Uma das estratégias terapêuticas para os casos de câncer de mama HER2+ é a associação de quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, que é um anticorpo monoclonal, o qual atua por meio da ligação com a porção extracelular da proteína HER2, impedindo que ocorra a ligação com o ligante natural. Esse medicamento pode ser utilizado nos casos de câncer de mama inicial e metastático, quando há superexpressão da HER2. Destaca-se que, em situações de metástase, o trastuzumabe pode ser utilizado como monoterapia (Brasil., 2019; Pina *et al.*, 2019).

Ainda que o trastuzumabe aumente a sobrevida dos pacientes com câncer de mama HER2+, ele apresenta importantes efeitos adversos, destacando-se a cardiotoxicidade. Esse quadro caracteriza-se por diminuição assintomática ou não da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), devido ao estresse oxidativo no endotélio vascular (Dores *et al.*, 2013; Andradade *et al.*, 2020). Com isso, é imprescindível o monitoramento cardíaco durante o uso do trastuzumabe, com o intuito de minimizar a frequência e a gravidade desse efeito adverso.

Dessa forma, o objetivo da pesquisa foi analisar a cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama HER2+ em tratamento com trastuzumabe no ambulatório de oncologia do Hospital Regional de Taguatinga (HRT) – Distrito Federal (DF).



## 2. Metodologia

Foi realizado um estudo transversal, descritivo, que analisou a frequência de cardiotoxicidade decorrente do tratamento com trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2+ no ambulatório da Unidade de Oncologia do Hospital Regional de Taguatinga-DF, no período entre janeiro e dezembro de 2023.

Adotou-se como critério de inclusão, pacientes do gênero feminino diagnosticadas com neoplasia de mama HER2+ que iniciaram ou estavam em seguimento com o medicamento trastuzumabe por pelo menos quatro ciclos seguidos (com intervalo de 21 dias para cada ciclo) e com, no mínimo, dois resultados disponíveis de ecocardiograma no período da pesquisa. Foram excluídas as pacientes que tiveram mudança no protocolo de tratamento (seja por progressão da doença ou por toxicidade) e as que evadiram do acompanhamento pela unidade do HRT.

Inicialmente, foi realizada a identificação do número de pacientes em tratamento com trastuzumabe no período correspondente a pesquisa. A triagem foi efetuada com base nos dados do sistema Intranet e das planilhas de controle de atendimento da Central de Quimioterapia do HRT da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

Após a seleção das pacientes, as principais informações foram obtidas em prontuário eletrônico TrakCare® e transcritas para uma planilha do *software Excel*® na versão *Microsoft Office Excel 2019*, na qual constavam o número de identificação da paciente, o resultado de imuno-histoquímica para HER2, a presença prévia de cardiotoxicidade, o valor da FEVE, os sintomas, a interrupção de tratamento, a conduta de tratamento após a interrupção, a frequência de realização do ecocardiograma. Além disso, houve também informações sociodemográficas (sexo, idade e raça/cor), com o intuito de obter um perfil das pacientes. Nessa planilha, os nomes das pacientes foram sequenciados por meio de codificação numérica para não haver exposição da sua identificação.

A avaliação da incidência de cardiotoxicidade foi realizada de acordo com os critérios definidos pelo *Cardiac Review and Evaluation Committee (CREC)* e o levantamento das principais evidências clínicas cardiotóxicas, conforme a Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Câncer de Mama (Page *et al.*, 2002; Brasil, 2018; Hajjar *et al.*, 2020). Diante disso, para a extração dos dados, foram verificados os laudos dos exames de ecocardiograma e os sintomas das pacientes descritos em prontuário no sistema Trackcare®.

Com base nos critérios definidos pela CREC, foram consideradas situações de cardiotoxicidade, quando a paciente apresentava FEVE inferior a 55% com ou sem sinais e sintomas de lesão cardíaca (Hajjar *et al.*, 2020). Como também, foi realizada uma estratificação de ponto de corte das pacientes em redução do valor da FEVE como em menor que 16% ou maior ou igual a 16%, com o intuito de avaliar as ações adotadas pela equipe clínica (Brasil, 2018).

A análise do perfil de redução foi produzida por meio da comparação dos valores absolutos do ecocardiograma realizado antes do primeiro ciclo e o último exame feito durante o período da pesquisa. A estatística descritiva de todas as variáveis do estudo foi expressa em números absolutos e proporção ou média e desvio padrão.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) sob o número do parecer 6.112.190.



### 3. Resultados e Discussão

De 47 pacientes com câncer de mama HER2+ em tratamento com trastuzumabe, apenas 34 possuíam duas ou mais avaliações de FEVE, para a inclusão na pesquisa.

Na amostra, houve apenas pacientes do sexo feminino, com predomínio da faixa etária inferior a 60 anos, com média de idade de 55,1 anos e com a maioria parda/amarela (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características sociodemográficas das pacientes com câncer de mama HER2+ (n= 34). Distrito Federal, Brasil, 2023.

Variáveis	n = 34	% Média (DP)
<b>Características sociodemográficas</b>		
<i>Idade</i>		55,1 (11,4)
< 60 anos	21	61,8
≥ 60 anos	13	38,2
<i>Raça/cor</i>		
Branco	4	11,8
Pardo/Amarelo	25	73,5
Preto	3	8,8
Não declarada	2	5,9

Fonte: elaboração própria

Quanto as informações clínicas, observou-se que a maioria das pacientes não apresentavam comorbidades prévias além do câncer, hábitos de vida nocivos e metástases. Com relação à variação da FEVE, notou-se que apenas três pacientes (8,8%) tiveram uma redução maior ou igual a 16%, sendo que destas, duas (5,9%) obtiveram um valor absoluto de FEVE inferior a 55%.

**Tabela 2.** Características clínicas das pacientes com câncer de mama HER2+ (n = 34). Distrito Federal, Brasil, 2023.

Variáveis	n = 34	%
<i>Comorbidades</i>		
Nenhuma	15	44,1
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	13	38,2
Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	1	2,9
Hipotireoidismo	3	8,8
Outras	2	5,9
<i>Hábitos de vida nocivos</i>		
Nenhum	24	70,6
Tabagismo	6	17,6
Elitismo	2	5,9
Tabagismo e elitismo	2	5,9
<i>Câncer de mama metastático</i>		
Não	29	85,3
Sim	5	14,7
<i>Redução de FEVE</i>		
Redução < 16%	19	55,9



Redução ≥ 16%	3	8,8
Sem redução ou aumento	12	35,3
<b>FEVE</b>		
< 55%	2	5,9
≥ 55%	32	94,1

Fonte: elaboração própria

No que se referiu à redução de FEVE e às características sociodemográficas e clínicas, notou-se que a redução foi presente igualmente nas mulheres com idade igual ou maior que 60 anos e nas menores que 60 anos, com predominância da raça/cor pardo/amarelo. Além disso, essa diminuição foi mais frequente nas pacientes com comorbidades, com destaque para a HAS, que não realizavam hábitos nocivos e sem doença metastática (Tabela 3).

**Tabela 3.** Redução de FEVE e as características sociodemográficas e clínicas das pacientes com câncer de mama HER2+ (n = 34). Distrito Federal, Brasil, 2023.

Variáveis	Redução de FEVE		
	Sim	Não	Total
<b>Características sociodemográficas</b>			
<i>Idade</i>			
< 60 anos	11 (52,4)	10 (47,6)	21 (100)
≥ 60 anos	11 (84,6)	2 (15,4)	13 (100)
<i>Raça/cor</i>			
Branco	1 (25)	3 (75)	4 (100)
Pardo/Amarelo	17 (68)	8 (32)	25 (100)
Preto	3 (100)	0	3 (100)
<b>Características clínicas</b>			
<i>Comorbidades</i>			
Não	7 (46,7)	8 (53,3)	15 (100)
Sim	15 (78,9)	4 (21,1)	19 (100)
<i>HAS</i>			
Não	10 (52,6)	9 (47,4)	19 (100)
Sim	12 (80)	3 (20)	15 (100)
<i>Hábitos de vida nocivos</i>			
Não	15 (62,5)	9 (37,5)	24 (100)
Sim	7 (70)	3 (30)	10 (100)
<i>Câncer de mama metastático</i>			
Não	18 (62,1)	11 (37,9)	29 (100)
Sim	4 (80)	1 (20)	5 (100)

Fonte: elaboração própria

Na análise dos dados sociodemográficos, com relação a predominância da faixa etária inferior a 60 anos, observou-se que o resultado está em conformidade com o perfil etário da população brasileira afetada por esta doença. Isso corrobora com o estudo de Lima e colaboradores (2020), os quais também evidenciaram um intervalo etático similar. Além do mais, o resultado ratifica o apontado pelas políticas públicas, uma vez que esta população é considerada alvo para ações de rastreamento e diagnóstico de câncer de mama (Brasil, 2018; Medeiros *et al.*, 2015).





Outra característica interessante com relação aos dados sociodemográficos, foi a maior concentração das pacientes na categoria parda/amarelo, quando avaliado o quesito raça/cor. No entanto, esse dado encontrou-se em discordância com a literatura, visto que a população branca representava a maioria das amostras dos estudos (Medeiros *et al.*, 2015). Porém, uma possível justificativa para o resultado encontrado seria o fato de que essa população é majoritária no Brasil (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2023).

Conforme observado neste trabalho, a ocorrência de cardiotoxicidade foi de 5,88%, sendo superior aos estudos de Rayson *et al.*(2008) e Ramond *et al.*(2012), com 2,7% e 1,2% respectivamente. Além disso, observou-se que essa reação adversa foi, na maioria das vezes, mais presente quando utilizado o trastuzumabe após uso de outros fármacos com potencial cardiotoxíco, em virtude da geração de um efeito nocivo cumulativo (Dempsey *et al.*, 2021). Desta maneira, pacientes com câncer de mama HER2+ merecem uma atenção ainda maior quanto ao monitoramento cardíaco, visto que na terapia para esta neoplasia há a combinação de antineoplásicos com potencial cardiotoxíco.

Com relação a estratificação da redução da FEVE, as ações adotadas pela equipe clínica não estavam em conformidade com as recomendações do PCDT do Câncer de Mama, já que a paciente que sofreu redução maior ou igual a 16%, mas acima do valor limítrofe de 55%, manteve continuidade do tratamento, sem qualquer interrupção (Brasil, 2018). Portanto, é evidente a necessidade frequente da educação continuada dos profissionais de saúde com o objetivo de otimização do cuidado (Brasil, 2004).

Cabe ressaltar que a cardiotoxicidade decorrente do uso de terapia antineoplásica pode ser manifestada tardiamente. Assim, o resultado observado, pode estar também relacionado ao uso prévio de outros agentes quimioterápicos, como as antraciclinas no câncer de mama (Hajjar *et al.*, 2020).

Outro ponto que deve ser levado em consideração, é com relação aos fatores de risco para a ocorrência de cardiotoxicidade. Apesar deste estudo não evidenciar estatisticamente a correlação com as características sociodemográficas e clínicas, Hajjar e colobadores (2020) demonstraram que há influência na ocorrência dessa reação adversa em indivíduos que possuem tais fatores. Além do mais, a redução de FEVE nos grupos etários avaliados difere do encontrado por Santos *et al.*(2015), visto que houve uma incidência maior em idades inferiores a 60 anos.

Quanto a redução da FEVE ter sido mais frequente nas pacientes com comorbidades, principalmente HAS, Matos *et al.* (2016) e Hajjar *et al.* (2020) encontraram resultados semelhantes, uma vez que essa doença afeta diretamente o coração, aumentando o risco do desenvolvimento da cardiotoxicidade. Todavia, o fato da diminuição ser majoritariamente nas pacientes que não possuíam hábitos nocivos de vida, houve divergência de outros estudos (Hajjar *et al.*, 2020; Andrade *et al.*, 2020). Dessa maneira, torna-se necessário a realização de estudos mais robustos para melhor elucidação desse resultado.

Conforme Curigliano *et al.* (2021), é incontestável o papel da equipe multiprofissional na avaliação e acompanhamento do paciente durante o tratamento oncológico, levando-se em consideração a integralidade do cuidado, principalmente com relação a avaliação cardiológica inicial do paciente. Essa equipe possibilita melhor avaliação das terapias, analisando riscos e benefícios, bem como estratégias para minimização de danos cardiovasculares.

A falta de realização dos exames de ecocardiograma, conforme recomendado pelas diretrizes, foi a principal limitação encontrada, uma vez que das 44 pacientes



selecionadas previamente, apenas 34 tinham realizado este exame mais de uma vez durante o período da pesquisa. Dessa forma, os resultados podem estar subnotificados em razão do tamanho amostral. Apesar dessa limitação, o presente estudo foi adequado para atender o objetivo proposto. Além disso, o desfecho dessa pesquisa demonstrou a importância da realização do monitoramento cardíaco durante o tratamento dos pacientes com câncer de mama com medicamentos cardiotoxícos.

#### 4. Conclusão

De maneira geral, o tratamento do câncer de mama pode acarretar em cardiotoxicidade. No que se refere ao ambulatório de Oncologia do HRT, apenas duas pacientes manifestaram redução da FEVE abaixo do valor limítrofe. Contudo, destaca-se a necessidade da realização de estudos mais robustos que investiguem melhor a real causa do resultado observado, uma vez que há a possibilidade de se ter outros fatores envolvidos, além do uso do medicamento trastuzumabe.

#### Referências

- ANDRADE, I. A. et al. Estudo Da Cardiotoxicidade Induzida Pelo Trastuzumab Na Terapia Do Câncer De Mama Her2 Positivo. **Revista interdisciplinar em saúde**, v. 7, n. Único, p. 620–635, 2020.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. E I. E.; (CONITEC)., C. N. DE I. DE T. DO S. Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento. p. 5–10, 2019.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 198 GM de 13 de fevereiro de 2004.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de Recomendação n.º 439 - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. p. 60, 2018.
- CHIELLI, G. et al. Câncer de Mama Multifocal: Relato de Caso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 4, p. 2–6, 2020.
- CIRQUEIRA, M. B. et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, v. 39, p. 499–503, 2011.
- CURIGLIANO, G. et al. HHS Public Access. v. 31, n. 2, p. 171–190, 2021.
- DEMPSEY, N. et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 188, n. 1, p. 21–36, 2021.
- DORES, H. et al. Detection of early sub-clinical trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 4, p. 328–332, 2013.
- FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 2015.





HAJJAR, L. A. et al. Brazilian cardio-oncology guideline-2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 5, p. 1006–1043, 2020.

IBGE. Censo demográfico 2022: População e domicílios (primeiros resultados). p. 76, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

LIMA, E. D. O. L.; SILVA, M. M. DA. Perfil sociodemográfico e clínico-patológico de mulheres hospitalizadas com câncer mamário localmente avançado ou metastático. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 10, p. e56, 2020.

MATOS, E. et al. A prospective cohort study on cardiotoxicity of adjuvant trastuzumab therapy in breast cancer patients. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 1, p. 40–47, 2016.

MEDEIROS, G. C. et al. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 31, n. 6, p. 1269–1282, 2015.

PAGE, E. et al. Cardiac dysfunction in clinical trials of trastuzumab [1] (multiple letters). **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 19, p. 4119–4120, 2002.

PINA, L. C. DE O. et al. Cardiotoxicidade nas Terapias Neoadjuvante e Adjuvante do Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 3, 2019.

RAYSON, D. et al. Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: Current experience and future strategies. **Annals of Oncology**, v. 19, n. 9, p. 1530–1539, 2008.

ROMOND, E. H. et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal gr. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 31, p. 3792–3799, 2012.

SARTURI, P. R.; JÚNIOR, A. D. C.; MORAIS, C. F. D. Perfil imunohistoquímico do câncer de mama de pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel - Paraná. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 8, n. 29, p. 121–124, 2011.

SERRA, K. P. et al. Nova classificação dos carcinomas da mama: Procurando o luminal a. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 36, n. 12, p. 575–580, 2014.