

## **Impactos da pandemia da COVID-19 no tratamento contra o câncer de mama: quimioterapia e terapia endócrina**

**Impacts of the COVID-19 pandemic on breast cancer treatment: chemotherapy and endocrine therapy**

**Impactos de la pandemia de COVID-19 en el tratamiento del cáncer de mama: quimioterapia y terapia endocrina**

Recebido: 03/05/2022 | Revisado: 12/05/2022 | Aceito: 20/05/2022 | Publicado: 27/05/2022

**Ana Laura Campos Ritter Benites**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-605X>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [analaauracr@hotmai.com](mailto:analaauracr@hotmai.com)

**Ana Julya Tardiolo Gonçalves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1661-3736>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [anajulyatardioli5@gmail.com](mailto:anajulyatardioli5@gmail.com)

**Deisy Gonçalves Mendes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4109-2346>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [deisygmendes@gmail.com](mailto:deisygmendes@gmail.com)

**Maria Clara Conti Neves Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3273-0679>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [mariaclaraconti88@gmail.com](mailto:mariaclaraconti88@gmail.com)

**Alessandra Cristina Pupin Silvério**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2093-2713>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [alessandra.silveirio@prof.unifenas.br](mailto:alessandra.silveirio@prof.unifenas.br)

### **Resumo**

Esse trabalho tem como objetivo analisar as mudanças na administração de quimioterapia e terapia endócrina no tratamento do câncer de mama decorrente dos novos protocolos criados durante a pandemia da COVID-19. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com busca na base de dados PubMed. Foram incluídos estudos que analisaram os novos protocolos no tratamento do câncer de mama e discutiram suas funcionalidades, como também aqueles que observaram as intervenções individuais realizadas por profissionais de saúde durante a pandemia da COVID-19. A busca sistemática totalizou 363 artigos e 41 preencheram todos os critérios de inclusão, que envolvem palavras-chave, tempo estipulado e banco de dados, e não envolvem limite de línguas. Os artigos descartados incluíam relatos de caso, conteúdos sobre cirurgias oncológicas, outros tipos de câncer e tratamentos e aspectos emocionais e psicossociais de médicos e pacientes. A maioria dos estudos apresentou adaptações nos tratamentos do câncer de mama durante a pandemia, visto que os profissionais de saúde notaram a necessidade de evitar a ida dos pacientes aos hospitais e sua permanência no local por grande período de tempo, prevenindo, dessa forma, o contágio pelo Sars-CoV-2. O princípio fundamental das escolhas foi analisar vantagens e desvantagens de cada terapia e preferir tratamentos de menor risco de infecção e mielossupressão, em casos de opções com eficácia semelhante. Ao explorar as diferentes experiências presenciadas por cada autor é possível notar o avanço científico e as descobertas que esse período de pandemia trouxeram à sociedade médica, assim como o legado que deixará.

**Palavras-chave:** Tratamento farmacológico; Covid-19, Câncer de mama; Ensino em saúde.

### **Abstract**

This study has as its objective analyze changes in the administration of chemotherapy and endocrine therapy in breast cancer, regarding the new protocols created during the COVID-19 pandemic. A systematic literature review was performed by searching the PubMed database. Studies that analyzed the new protocols in the treatment of breast cancer and discussed their functionality were included, as well as those that observed individual interventions carried out by health professionals during the COVID-19 pandemic. The systematic search resulted in 363 articles and 41 met all the inclusion criteria, which involve keywords, stipulated time and database, and do not involve language limits. The discarded articles included case reports, content about oncological surgeries, other types of cancer and treatments, and emotional and psychosocial aspects of doctors and patients. Most studies showed adaptations in the treatment of breast cancer during the pandemic, as professionals noted the need to avoid patients going to hospitals and staying

there for a long period of time, in order to prevent the contagion by Sars-CoV-2. The principle of the choices was to analyze the advantages and disadvantages of each therapy and to prefer treatments with a lower risk of infection and myelosuppression, in cases of options with similar efficacy. By exploring different experiences of each author, it is possible to note the scientific progress and discoveries that this pandemic period brought to medical society, as well as the legacy it will leave.

**Keywords:** Drug therapy; Covid-19; Breast neoplasms; Health teaching.

### Resumen

Este trabajo tiene como objetivo analizar los cambios en la administración de quimioterapia y terapia endocrina en el cáncer de mama como resultado de los nuevos protocolos creados durante la pandemia de COVID-19. Se realizó una revisión sistemática de la literatura buscando en la base de datos PubMed. Se incluyeron estudios que analizaron los nuevos protocolos en el tratamiento del cáncer de mama y discutieron su funcionalidad, así como aquellos que observaron intervenciones individuales realizadas por profesionales de la salud durante la pandemia de COVID-19. La búsqueda sistemática totalizó 363 artículos y 41 cumplieron con todos los criterios de inclusión, que involucran palabras clave, tiempo estipulado y base de datos, y no involucran límites de idioma. Los artículos descartados incluían reportes de casos, contenidos sobre cirugías oncológicas, otros tipos de cáncer y tratamientos, y aspectos emocionales y psicosociales de médicos y pacientes. La mayoría de los estudios mostraron adaptaciones en el tratamiento del cáncer de mama durante la pandemia, ya que los profesionales de la salud señalaron la necesidad de evitar que las pacientes acudan a los hospitales y permanezcan allí por un largo período de tiempo, evitando así el contagio por Sars-CoV-2. El principio fundamental de las elecciones fue analizar las ventajas y desventajas de cada terapia y preferir tratamientos con menor riesgo de infección y mielosupresión, en casos de opciones con eficacia similar. Al explorar las diferentes experiencias presenciadas por cada autor, es posible notar los avances científicos y los descubrimientos que este período de pandemia trajo a la sociedad médica, así como el legado que dejará.

**Palabras clave:** Quimioterapia; Covid-19; Cáncer de mama; Enseñanza en saúde.

## 1. Introdução

A nova doença infecciosa causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi responsável por uma pandemia que não só mudou as rotinas diárias, mas também a qualidade de vida, o bem-estar físico e psicossocial da população (Sorani et al, 2020). Muitas medidas de emergência foram tomadas para prevenir e controlar a disseminação do vírus, e os protocolos dos sistemas de saúde do mundo inteiro também foram alterados, resultando na realocação dos recursos disponíveis e novos métodos de priorização (Curigliano et al, 2020). Os países responderam de maneiras diferentes ao reorganizar os sistemas de saúde, por registrarem prevalências divergentes de infecção. Consequentemente, várias recomendações, diretrizes e estratégia de manejo de outras doenças foram publicadas, sendo a maioria, no entanto, baseada na opinião de especialistas, devido à falta de evidências científicas e experiência com pandemias (Gasparri et al, 2020).

Assim como pessoas diabéticas, hipertensas e idosas, os pacientes com câncer também são considerados de alto risco para a COVID-19 e, caso sejam infectados pelo vírus SARS-CoV-2, podem apresentar sintomas mais graves e maior probabilidade de hospitalização, devido a sua vulnerabilidade imunológica secundária à sua neoplasia subjacente ou aos tratamentos imunossupressores anticâncer (Chan et al, 2020). Além disso, o alto risco de infecção também se justifica pelos frequentes acessos hospitalares para avaliações, exames e administração de tratamentos. Por outro lado, esses pacientes também podem ter o caso agravado e morrer de câncer se não forem tratados adequadamente (Viale et al, 2020).

Especialistas em câncer de mama (CM) possuem como principal objetivo cuidar de pacientes com câncer de mama, em um ambiente multidisciplinar, capaz de oferecer um tratamento de alto nível no mais curto espaço de tempo e de acordo com os indicadores de qualidade estabelecidos. Afinal, o câncer de mama é o mais comum em mulheres em todo o mundo. (Elghazawy et al, 2020). No entanto, a atual situação mundial extraordinária requer uma reorganização urgente e uma alocação adaptada de recursos de saúde, pessoal e infraestruturas, sem comprometer os resultados dos pacientes (Curigliano et al, 2020).

Em resposta a essa pandemia, os especialistas em CM estão tentando modificar os cuidados para minimizar o risco de exposição dos pacientes sem comprometer os resultados oncológicos à luz das melhores evidências disponíveis. Várias sociedades e organizações internacionais forneceram recomendações e orientações para a triagem, priorização e gerenciamento

de pacientes com CM. Os desafios para a implementação de tais estratégias permite a cada país, adaptar o plano que esteja de acordo com sua atual situação de pandemia, garantindo que não haja um conceito 'tamanho único' (Dietz et.al, 2020).

O objetivo das presentes recomendações é apresentar diretrizes, incluindo critérios de seleção para prestação de serviços e priorização de tratamentos. Essas propostas devem ser interpretadas como extraordinárias, limitadas à duração da situação de pandemia contingente, mas, ao mesmo tempo, essenciais (Curigliano et al, 2020), pois, de acordo com a declaração da Organização Mundial da Saúde (OMS), o maior objetivo e obrigação deve ser “parar, conter, controlar, atrasar e reduzir o impacto deste vírus em todas as oportunidades” (Coles et al, 2020).

## 2. Metodologia

Esta é uma revisão sistemática de literatura (Moher et al, 2015) embasada nas diretrizes do protocolo PRISMA e realizada na base de dados PubMed, em maio e junho de 2021. Os limites de data foram os anos de 2020 e 2021. Não houve limite de línguas. A literatura cinza e as referências dos artigos selecionados não foram checadas para encontrar estudos adicionais, pois os resultados da busca no PubMed foi suficiente.

A expressão utilizada na busca combinou os seguintes termos presentes no Medical Subject Headings (MeSH) e seus correspondentes no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (breastcancer)AND(covid-19)AND(pandemic)AND(treatment).

Foram incluídos nesta revisão artigos que: (i) avaliaram os novos protocolos do uso de quimioterapia e terapia endócrina no tratamento de câncer de mama propostos por organizações mundiais; (ii) informaram os novos protocolos do uso de quimioterapia e terapia endócrina no tratamento de câncer de mama propostos por organizações mundiais; (iii) informaram os próprios métodos do uso de quimioterapia e terapia endócrina no tratamento de câncer de mama, todos redigidos no cenário da pandemia da COVID-19.

Foram excluídos estudos: (i) que incluíam outros tipos de cânceres; (ii) que focavam em aspectos psicossociais; (iii) que focavam em cirurgias oncológicas; (iv) que focavam no diagnóstico do câncer de mama durante a pandemia; (v) que focavam em pacientes com câncer de mama infectados pelo Coronavírus; (vi) cujas informações a respeito do tema são insuficientes; (vii) em formato de relato de caso; (viii) com classificação no Qualis abaixo de B3; (ix) que apresentavam diretrizes de outros tipos de tratamentos que não sejam quimioterapia e terapia endócrina. A seleção dos artigos iniciou por uma leitura dos títulos e resumos, realizada de forma independente por dois autores (AJTG e ALCRB). As divergências foram debatidas e, por meio de consenso entre os outros três autores (MCCNS; DGM; ACPS), foi tomada a decisão final. Após a seleção, os seguintes dados referentes às características dos estudos foram extraídos por dois autores (AJTG E ALCRB): tipo de estudo, qualidade da revista a que pertence, assunto que aborda. Todas as publicações foram revisadas minuciosamente. O objetivo era ajudar a relacionar as consequências da infecção viral com o benefício de receber o tratamento pré-planejado para pacientes com CM, com base nas melhores evidências disponíveis.

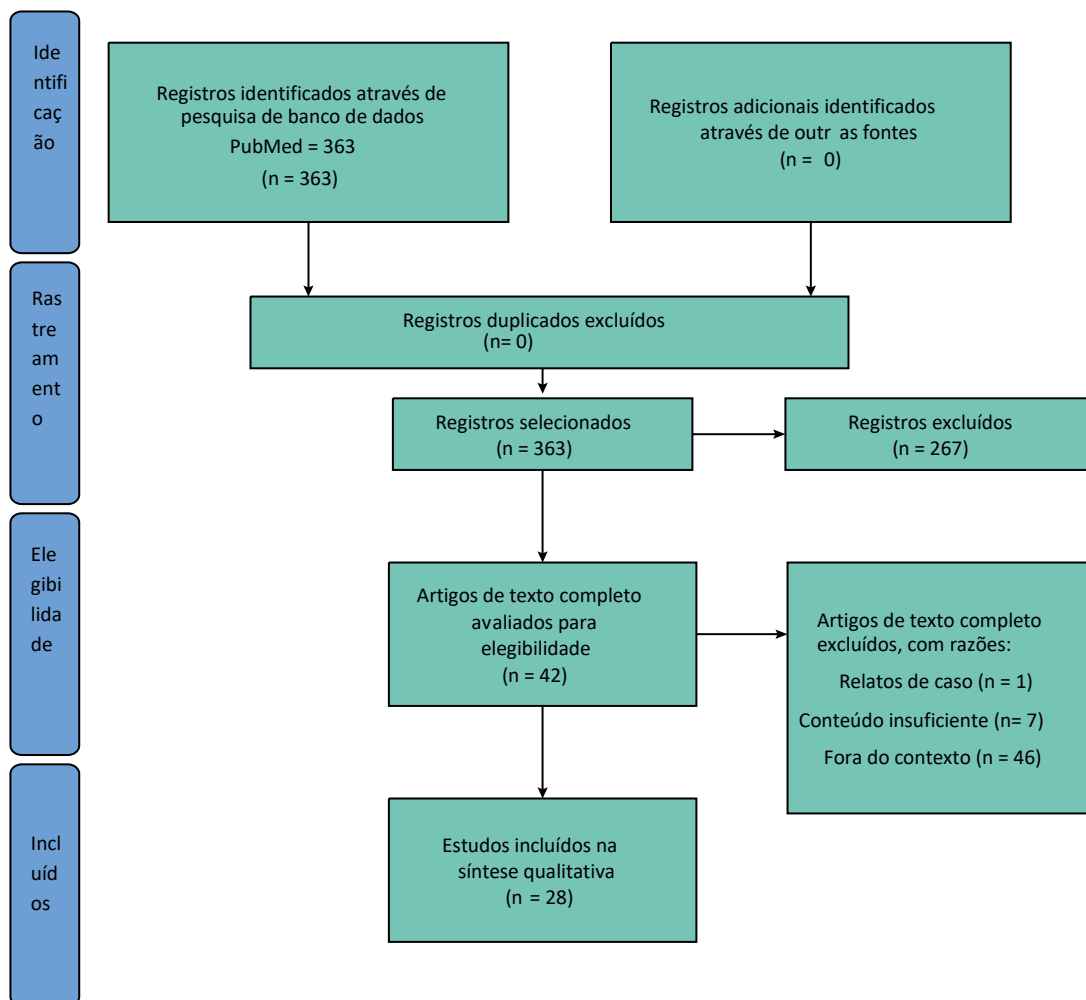
Foi realizada uma avaliação da qualidade dos artigos pelos autores (MCCNS e DGM), através da plataforma Qualis. Os critérios dessa avaliação foram inicialmente discutidos entre ambos e a análise foi feita em conjunto. A qualidade da evidência foi fator de exclusão, visto que consideramos importante utilizar estudos com credibilidade. Foram incluídos apenas artigos pertencentes a revistas com classificação superior a B3 na plataforma.

Todos os dados foram tabulados em planilhas do programa Excel2013. As frequências absolutas e relativas foram calculadas e as estimativas do impacto relativo das intervenções foram realizadas.

### 3. Resultados e Discussão

As buscas resultaram em um total de 363 artigos. Nesta primeira etapa foram excluídos 267 após a leitura do título, restando 96 artigos para leitura do texto na íntegra. Na sequência, 54 estudos foram excluídos por apresentar conteúdo fora do contexto da presente revisão, sendo que os 42 estudos restantes, na próxima etapa, passaram pela avaliação qualitativa no Qualis. Ao final, os 28 estudos que pertenciam a revistas com classificação acima de B3 na plataforma (Figura 1) e se encaixavam em todos os critérios definidos, foram incluídos na síntese do trabalho.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Adaptado do PRISMA *statement*<sup>41</sup>

A maioria dos estudos (n = 8) foi baseada em revisões de literatura. Cinco estudos eram exclusivamente diretrizes que apresentavam recomendações e novas estratégias envolvendo a quimioterapia e terapia endócrina no tratamento de câncer de mama. Um estudo também apresentou recomendações, mas em forma de comentário. Um estudo fala sobre gestão multidisciplinar nos respectivos tratamentos. Nove estudos avaliaram as prioridades do tratamento em vista de minimizar o risco de infecção e a utilização de recursos e suprimentos médicos, sem comprometer o resultado final. Um estudo apresentou mudanças na quantidade de tratamentos. Um estudo analisou as mudanças no tratamento inicial. Dois estudos focaram nas mudanças em radioterapia, enquanto três focaram em terapia endócrina, dois em quimioterapia, um em crioblação e um em CDK4/6. Um estudo focou em câncer de mama triplo-negativo.

### 3.1 Aspectos Gerais

O estudo de Eijkelboom et al. (2021) diz que fatores a serem levados em consideração ao adaptar as prioridades de tratamento são o risco de infecção por COVID-19, a capacidade hospitalar, a gravidade da pandemia em cada país, o estágio da malignidade e sua biologia e risco de progressão. Martin et al (2020) acredita que, mesmo no momento pandêmico, a terapia padrão deva ser mantida quando houver intenção curativa ou quando houver alta eficácia paliativa. Em casos de opções com eficácia semelhante, no entanto, aquela de menor risco de infecção é preferível.

No estudo de Eijkelboom et al (2021), a proporção de tumores em estágio II no período B referido recebendo quimioterapia em 3 meses caiu em 10,0%. Por outro lado, o uso de terapia hormonal aumentou 19,2% para tumores em estágio IV e 23,9% entre pacientes com mais de 74 anos no período C (semanas 12–13 - o bloqueio introduzido e a triagem interrompida) e 5,6% para tumores em estágio I no período D (semanas 14-17 - encaminhamentos do programa de triagem terminados). A proporção de pacientes com idade entre 50-64 anos no período D que receberam quimioterapia aumentou em 16,0%. Refletindo os resultados desse estudo, recomendações holandesas específicas mencionaram que o tratamento pode ser adiado para carcinoma ductal in situ. O COVID-19 Pandemic Breast Cancer Consortium (CPBCC) também recomendou o adiamento da cirurgia para esses pacientes, enquanto a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) indicou exceção para carcinoma ductal in situ de alto grau.

### 3.2 Terapia endócrina

De acordo com o estudo de Dave et al (2021), quando a capacidade da sala de operações estava comprometida, as diretrizes incluíam o uso de terapia endócrina (TE) pré-operatória e manejo de acordo com a biologia do tumor. Para ele, a escolha da terapia endócrina de “ponte” foi motivada pela redução da capacidade do centro cirúrgico, pela comorbidade e aumento do risco de mortalidade por COVID-19.

Eijkelboom et al (2021) relatou que, entre os pacientes diagnosticados durante a pandemia, a escolha por tratamento hormonal primário aumentou em comparação a 2018/2019, a maioria em uso de TE pré-operatório em terapia de “ponte” (Dave et al, 2021).

Conforme relatado por Dave et al. (2021), dos 3776 pacientes, 951 tiveram TE 'ponte', dos quais a maioria (82%) estava na pós-menopausa. Dos pacientes que iniciaram TE, 740/774 (96%) foram fortemente ER-positivos, com apenas 4/774 (<1%) tendo uma pontuação abaixo de 5 e 140/900 (15%) avaliado no pré-operatório como linfonodo positivo. Naqueles que não receberam nenhum tratamento neoadjuvante ou de ponte (n = 1074), a cirurgia foi realizada em tempo hábil. Houve baixas taxas de infecção por SARV-CoV-2 e nenhuma morte pós-operatória relacionada ao COVID-19 relatada.

Para Jiang e Li (2020), a prioridade é dada à terapia endócrina pré-operatória de 6 a 12 meses em vez da cirurgia para a maioria das mulheres com câncer de mama sensível ao estrogênio, por exemplo, mulheres com câncer de mama em estágio I, nódulo-negativo, sensível ao estrogênio, HER2 (human Epidermal growth factor receptor-type2) /neu-negativo: Prioridade Cirúrgica C1 (Holmes, 2020). De acordo com o estudo Eijkelboom et al (2021), o tratamento hormonal pode levar a um atraso seguro na cirurgia por pelo menos 6 meses em pacientes na pós-menopausa, estágio inicial, receptor de estrogênio positivo e HER2 negativo, por exemplo. Além disso, os holandeses, o CECP e as diretrizes da ESMO recomendam o tratamento hormonal neoadjuvante para pacientes com receptor hormonal positivo (HR+).

Já o estudo de Yahyaoui et al (2020) indica agonista LHRH (hormônio liberador do hormônio luteinizante) a cada 3 meses em casa e terapia hormonal para câncer de mama receptor de estrogênio positivo (ER+). Nesse caso, tratamentos endócrinos foram continuados durante a pandemia. Quando o tumor puder ser controlado somente com terapia endócrina, a tomografia computadorizada (TC) é adiada.

Para Yahyaoui et al (2020), a continuidade da terapia endócrina foi considerada, uma vez que não afeta o sistema

imunológico. Ao mesmo tempo, para Liu et al (2020) o retardo da medicação endócrina oral por algumas semanas não afeta a sua eficácia devido ao seu início lento e ciclo metabólico longo, sendo que a diminuição da frequência da preparação de medicamentos para supressão da função ovariana para uma vez a cada 3 meses, quando concomitante à TE, reduz o número de visitas arriscadas a instituições médicas.

Por outro lado, a interrupção de terapias endócrinas neoadjuvantes e adjuvantes pode ser considerada para reduzir as visitas ao hospital, para pacientes idosos ou tratados por mais de 5 anos (Kawate et al, 2021).

De acordo com Holmes (2020) A priorização da TE em vez da cirurgia para mulheres com CM sensível ao estrogênio se justifica na redução da extensão do câncer ou prevenção do seu crescimento (Prioridade Cirúrgica B3, C1). Porém, o tratamento envolve efeitos colaterais da terapia endócrina, e não existem dados suficientes que comprovem a eficácia e segurança desse manejo em mulheres na pré-menopausa.

De acordo com o estudo de Covadonga Martí et al (2020), foi utilizada uma estratégia para a maioria dos casos de câncer de mama tipo luminal, mesmo aqueles com linfonodos axilares positivos. Uma resposta melhor é esperada quando há alta expressão de ER (pontuação Allred 6–8) ou em fenótipos A luminais, embora nossa experiência com mais de 150 pacientes mostre que os tumores B luminais respondem quase tão bem.

A resistência inata ao tratamento endócrino pode ser esperada em aproximadamente 20% a 30% dos casos. Em condições normais, isso pode ser suspeitado se os níveis de Ki67 não caírem significativamente após algumas semanas de tratamento; entretanto, nessa emergência epidemiológica, a repetição de biópsias é provavelmente desnecessária e o monitoramento por ultrassom deve fornecer um meio suficiente para avaliar a resposta do tumor neuroendócrino (TNE). Em qualquer caso, pouco dano deve ser derivado do tratamento de um tumor resistente por 2 ou 3 meses e encontrar tal resistência pode nos permitir encontrar uma abordagem melhor posteriormente.

### **3.2.1 Terapia endócrina neoadjuvante (NET)**

Na pesquisa de Park et al (2021) foram entrevistados 42 (37%) oncologistas médicos, 14 (12%) oncologistas de radiação e 58 (51%) oncologistas cirúrgicos. Antes do COVID-19, a maioria deles "raramente" (N = 49 - 46%) ou "às vezes" (N = 36, 33%) usava NET para o estágio inicial ER + BC. Poucos entrevistados usaram NET antes de COVID-19 'frequentemente' (N = 13, 12%), 'apenas no contexto de um ensaio clínico' (N = 7, 6,5%), ou 'nunca' (N = 2, 1,9 %). Mas, devido à pandemia, apenas 9% desses especialistas não precisaram mudar sua prática no gerenciamento de CM ER+ em estágio inicial, e começaram a utilizar NET como tratamento inicial. A maioria planejou usar o NET por menos tempo possível até que a cirurgia pudesse prosseguir, enquanto outros planejaram variar a terapia de acordo com o risco do paciente, sendo que a duração planejada variou de acordo com o tipo de especialidade do provedor. À medida que a duração do NET se estendia, mais médicos recomendavam a dissecação dos linfonodos axilares quando metastase axilar de baixo volume era encontrada na cirurgia. Com base nesses resultados, os pesquisadores anteciparam maior uso de NET e diminuição de quimioterapia neoadjuvante em ER pós-menopausa + câncer de mama com RS (pontuação de recorrência) > 26.

pesquisa de Kawate et al (2021), mostra que a NET pode atrasar o tempo para cirurgia em pacientes com câncer de mama HR+, servindo como uma ponte em recomendações de especialistas (Thompson et al, 2020). Foi ainda relatado que essa abordagem melhora os resultados cirúrgicos, aumentando as taxas de elegibilidade para a cirurgia conservadora da mama, como foi demonstrado em Estudos iniciais da Europa e dos Estados Unidos, em que 3-4 meses de NET reduziram com sucesso esses casos da mastectomia para a conservação da mama em 22% -87% das pacientes, com terapia com inibidor de aromatase, demonstrando maior eficácia do que o Tamoxifeno.

De acordo com o estudo de Mitch Dowsett et al (2020), foi feita uma abordagem em relação ao tratamento NET durante a pandemia. Os grupos foram classificados da seguinte forma:



- Grupo 1: não deve ser considerado para NET - é o grupo com maior possibilidade de não apresentar resposta e possível progressão durante NET prolongado. Sua responsividade endócrina é globalmente pobre e eles têm uma alta incidência de Ki67 em tratamento  $> 10\%$ , o que supõe um prognóstico ruim.

- Grupo 2: pode ser considerado para NET, desde que a responsividade endócrina seja demonstrada - em pacientes com  $Ki67 \geq 15\%$  no diagnóstico, uma biópsia deve ser realizada após 2–4 semanas ou mais tarde, se for mais conveniente. Se em tratamento  $Ki67 > 10\%$ , os pacientes devem ser considerados para outras opções, como cirurgia ou quimioterapia neoadjuvante, em vez de continuar com NET; se a biópsia central durante o tratamento e/ou a análise de Ki67 não estiverem disponíveis, deve-se realizar um monitoramento aprimorado. Com relação à viabilidade de biópsias durante o tratamento, se um marcador cirúrgico não tiver sido colocado, um paciente pode ser iniciado com NET e o marcador cirúrgico colocado no momento da biópsia durante o tratamento.

- Grupo 3: pode permanecer no NET por pelo menos 6 meses - esse grupo tem responsividade endócrina muito boa e baixa incidência de Ki67 em tratamento  $> 10\%$  no geral. No entanto, se o Ki67 basal for  $> 30\%$ , uma biópsia durante o tratamento deve ser considerada como no Grupo 2.

Ainda segundo dados do estudo de Mitch Dowsett et al (2020), altos níveis iniciais de ER ou uma combinação de ER + e PgR + podem ser usados para selecionar um grupo de tumores com alta probabilidade de serem controlados no NET. Essa abordagem isolada ainda deixa uma proporção significativa de tumores ER + que podem progredir durante NET, particularmente se NET precisar ser prolongado. Logo, abordagens adicionais para avaliar a resposta são necessárias. Ademais, esse trabalho também fornece uma justificativa para a avaliação do Ki67 após 2-4 semanas como um critério para seleção de pacientes que podem se manter no NET com segurança. Contudo, durante a pandemia da COVID-19, as biópsias guiadas por imagem nem sempre estão disponíveis.

### 3.2.2 Terapia endócrina adjuvante

De acordo com o estudo de Jiang e Li (2020), a terapia endócrina adjuvante para pacientes com receptor hormonal positivo pode ser usada após a quimioterapia ou diretamente em pacientes de baixo risco que não requerem quimioterapia.

- Pacientes na pós-menopausa: inibidores da aromatase orais.
- Pacientes na pré-menopausa de baixo risco: tamoxifeno oral.
- Pacientes de alto risco que precisam suprimir a função ovariana: preparações de ação prolongada uma vez a cada 3 meses.

Ainda para Jiang e Li (2020), o curso normal dessa terapia é de 5 a 10 anos mas, durante a pandemia, recomenda-se "prescrições longas" em casa para persistir no tratamento. Mesmo que seja interrompido por 1 a 2 meses, não impactará no efeito do tratamento. Já o curso de tratamento da terapia adjuvante direcionada é de 12 meses, e o adiamento de 2 a 4 semanas também tem efeito insignificante. Após o tratamento ser reiniciado, uma dose de ataque pode ser administrada ou a frequência de acompanhamento pode ser ajustada para garantir a intensidade adequada. Pode-se realizar verificações de segurança do sangue e do coração e verificar em caso de sintomas.

Já Ferro et al (2021) afirma que, de acordo com as diretrizes internacionais, as terapias endócrinas adjuvantes em mulheres na pré e pós-menopausa permaneceram inalteradas, pois não aumentam o risco de imunossupressão.

Já relacionado ao uso de Ki67 no tratamento, tanto o status do receptor hormonal quanto o início do tratamento Ki67 foram usados como um meio de triagem de pacientes. É sabido que níveis mais elevados de expressão de ER estão relacionados com um maior benefício proporcional da terapia endócrina adjuvante além de se relacionar com a maior supressão de Ki67 entre a linha de base e 2 semanas, com inibidores de aromatase ou tamoxifeno. Ainda que os casos receptor progesterona positivo e negativo (PgR+ e PgR-) mostrem benefício proporcional semelhante do tamoxifeno adjuvante, os

tumores PgR+ tem melhor prognóstico, maior resposta clínica à terapia endócrina e maior supressão do Ki67 com inibidores de aromatase ou tamoxifeno. (Dowsett et al, 2020)

### 3.2.3 Combinação com Inibidores de quinases dependentes de ciclina 4/6 (CDK 4/6)

A recomendação de especialistas ao adicionar um inibidor de CDK 4/6 à terapia endócrina é levar em consideração a carga da doença metastática, os locais de progressão e considerar a possibilidade de adiar seu uso posteriormente no curso da doença (Barba et al, 2021). Para Kawate et al. (2021), a adição de inibidores de CDK4 / 6 ou mTOR pode ser adiada quando a monoterapia endócrina é aceitável ou quando a monoterapia atual já obteve resposta dos pacientes.

O resultado do estudo de Vuagnat e colegas, com 59 pacientes com câncer de mama com diagnóstico de Covid-19, em que nove (15,25%) receberam inibidores de CDK4/6, mostrou que esse tratamento não impacta o curso da doença de Covid-19. Por outro lado, o estudo de Barba et al (2021) relatou que os pacientes que tiveram uma retirada do inibidor CDK 4/6 ou redução da dose não mostraram progressão da doença, concluindo-se que essa abordagem pode reduzir a incidência de Covid-19.

Ainda de acordo com a revisão de Barba et al. (2021), um relatório apresentado durante a Reunião Virtual American Association for Cancer Research (AACR) 2020 sobre COVID-19 e Câncer analisou 79 pacientes com câncer de mama avançado tratados com ribociclibe (n = 21), abemaciclibe (n = 13) e palbociclibe (n = 44), em combinação com terapia endócrina, evidenciando 14,29%, 7,69% e 4,55% de incidência de COVID-19 nos pacientes com os inibidores respectivos.

No estudo promovido no próprio instituto de Barba et al. (2021), nenhum dos 21 pacientes que começou administração de CDK4/6 antes de março de 2020 e continuou a terapia na pandemia desenvolveu a doença por SARS-Cov-2, até o momento da confecção de seu artigo.

No estudo de ManojGowda S et. al (2020), o tratamento hormonal adjuvante padrão deve ser continuado. Os inibidores da aromatase são a opção padrão preferida em mulheres pós-menopáusicas ER-positivas. O tamoxifeno também pode ser usado para tratamento, mas é conhecido por aumentar o risco de tromboembolismo. Embora COVID-19 tenha demonstrado estar associado à hipercoagulabilidade, atualmente não há evidências que surgiram contra indicação de tamoxifeno durante a pandemia de COVID-19.

### 3.3 Quimioterapia

Internacionalmente, o tratamento de quimioterapia padrão foi adaptado para minimizar a intensidade das visitas ao hospital, reduzir o risco de infecção por SARS-CoV-2 e prevenir complicações na COVID-19 (Dave et al, 2021; Martin et al, 2020). Entretanto, para Gasparri et al (2020), descobertas destacam a falta de consenso de como adaptar os regimes de quimioterapia durante uma pandemia.

De acordo com Martin et al (2020) e Jiang e Li (2020), deve-se analisar as vantagens e desvantagens da quimioterapia, preferindo programas de baixo risco de mielossupressão (Liu et al, 2020). Para isso, o médico pode escolher regimes mais curtos e administrados a cada 3 semanas, embora a redução ou aumento da dosagem padrão seja desencorajada. Para eles:

- O tempo de quimioterapia pós-operatória pode ser adiado por 2 a 4 semanas
- Recomenda-se fazer prevenção primária para quimioterapia, devido ao risco de imunossupressão, e dar prioridade a preparações de ação prolongada, sendo que o fator estimulador de colônia de granulócitos de longa ação e medicamentos clareadores confiáveis são altamente indicados.
- Docetaxel combinado com adriamicina e ciclofosfamida (TAC) não são recomendados.
- Usar polietilenoglicol



- A doxorubicina combinada com quimioterapia de fosfato cíclico (AC) pode ser considerada primeiro, e 4 ciclos de AC podem ser usados para pacientes com risco baixo. Pacientes com alto risco de recorrência: teixos sequenciais (AC-T); pacientes com HER2+: direcionamento combinado sequencial de teixos (AC-T + HP).

Para Viale et al (2020), para tratamentos em curso, deve ser avaliada a estimativa risco/benefício para tomar decisões. Por exemplo, o benefício esperado de um tratamento (neo) adjuvante curativo em uma paciente de alto risco em estágio inicial normalmente supera o risco de infecção. Sendo assim, a mudança de administração semanal para de três semanas pode ser considerada. São fornecidos medicamentos por dois ou três ciclos, avaliando por teleconsulta a condição clínica e exames laboratoriais. Já para Yahyaoui et al (2020), todos os tratamentos já iniciados devem ser completados com o regime anteriormente estabelecido.

De acordo com o estudo de Dave et al. (2021), treze dos 3776 pacientes com HER2+, com idade média de 73, não tiveram terapia com anti-HER2 ou quimioterapia quando o manejo padrão os teria incluído. Outras características desse grupo era: baixo estágio do tumor (T1 = 5/13, T2 = 7/13), baixo estágio nodal (N0/N1 = 11/13) e doença amplamente ER+ (11/13). A maioria dos pacientes que omitiram quimioterapia neoadjuvante (NACT) recebeu quimioterapia adjuvante devido à mudança de cenário durante o COVID-19.

No estudo de Yahyaoui et al (2020), a infusão de quimioterapia funcionou normalmente para evitar atrasos no tratamento. Houve remoção de 5FU de todos TC (taxotere e ciclofosfamida), para diminuir o impacto da diarreia e da mucosite, e uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (GCSF) em todos os pacientes por 5 dias, a partir do dia nove. Também foram considerados os regimes de dose modificada, como Epirubicina 100 mg / m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 500 mg / m<sup>2</sup>, protocolo com ou sem uma dose reduzida de docetaxel 75 mg / m<sup>2</sup> a cada quatro semanas em vez de três semanas.

Martin et al (2020) recomenda que, para pacientes avançados com carga tumoral baixa, idosos, condição física ruim e desenvolvimento tumoral lento, é recomendado atrasar a quimioterapia ou substituí-la por TE/quimioterapia oral ou medicamentos orais direcionados, de acordo com a tipagem molecular. Já pacientes com câncer de mama avançado, grande carga tumoral, rápida progressão e sintomas graves, é recomendado realizar o tratamento normalmente. Por outro lado, de acordo com Liu et al (2020), em reações adversas graves à quimioterapia ou físico fraco, a quimioterapia de ritmo pode ser considerada como manutenção: capecitabina, cápsulas moles de vinorelbina e comprimidos de ciclofosfamida.

De acordo com o estudo de Fedele et al (2020), a maioria dos oncologistas entrevistados apoiam o início da quimioterapia de primeira linha (83%) ou imunoterapia (74%) para pacientes com MBC triplo negativo, mesmo durante a pandemia. Em câncer de mama metastático (MBC) HER2+, a maioria considera apropriado suspender ou atrasar o início de anti-Her2 de primeira linha em combinação com quimioterapia. Além disso, nenhuma mudança é relatada na administração de terapia de manutenção com anti-Her2. Já em relação aos idosos com MBC, 80% dos entrevistados consideraram apropriado suspender a quimioterapia durante a pandemia.

Para Brown et al (2020) e Viale et al (2020), as terapias orais devem ser preferidas sempre que possível, como se vê no estudo de Fedele et al (2020), em que 56% dos médicos prescreveram quimioterapia oral para reduzir o acesso ao hospital. Concomitantemente, 55% deles preferiram monoquimioterapia em vez de poliquimioterapia para reduzir o risco de imunossupressão, sendo que capecitabina e vinorelbina são boas alternativas (Brown et al, 2020). Yahyaoui et al (2020) considerou a quimioterapia oral para MBC como quarta linha de tratamento. Nenhum uso maior de tratamento profilático com GCSF para pacientes com risco de neutropenia foi feito (Fedele et al, 2020).

Segundo o estudo Brown et al (2020), a quimioterapia deve ser administrada dentro de 8 semanas após o diagnóstico inicial, e de 3 ou 4 semanas. Devido ao risco de complicações na COVID-19 e a limitação de benefícios terapêuticos, não é recomendado que pacientes com 70 anos de idade ou mais com câncer de mama triplo negativo (TNBC) em estágio inicial recebam quimioterapia, e sim uma estratégia de tratamento que minimize a imunossupressão.

Para Brown et al (2020), Yahyaoui et al (2020) e Ferro et al (2021), o uso de corticosteroides deve ser limitado, para evitar imunossupressão. O LCR (large cell ratio) pode reduzir a neutropenia. Pacientes tratados com antraciclina e taxanos antes à pandemia pode se beneficiar da transição para capecitabina oral ou metronômica ciclofosfamida.

De acordo com o estudo de Ferro et al (2021), fatores de crescimento hematopoiéticos foram administrados nos regimes de quimioterapia com risco de imunossupressão (antraciclina, docetaxel 3 semanas), para diminuir as chances de neutropenia e neutropenia febril.

De acordo com o estudo de Gasparri et al (2020) quando comparado à cirurgia ou radioterapia, a maioria dos respondentes relacionou a quimioterapia aos maiores riscos de infecção por SARS-CoV-2. Isso levou a uma redução do uso de terapia sistêmica primária (PST) em favor de uma maior taxa de tratamento cirúrgico inicial. Curiosamente, as diretrizes publicadas recomendam a cirurgia inicial apenas como uma consideração em certos casos. Além disso, aumento no uso de GCSF e intervalo prolongado entre regimes de quimioterapia foram relatados.

Os estudos de Ismail et al (2020) dividiu a quimioterapia em:

- Prioridade máxima: quimioterapia adjuvante (neoadjuvante) para CM de alto risco (HER2+ e TNBC); quimioterapia paliativa para HER2+ e TNBC
- Prioridade média: TC adjuvante para CM de baixo risco (luminal B), quimioterapia paliativa para CM positivo para receptor de hormônio metastático.
- Baixa prioridade: quimioterapia de segunda linha

### 3.3.1 Quimioterapia Adjuvante

Para Martin et al (2020), pacientes em estágio inicial devem atrasar a quimioterapia adjuvante, especialmente aqueles com bom prognóstico, podendo ser adiada no máximo em até 90 dias após a cirurgia, não afetando significativamente o resultado geral do tratamento (Liu et al, 2020). Em relação ao pós-operatório, dos 1863 pacientes do estudo de Dave et al (2021) que tiveram decisão multidisciplinar, 81 tiveram a quimioterapia adjuvante omitida, incluindo 13 com quimioterapia neoadjuvante (NAC) omitida, 62 com quimioterapia omitida por benefício médio de 3% (75% na pós-menopausa, 96% com nenhuma/baixa carga nodal, 73% com doença ER-positiva e 99% com comorbidades) e 19 com quimioterapia adjuvante evitada por teste genômico. Já no caso de câncer de mama localmente avançado, deve-se agendar a quimioterapia e combinar a terapia direcionada de acordo com o tipo molecular. Tem aumentado o uso de testes de expressão multigênica para selecionar pacientes que devem evitar quimioterapia adjuvante (Gasparri et al, 2020).

Para Martin et al (2020), o estado de saúde de pacientes com  $\geq 70$  anos de idade deve ser avaliado antes de iniciar a quimioterapia. O início de terapias mielossupressoras adjuvantes sistêmicas pode ser adiado, considerando o risco e o subtipo de tumor.

Em casos de CM triplo-negativo, a quimioterapia deve ser administrada de maneira padrão. O tratamento deve começar  $\leq 2$  meses após a cirurgia, para evitar recorrência e morte. Para pacientes mais velhos, preferem-se regimes de baixa mielossupressão e frequência hospitalar. Já para pacientes com alto risco de recorrência ou na ausência de pCR após quimioterapia neoadjuvante, é indicada a extensão do tratamento adjuvante com capecitabina por 6–8 meses (Martin et al, 2020).

Em HER2+, ainda de acordo com Martin et al (2020), a administração também deve ser padrão. O uso exclusivo de anti-HER2 e ET para tumores HER2+/RH+ não é recomendado. Já para Zefei e Jianbin (2020) se a quimioterapia adjuvante for forçada a ser interrompida em alguns pacientes com RH+ e não puder se recuperar em curto prazo, a terapia endócrina pode ser considerada. As estratégias indicadas para reduzir a exposição do paciente são:

1. Uso de trastuzumabe subcutâneo para reduzir o tempo de internação hospitalar.
2. Pacientes com bom prognóstico (estágios I – II ou com pCR após quimioterapia neoadjuvante) podem receber 6 meses de tratamento com trastuzumabe (neoadjuvante + adjuvante), especialmente mulheres de um grupo de alto risco para COVID-19.
3. A terapia anti-HER2 pode ser adiada por até 2-3 meses em pacientes recebendo quimioterapia neoadjuvante + anticorpos anti-HER2.
4. Trastuzumabe-DM1 (T-DM1) é adequada para pacientes sem pCR após quimioterapia neoadjuvante. O tratamento pode ser adiado em até 3 meses após a cirurgia.

No caso de RH+ e HER2-, ferramentas como PREDICT ajudam a estimar o prognóstico. Para reduzir o risco, deve-se minimizar a quimioterapia em tumores estágio II, mesmo em baixo envolvimento de linfonodos. O início da quimioterapia adjuvante pode ser adiado em até 3 meses após a cirurgia (Martin et al 2021).

Embora as diretrizes da Sociedade Chinesa de Oncologia Clínica (CSCO) em CM não recomendem albumina paclitaxel para terapia adjuvante, deve-se considerá-la em circunstâncias especiais, como febre atópica grave ou risco após quimioterapia com taxanos (Zefei, Jianbin, 2020).

### 3.3.2 Quimioterapia Neoadjuvante

De acordo com Martin et al (2020), a NAC é o tratamento inicial usual em tumor  $\geq 1,5-2$  cm e/ou caso de linfonodos positivos. Porém, devido à pandemia instalada, a diretriz ESMO afirmou que a NAC pode ser omitida em caso de risco-benefício incerto. Um dos casos de risco/benefício que deve ser discutido é o de pacientes com  $\geq 70$  anos de idade, vulneráveis ao SARS-CoV-2, que para Martin et al (2020) podem ter cirurgia inicial como alternativa, antes da quimioterapia, que não deve ser omitida, mas sim adiada por até 4-5 semanas. Já as diretrizes holandesas apenas recomendaram o ajuste das doses ou tipos de quimioterapia para prevenir a neutropenia nesse tratamento (Machiels et al, 2021).

Para Kawate et al (2021), a NAC pode ter indicação mais ampla e se tornar uma boa opção para o câncer de mama RH- quando os recursos cirúrgicos são limitados. Além disso, recomenda o início da NAC para pacientes com CM metastático que possam ter melhora no prognóstico. Para Buonomo et al (2020), em câncer de mama invasivo deve-se considerar NAC para reduzir o risco de infecção por COVID-19 em casos de: ER+ IBC (câncer de mama inflamatório) estágios I-II (até 5 meses e reavaliação a cada 4 semanas, com teste genético para avaliação. Em caso de alto risco de tratamento adjuvante após cirurgia, prosseguir com NAC), ER+ IBC Estágios III-IV (avaliar após o time multidisciplinar - MDT), IBC Triplo Negativo ou Her2 (IT2N0M0 e T0-4N1M0: NAC. IT1N0M0: alta prioridade). Já para Dave et al (2021), NAC deve ser prescrito apenas para doença não operável. 2216 dos 3776 participantes de seu estudo tiveram decisões de equipe multidisciplinar no pré-operatório, sendo que 160 deles tinham NAC omitida e 92 NAC incompleta. Entre os que tiveram omissão, 92% passou a receber quimioterapia adjuvante.

Para Martin et al (2020), em caso de RH+ e HER2-, com baixo risco de recorrência, a cirurgia é a terapia inicial de escolha. Entretanto, Kawate et al (2021) diz que, para HER2- T2 ou N1 RH+, o NAC pode ser trocado para terapia endócrina até que os recursos sejam recuperados. No caso da terapia endócrina neoadjuvante, deve-se priorizar inibidores da aromatase, sendo que medicamentos de supressão ovariana devem ser combinados antes da menopausa (Jiang; Li, 2020)

A alta prioridade inclui quimioterapias neoadjuvantes e adjuvantes para câncer de mama triplo-negativo ou HER2+ (Kawate et al, 2021). Para Martin et al (2020), a quimioterapia, em combinação com anticorpos monoclonais anti-HER2, é essencial para pacientes com estes subtipos de CM e deve ser administrada de maneira padrão.

De acordo com a análise de Jiang e Li (2020), o uso de trastuzumabe combinado com taxanos é recomendado no NAC pré-operatório para receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER) positivo. Pertuzumabe pode ser adicionado.

Sem necessidade de pré-tratamento hormonal e tratamento semanal, o paclitaxel pode ser tratado com albumina paclitaxel, sendo que outras quimioterapias são evitadas.

Para câncer de mama triplo-negativo, a quimioterapia pode ser usada sozinha (albumina e paclitaxel) ou combinada com terapia semanal com carboplatina (Jiang; Li, 2020)

Para Kawate et al (2021), os pacientes já em tratamento devem proceder com o planejamento original e, se necessário, substituí-lo por um de baixa toxicidade e boa eficácia, como HER2+ por albumina paclitaxel combinado com trastuzumabe + Pertuzumabe (Jiang; Li., 2020);

Pacientes com grau histológico 3 e tumores Ki67 elevados ou envolvimento axilar significativo geralmente se beneficiam mais da quimioterapia. Pacientes com tumores de alto risco em NAC podem aumentar a probabilidade de uma cirurgia conservadora. A quimioterapia pós-cirurgia deve ser administrada em todos os casos (Martin et al, 2020).

Para Machiels et al (2021), a decisão pela quimioterapia pode advir do menor risco de COVID-19, já que, de 38 pacientes com suspeita de COVID-19, 29% haviam recebido tratamento inicial com quimioterapia. Nas observações de Ferro et al (2021), dois pacientes desenvolveram COVID-19 durante a NAC e tiveram o tratamento suspenso, retomando após a recuperação total.

### 3.4 Metronômica

De acordo com Fares et al (2020), quimioterapia metronômica oral é uma opção razoável para tratar pacientes com câncer de mama metastático na pandemia devido a sua baixa toxicidade, realização à domicílio e facilidade no acompanhamento via telemedicina.

### 3.5 CM metastático

O tratamento do CM metastático é paliativo (Martin et al, 2020). Segundo Jiang e Li (2020), na quimioterapia paliativa pode-se considerar a “terapia por batimento”. Em pacientes com baixa carga tumoral e físico enfraquecido após o tratamento multilinha, esse batimento é mais lento. Em alguns casos suspende-se a quimioterapia e realiza um tratamento de suporte, que garante maior qualidade de vida ao paciente e proporciona mais tempo para a família.

De acordo com Martin et al (2020) e Jiang e Li (2020) em casos de CM triplo-negativo é recomendado:

1. Esquemas quimioterápicos de 3 semanas, priorizando a quimioterapia oral - a quimioterapia é o principal tratamento nesse caso;
2. Avaliar regimes de quimioterapia associados a menor mielossupressão e favorecer a monoterapia à regimes de combinação. Considere LCR para minimizar a neutropenia. Reduzir o uso de corticosteróides;
3. Terapias biológicas para casos avançados: considerar o risco de mielossupressão, interações medicamentosas e efeitos adversos dos inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase.

Para pacientes com recorrência e metástases positivas para receptores hormonais, a terapia endócrina é a preferida, pois reduz a mobilidade. A terapia endócrina combinada com medicamentos direcionados pode melhorar a eficácia, mas o tratamento deve ser estritamente controlado e os medicamentos com baixa toxicidade pulmonar devem ser preferidos (inibidores de CDK4/6, chidamida). Ao usar peboxirida, deve-se primeiro usar uma dose de 100 mg por dia e ajustar, ou usar primeiro a terapia endócrina sozinha e, após 2 a 4 semanas, decidir se adiciona medicamentos direcionados. Para pacientes em quimioterapia, quando não puder ser continuada durante um período, a terapia endócrina pode ser considerada, registrando as lesões tumorais em detalhes. Para acompanhamento, o exame deve ser simplificado de acordo com os sintomas e a carga tumoral e a TC de pulmão pode ser considerada. Para pacientes com exames de linha de base negativos e sintomas estáveis, varreduras ósseas de rotina e exames magnéticos nucleares não são recomendados (Jiang; Li, 2020)

Ainda para Jiang e Li (2020), o tratamento de primeira linha para pacientes com CM metastático e recorrente HER2+, é a quimioterapia à base de taxano combinada com tre (pertuzumabe). Aqueles que são eficazes, continuam o regime original se as condições permitirem. Os que completaram de 4 a 6 ciclos de terapia combinada e são eficazes, pode-se interromper a quimioterapia e usa-se o direcionamento duplo como terapia de manutenção. Geralmente, após tratamento com trastuzumabe em pacientes avançados, usa-se pirrotinibe + capecitabina, mas para os pacientes HER2+ que não podem continuar a infusão, esse regime de medicamentos "oral duplo" pode ser usado.

Já para Martin et al (2020), em pacientes HER2+ e RH+ controlados submetidos à quimioterapia + anti-HER2, a quimioterapia pode ser descontinuada e substituída por ET oral, enquanto se mantém o bloqueio anti-HER2. Nos tratamentos de primeira linha:

1. Pacientes com < 70 anos: considerar paclitaxel a cada 3 semanas com bloqueio anti-HER2 duplo, para minimizar toxicidade e visitas ao hospital. Se o docetaxel for usado, recomendamos a administração de LCR a partir do primeiro ciclo.

2. Pacientes com  $\geq 70$  anos: regimes de quimioterapia mielossupressora baixa (capecitabina/vinorelbina + anticorpos anti-HER2). Em casos de baixa carga tumoral, o bloqueio anti-HER2 duplo associado ao TE pode ser uma opção.

Para pacientes com HER2+ de segunda linha ou estágio mais avançado, medicamentos orais devem ser usados de forma direcionada ou combinada com quimioterápicos orais, sempre que possível. E pacientes RH+ podem combinar com a terapia endócrina (Jiang; Li, 2020). Para pacientes em segunda/terceira linhas de terapia, regimes orais (lapatinibe-capecitabina) podem reduzir o risco de infecção. A administração de T-DM1 em pacientes sem comorbidade nos hospitais ambulatoriais pode ser considerada se forem tomadas as precauções necessárias. Deve-se considerar também o adiamento das doses para minimizar o risco durante a pandemia atual. (Martin et al, 2020)

Ainda para Martin et al (2020), para HER2+ e RH-:

1. Pacientes com < 70 anos: quando o tratamento não puder ser adiado, considerar o regime de taxanos a cada 3 semanas ou terapia oral com vinorelbina ou capecitabina. LCR em regimes mielossupressores reduzem os riscos.

2. Pacientes com  $\geq 70$  anos: preferir regimes de quimioterapia mielossupressora baixa + bloqueio anti-HER2 duplo. Em pacientes com alto risco de COVID-19, a quimioterapia pode ser descontinuada, com manutenção da terapia anti-HER2.

Nos casos HER2- e RH+, é recomendado:

1. Pacientes sem crise visceral: TE como primeira opção de tratamento. Na pós-menopausa: inibidor da aromatase ou fulvestrant. Na pré-menopausa: a supressão ovariana deve ser induzida, por ooforectomia cirúrgica ou agonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante, administrados mensalmente.

2. Pacientes com crise visceral: a quimioterapia é o tratamento de escolha. Mas na situação atual, agentes CDK4/6-i em combinação com TE podem ser considerados em casos de sensibilidade à TE. O tratamento com CDK4/6-i está associado à neutropenia de grau  $\geq 3$  em > 60% dos pacientes e linfopenia de grau  $\geq 3$  em cerca de 6% dos pacientes. Até que a situação atual seja resolvida, a supressão temporária do CDK4/6-i pode ser considerada na presença de linfopenia, enquanto se mantém o TE. Posteriormente, deve-se considerar uma linha de TE, além da progressão endócrina mais CDK4/6-i. A combinação de everolimus com TE deve ser avaliada com cautela, pois esse medicamento pode causar complicações, como pneumonite ou imunossupressão. Taxanos e antraciclinas apresentam taxas de resposta mais altas na quimioterapia, mas com alto risco de mielossupressão e devem ser administrados com LCR profilático. Capecitabina e vinorelbina são alternativas com menor efeito mielossupressor (Martin et al, 2020).

#### 4. Conclusão

A maioria dos estudos avaliaram adaptações no tratamento do câncer de mama durante a pandemia, relativos à quimioterapia e terapia endócrina, visto que os profissionais de saúde notaram a necessidade de evitar a ida dos pacientes aos

hospitais e a permanência desses no local por grande período de tempo, evitando, dessa forma, o contágio pelo Sars-CoV-2. O princípio fundamental das escolhas foi analisar vantagens e desvantagens de cada terapia e dar preferência para tratamentos de menor risco de infecção e mielossupressão, em casos de opções com eficácia semelhante. Ao explorar as diferentes experiências presenciadas por cada autor é possível notar o avanço científico e as descobertas que esse período de pandemia trouxe à sociedade médica, assim como o legado que deixará.

Ademais, como sugestão para trabalhos subsequentes, seria de suma importância analisar as vantagens e desvantagens de outras terapias para o tratamento do câncer de mama frente a pandemia da COVID-19 como a radioterapia, inibidores do controle imunológico, crioablação, entre outros, com o objetivo de avaliar as mudanças ocorridas nos protocolos que servirão de base para futuros tratamentos.

O Quadro 1 apresenta de forma resumida os artigos incluídos nessa revisão.

**Quadro 1 - Apresentação dos artigos incluídos na pesquisa.**

Referência	Tipo de Estudo	Sujeitos/n	Local	Resultado/ Conclusão	Observação
Barba, M., Krasniqi, E., Pizzuti, L., Mazzotta, M., Marinelli, D., Giuliano, G., ... & Vici, P. (2021). COVID-19 risk in breast cancer patients receiving CDK4/6 inhibitors: literature data and a monocentric experience. <i>The Breast Journal</i> , 27(4), 359-362.	Revisão de literatura	54	Roma, Itália	Em relação ao risco aumentado em CM tratado com palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe na era do COVID-19, recomenda-se cautela ao tirar conclusões, devido ao tamanho da amostra restrito e à escassez de dados da literatura.	
Brown, J. M., Wasson, M. C. D., & Marcato, P. (2021). Triple-Negative Breast Cancer and the COVID-19 Pandemic: Clinical Management Perspectives and Potential Consequences of Infection. <i>Cancers</i> , 13(2), 296.	Artigo de Revisão	N/A	N/A	Sugestão de possíveis caminhos de tratamento para pacientes com TNBC para melhor preparar os médicos para fazer estratégias de tratamento informadas para o manejo do TNBC.	
Buonomo, O. C., Materazzo, M., Pellicciaro, M., Caspi, J., Piccione, E., & Vanni, G. (2020). Tor Vergata University-Hospital in the beginning of COVID-19-Era: Experience and recommendation for breast cancer patients. <i>In vivo</i> , 34(3 suppl), 1661-1665.	Guideline	N/A	Itália	Recomendações temporárias que podem auxiliar os especialistas na prevenção da infecção por COVID-19 e na otimização de recursos para diagnóstico e tratamento de pacientes com CM, em cirurgias, casos de DCIS, CM invasivo e telemedicina.	
Chan, J. J., Sim, Y., Ow, S. G. W., Lim, J. S. J., Kusumawidjaja, G., Zhuang, Q., ... & Tan, T. J. Y. (2020). The impact of COVID-19 on and recommendations for breast cancer care: the Singapore experience. <i>Endocrine-related cancer</i> , 27(9), R307-R327.	Análise	N/A	Singapura	Recomendamos a priorização por indicação clínica e modificações na prática, a fim de organizar recursos restritos para a prestação de cuidados centrados no paciente sem comprometer os resultados oncológicos.	
Coles, C. E., Aristei, C., Bliss, J., Boersma, L., Brunt, A. M., Chatterjee, S., ... & Rivera, S. (2020). International guidelines on radiation therapy for breast cancer during the COVID-19 pandemic. <i>Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))</i> , 32(5), 279.	Editorial	N/A	N/A	Há uma necessidade urgente de compartilhar conhecimentos e oferecer orientação de emergência para a radioterapia (RT) da mama durante a pandemia de COVID-19.	
Curigliano, G., Cardoso, M. J., Poortmans, P., Gentilini, O., Pravettoni, G., Mazzocco, K., ... & Cardoso, F. (2020). Recommendations for triage, prioritization	Guideline	N/A	N/A	Na pandemia de COVID-19, recomendamos a suspensão do rastreamento mamário de rotina e o tratamento ambulatorial para as	



and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. <i>The Breast</i> , 52, 8-16.				pacientes com CM.	
Dave, R. V., Kim, B., Courtney, A., O'Connell, R., Rattay, T., Taxiarchi, V. P., ... & Kirwan, C. C. (2021). Breast cancer management pathways during the COVID-19 pandemic: outcomes from the UK 'Alert Level 4' phase of the B-MaP-C study. <i>British journal of cancer</i> , 124(11), 1785-1794.	Estudo de coorte	3776	Reino Unido	A maioria das decisões alteradas por COVID estava alinhada com as diretrizes pré-COVID, então é improvável que a sobrevivência ao CM seja impactada negativamente pela pandemia. O impacto de atrasos no diagnóstico do permanece desconhecido.	
Dietz, J. R., Moran, M. S., Isakoff, S. J., Kurtzman, S. H., Willey, S. C., Burstein, H. J., ... & Yao, K. A. (2020). Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. <i>Breast cancer research and treatment</i> , 181(3), 487-497.	Editorial	N/A	N/A	Os três níveis de prioridade definidos refletem a urgência do tratamento na pandemia, resultando em recomendações de gestão multidisciplinar que considerem a carga pandêmica no sistema de saúde.	
Dowsett, M., Ellis, M. J., Dixon, J. M., Gluz, O., Robertson, J., Kates, R., ... & Harbeck, N. (2020). Evidence-based guidelines for managing patients with primary ER+ HER2- breast cancer deferred from surgery due to the COVID-19 pandemic. <i>NPJ Breast Cancer</i> , 6(1), 1-10.	Guideline	N/A	N/A	Com base na expressão de ER e / ou PgR do tumor no diagnóstico e Ki67 basal, pacientes na pós-menopausa com câncer de mama precoce HER2- RH+ podem ser estratificados para cirurgia imediata ou NAC, e outros selecionados para NeoET. Os demais pacientes dependem da avaliação do Ki67.	
Eijkelboom, A. H., de Munck, L., Vrancken Peeters, M. J. T., Broeders, M. J., Strobbe, L. J., Bos, M. E., ... & Siesling, S. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis, stage, and initial treatment of breast cancer in the Netherlands: a population-based study. <i>Journal of hematology &amp; oncology</i> , 14(1), 1-12.	Pesquisa Científica - estudo de população-base	16292	Países Baixos	A incidência de câncer de mama caiu no início de 2020 e as abordagens de tratamento se adaptaram rapidamente.	
Elghazawy, H., Bakkach, J., Zaghoul, M. S., Abusanad, A., Hussein, M. M., Alorabi, M., ... & Al-Sukhun, S. (2020). Implementation of breast cancer continuum of care in low-and middle-income countries during the COVID-19 pandemic. <i>Future Oncology</i> , 16(31), 2551-2567.	Artigo de Revisão	N/A	N/A	Direcionar esforços e apoio financeiro às diretrizes estratificadas por recursos são importantes para planejar cuidados de CM em LMIC durante a pandemia. Atenção deliberada deve ser dada aos pacientes com CM, especialmente aqueles com comorbidades, doença metastática e que recebem tratamento ativo.	
Fares, J. E., El Tomb, P., Khalil, L. E., Atwani, R. W., Moukadem, H. A., Awada, A., & El Saghier, N. S. (2020). Metronomic chemotherapy for patients with metastatic breast cancer: Review of effectiveness and potential use during pandemics. <i>Cancer treatment reviews</i> , 89, 102066.	Revisão	N/A	Beirute, Líbano	Quimioterapia metronômica oral é uma opção razoável para tratar pacientes com câncer de mama metastático na pandemia devido a sua baixa toxicidade, método de tratamento no próprio domicílio dos pacientes, facilidade no acompanhamento via telemedicina e por economizar recursos humanos e hospitalares.	
Fedele, P., Ferro, A., Sanna, V., La Verde, N., Paris, I., & Chiari, R. (2021). Exploring metastatic breast cancer treatment changes during COVID-19 pandemic. <i>Journal of Chemotherapy</i> , 33(4), 263-268.	Artigo de Revisão	N/A	Itália	As mudanças no tratamento do CM metastático na pandemia foram heterogêneas entre os centros italianos. Os oncologistas italianos preferiram diminuir os tratamentos de câncer, especialmente em alguns subgrupos de	

				pacientes com CM metastático.	
Ferro, A., Cristofolini, P., Garcia-Etienne, C. A., Caffo, O., Pellegrini, M., Fantò, C., ... & Guarrera, G. M. (2021). Learning from organisational changes in the management of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic: Preparing for a second wave at a breast unit in northern Italy. <i>The International Journal of Health Planning and Management</i> , 36(4), 1030-1037.	Estudo perspectivo		Trento, Itália	É necessário equilibrar o risco de progressão do câncer com o risco de se infectar. Decisões foram feitas por um conselho virtual multidisciplinar que levou em consideração os riscos e benefícios do tratamento e distinguiu aqueles que necessitavam de tratamento imediato daqueles cujo tratamento poderia ser atrasado.	
Gasparri, M. L., Gentilini, O. D., Lueftner, D., Kuehn, T., Kaidar-Person, O., & Poortmans, P. (2020). Changes in breast cancer management during the Corona Virus Disease 19 pandemic: an international survey of the European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (EUBREAST). <i>The Breast</i> , 52, 110-115.	Artigo de Revisão	377	N/A	A taxa de resposta rápida e alta reflete a importância do tópico e a ansiedade dos médicos que estão controlando pacientes com CM para comparar as práticas durante a pandemia de COVID-19.	Investigações futuras irão demonstrar se essas mudanças afetaram os resultados dos pacientes.
Holmes, D. R. (2020). Breast cancer care during a pandemic: an opportune time for cryoablation? <i>Breast cancer research and treatment</i> , 182(3), 515-521.	Editorial	N/A	Califórnia, USA	Evidências apoiam o uso seletivo da crioblação como medida definitiva ou paliativa no manejo do CM em períodos de recursos limitados, pois elimina a necessidade de equipe e equipamentos da sala de cirurgia, diminuindo assim, o risco de transmissão e a necessidade de dispositivos de proteção individual.	
Ismaili, N., & El Majjaoui, S. (2020). Management of breast cancer during COVID-19 pandemic in Morocco. <i>The Breast Journal</i> .	Comentário	N/A	N/A	Adiar triagem; limitar hospitalizações; priorizar teleconsultas; adiar a cirurgia de carcinoma in situ e cânceres de baixo grau; favorecer quimioterapia de 3 semanas; usar fatores estimuladores de colônias de granulócitos; prevenir neutropenia grave; retardar a radioterapia adjuvante para baixo risco; favorecer RT hipofracionada; preferir terapias orais em CM metastático.	
Kawate, T., Yoshida, A., Sugae, S., Asaga, S., Kaise, H., Saji, S., Yamauchi, C., Miyoshi, Y., Yamauchi, H., & Ishikawa, T. (2021). Recommendations for the management of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic from the Japan Breast Cancer Society. <i>Breast cancer</i> (Tokyo, Japan), 28(2), 247-253.	Editorial	N/A	Japão	As recomendações visam fornecer orientação para os planos centrados no paciente. A prioridade variará de acordo com o nível de infecção por COVID-19, a aceitação de pacientes infectados e a disponibilidade de recursos médicos.	
Liu, B. L., Ma, F., Wang, J. N., Fan, Y., Mo, H. N., & Xu, B. H. (2020). Health management of breast cancer patients outside the hospital during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease. <i>Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese Journal of Oncology]</i> , 42(4), 288-291.	Análise	N/A	China	Deve-se considerar a prevenção da epidemia de moradia, o estágio da doença e o esquema terapêutico prévio para decidir o próximo. Se necessário, a visita ao hospital deve ser adiada com esquemas alternativos de tratamento, atentando-se também ao aconselhamento psicológico.	
Machiels, M., Weytjens, R., Bauwens, W., Vingerhoed, W., Billiet, C., Huget, P., ... & Kaidar-Person, O. (2021). Accelerated adaptation of ultrahypofractionated radiation therapy for breast cancer at the time of the COVID-19 pandemic. <i>Clinical</i>	Editorial	102	N/A	Adotou-se o ultra-hipofracionamento para radioterapia pós-operatória em CM para reduzir a exposição com tratamento sem demora. Esse ultra-hipofracionamento foi implementado com fluidez, com melhor precisão e	As descobertas endossam o uso contínuo desse método para todos os

<i>Oncology</i> , 33(3), e166-e171.				baixas taxas de toxicidade precoce.	pacientes com linfonodo negativo.
Manoj Gowda S, Kabeer, K. K., Jafferbhoy, S., Marla, S., Soumian, S., Misra, V., Narayanan, S., & Brunt, A. M. (2020). Breast Cancer Management Guidelines During COVID-19 Pandemic. <i>The Indian journal of surgery</i> , 1–8. Advance online publication.	Artigo de Revisão	N/A	N/A	A pandemia COVID-19 representou um desafio no tratamento do CM. As modificações apresentadas podem ser úteis para definir decisões de tratamento.	
Martin, Miguel <i>et al.</i> GEICAM Guidelines for the Management of Patients with Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic in Spain. <i>The Oncologist</i> . V. 25, p. 1339-1345. 2020.	Guideline	N/A	Espanha	Os profissionais de saúde precisam avaliar cada tratamento de CM e visita hospitalar para minimizar os riscos, mantendo a eficácia do tratamento. Essas diretrizes de especialistas podem ser úteis para facilitar a tomada de decisões médicas em uma pandemia mundial sem recursos de sobra.	
Moher, D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA*. <i>Epidemiologia e Serviços de Saúde</i> . 24(2), 335-342.	Guideline	N/A	Brasil	Revisões sistemáticas e meta-análises se tornaram extremamente importantes na assistência e atualização na área de saúde. Porém, a qualidade dos relatos das revisões sistemáticas varia, limitando a habilidade dos leitores de avaliar os pontos fortes e fracos dessas revisões.	
Park, K. U., Gregory, M., Bazan, J., Lustberg, M., Rosenberg, S., Blinder, V., ... & Thompson, A. (2021). Neoadjuvant endocrine therapy use in early stage breast cancer during the covid-19 pandemic. <i>Breast cancer research and treatment</i> , 188(1), 249-258.	Pesquisa de campo - médicos dos EUA	114	N/A	Mais médicos preferiram NET para ER + BC durante a pandemia em comparação com o pré-pandemia. À medida que a duração do NET se estendia, mais provedores favoreciam a ALND na doença axilar metastática de baixo volume.	
Soran, A., Gimbel, M., & Diego, E. (2020). Breast cancer diagnosis, treatment and follow-up during COVID-19 pandemic. <i>European Journal of Breast Health</i> , 16(2), 86.	Editorial	N/A	Estados Unidos	Minimizar a utilização de recursos e suprimentos médicos para procedimentos não urgentes; visitas ao hospital levam a exposição ao risco de contratação do COVID-19.	
Thompson, C. K., Lee, M. K., Baker, J. L., Attai, D. J., & DiNome, M. L. (2020). Taking a second look at neoadjuvant endocrine therapy for the treatment of early stage estrogen receptor positive breast cancer during the COVID-19 outbreak. <i>Annals of surgery</i> , 272(2), e96.	Análise	N/A	Califórnia, Los Angeles	NET para pacientes com câncer de mama ER positivo é uma abordagem segura com baixa toxicidade. Isso deve fornecer segurança para pacientes e médicos durante esses tempos incertos. Impulsionado pela necessidade de reduzir a cirurgia, o NET ainda pode ganhar uma posição no tratamento desse câncer em estágio inicial.	
Viale, G., Licata, L., Sica, L., Zambelli, S., Zucchinelli, P., Rognone, A., ... & Bianchini, G. (2020). Personalized Risk-Benefit Ratio Adaptation of Breast Cancer Care at the Epicenter of COVID-19 Outbreak. <i>The oncologist</i> , 25(7), e1013-e1020.	Artigo de Revisão	N/A	Itália	Estratégias de mitigação devem ser adotadas para reduzir a chance de infecção nos pacientes com câncer. Ao mesmo tempo, cuidados e tratamentos abaixo do ideal podem resultar em piora de resultados.	
Yahyaoui, Y., Ghodhban, Z., Hamdi, A., Letaief, F., Zenzri, Y., Ben Said, A., ... & Mezlini, A. (2020). Suggestion of Tunisia's medical oncologist in the	Comentário	N/A	Tunísia	Recomenda-se a remoção de 5FU, redução da dose de docetaxel para 75mg/m, uso de GCSF e quimioterapia oral para CM metastático como 4ª linha	

management of breast cancer during COVID-19 pandemic. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> , 26(7), 1732-1734.				de tratamento. Trastuzumabe por 6 meses e inibidores de CDK6 e CDK4 para CM metastático ER+. Agonista LHRH a cada 3 meses e terapia hormonal para CM ER+.
Zefei, J. & Jianbin, L. (2020). Ten hot issues on diagnosis and treatment of breast câncer under theout break of novel coronavirus pneumonia. <i>Jornal Médico Chinês</i> . 100(10), 721-723.	Guideline	N/A	China	Ao enfrentar os pacientes, os médicos precisam levar em consideração o impacto de vários fatores, como prevenção e controle de epidemias, tratamento de doenças e alocação de recursos médicos, o que também está testando os médicos.

Fonte: Autores.

## Referências

- Barba, M., Krasniqi, E., Pizzuti, L., Mazzotta, M., Marinelli, D., Giuliano, G., & Vici, P. (2021). COVID-19 risk in breast cancer patients receiving CDK4/6 inhibitors: literature data and a monocentric experience. *The Breast Journal*, 27(4), 359-362.
- Brown, J. M., Wasson, M. C. D., & Marcato, P. (2021). Triple-Negative Breast Cancer and the COVID-19 Pandemic: Clinical Management Perspectives and Potential Consequences of Infection. *Cancers*, 13(2), 296.
- Buonomo, O. C., Materazzo, M., Pellicciaro, M., Caspi, J., Piccione, E., & Vanni, G. (2020). Tor Vergata University-Hospital in the beginning of COVID-19-Era: Experience and recommendation for breast cancer patients. *In vivo*, 34(3 suppl), 1661-1665.
- Chan, J. J., Sim, Y., Ow, S. G. W., Lim, J. S. J., Kusumawidjaja, G., Zhuang, Q., & Tan, T. J. Y. (2020). The impact of COVID-19 on and recommendations for breast cancer care: the Singapore experience. *Endocrine-related cancer*, 27(9), R307-R327.
- Coles, C. E., Aristei, C., Bliss, J., Boersma, L., Brunt, A. M., Chatterjee, S., & Rivera, S. (2020). International guidelines on radiation therapy for breast cancer during the COVID-19 pandemic. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 32(5), 279.
- Curigliano, G., Cardoso, M. J., Poortmans, P., Gentilini, O., Pravettoni, G., Mazzocco, K., & Cardoso, F. (2020). Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. *The Breast*, 52, 8-16.
- Dave, R. V., Kim, B., Courtney, A., O'Connell, R., Rattay, T., Taxiarchi, V. P., & Kirwan, C. C. (2021). Breast cancer management pathways during the COVID-19 pandemic: outcomes from the UK 'Alert Level 4' phase of the B-MaP-C study. *British journal of cancer*, 124(11), 1785-1794.
- Dietz, J. R., Moran, M. S., Isakoff, S. J., Kurtzman, S. H., Willey, S. C., Burstein, H. J., & Yao, K. A. (2020). Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast cancer research and treatment*, 181(3), 487-497.
- Dowsett, M., Ellis, M. J., Dixon, J. M., Gluz, O., Robertson, J., Kates, R., & Harbeck, N. (2020). Evidence-based guidelines for managing patients with primary ER+ HER2- breast cancer deferred from surgery due to the COVID-19 pandemic. *NPJ Breast Cancer*, 6(1), 1-10.
- Eijkelboom, A. H., de Munck, L., Vrancken Peeters, M. J. T., Broeders, M. J., Strobbe, L. J., Bos, M. E., & Siesling, S. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis, stage, and initial treatment of breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Journal of hematology & oncology*, 14(1), 1-12.
- Elghazawy, H., Bakkach, J., Zaghoul, M. S., Abusanad, A., Hussein, M. M., Alorabi, M., & Al-Sukhun, S. (2020). Implementation of breast cancer continuum of care in low-and middle-income countries during the COVID-19 pandemic. *Future Oncology*, 16(31), 2551-2567.
- Fares, J. E., El Tomb, P., Khalil, L. E., Atwani, R. W., Moukadem, H. A., Awada, A., & El Saghir, N. S. (2020). Metronomic chemotherapy for patients with metastatic breast cancer: Review of effectiveness and potential use during pandemics. *Cancer treatment reviews*, 89, 102066.
- Fedele, P., Ferro, A., Sanna, V., La Verde, N., Paris, I., & Chiari, R. (2021). Exploring metastatic breast cancer treatment changes during COVID-19 pandemic. *Journal of Chemotherapy*, 33(4), 263-268.
- Ferro, A., Cristofolini, P., Garcia-Etienne, C. A., Caffo, O., Pellegrini, M., Fantò, C., & Guarnera, G. M. (2021). Learning from organisational changes in the management of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic: Preparing for a second wave at a breast unit in northern Italy. *The International Journal of Health Planning and Management*, 36(4), 1030-1037.
- Gasparri, M. L., Gentilini, O. D., Lueftner, D., Kuehn, T., Kaidar-Person, O., & Poortmans, P. (2020). Changes in breast cancer management during the Corona Virus Disease 19 pandemic: an international survey of the European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (EUBREAST). *The Breast*, 52, 110-115.
- Holmes, D. R. (2020). Breast cancer care during a pandemic: an opportune time for cryoablation?. *Breast cancer research and treatment*, 182(3), 515-521.
- Ismaili, N., & El Majjaoui, S. (2020). Management of breast cancer during COVID-19 pandemic in Morocco. *The Breast Journal*.
- Kawate, T., Yoshida, A., Sugae, S., Asaga, S., Kaise, H., Saji, S., Yamauchi, C., Miyoshi, Y., Yamauchi, H., & Ishikawa, T. (2021). Recommendations for the management of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic from the Japan Breast Cancer Society. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, 28(2), 247-253.

- Liu, B. L., Ma, F., Wang, J. N., Fan, Y., Mo, H. N., & Xu, B. H. (2020). Health management of breast cancer patients outside the hospital during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese Journal of Oncology]*, 42(4), 288-291.
- Machiels, M., Weytjens, R., Bauwens, W., Vingerhoed, W., Billiet, C., Huget, P., & Kaidar-Person, O. (2021). Accelerated adaptation of ultrahypofractionated radiation therapy for breast cancer at the time of the COVID-19 pandemic. *Clinical Oncology*, 33(3), e166-e171.
- Manoj Gowda S, Kabeer, K. K., Jafferbhoy, S., Marla, S., Soumian, S., Misra, V., Narayanan, S., & Brunt, A. M. (2020). Breast Cancer Management Guidelines During COVID-19 Pandemic. *The Indian journal of surgery*, 1–8. Advance online publication.
- Moher, D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA\*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 24(2), 335-342.
- Park, K. U., Gregory, M., Bazan, J., Lustberg, M., Rosenberg, S., Blinder, V., & Thompson, A. (2021). Neoadjuvant endocrine therapy use in early stage breast cancer during the covid-19 pandemic. *Breast cancer research and treatment*, 188(1), 249-258.
- Soran, A., Gimbel, M., & Diego, E. (2020). Breast cancer diagnosis, treatment and follow-up during COVID-19 pandemic. *European Journal of Breast Health*, 16(2), 86.
- Thompson, C. K., Lee, M. K., Baker, J. L., Attai, D. J., & DiNome, M. L. (2020). Taking a second look at neoadjuvant endocrine therapy for the treatment of early stage estrogen receptor positive breast cancer during the COVID-19 outbreak. *Annals of surgery*, 272(2), e96.
- Viale, G., Licata, L., Sica, L., Zambelli, S., Zucchinelli, P., Rognone, A., & Bianchini, G. (2020). Personalized Risk–Benefit Ratio Adaptation of Breast Cancer Care at the Epicenter of COVID-19 Outbreak. *The oncologist*, 25(7), e1013-e1020.
- Yahyaoui, Y., Ghodhbani, Z., Hamdi, A., Letaief, F., Zenri, Y., Ben Said, A., & Mezlini, A. (2020). Suggestion of Tunisia’s medical oncologist in the management of breast cancer during COVID-19 pandemic. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(7), 1732-1734.
- Zefei, J. & Jianbin, L. (2020). Ten hot issues on diagnosis and treatment of breast câncer under theout break of novel coronavirus pneumonia. *Jornal Médico Chinês*. 100(10), 721-723.