

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JATAINA ROSA CHEDEECK DE SOUZA E SILVA  
RENATA MARIA DE MOURA

**USO DO TRASTUZUMABE NO CÂNCER DE MAMA  
HER2+**

RECIFE/2024

JATAINA ROSA CHEDEECK DE SOUZA E SILVA  
RENATA MARIA DE MOURA

## **USO DO TRASTUZUMABE NO CÂNCER DE MAMA HER2+**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em  
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -  
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão  
do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Wesley Felix de Oliveira.

RECIFE/2024

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Laís Cardoso, CRB-4/PE-1753/P.

S719u Souza e Silva, Jataina Rosa Chedeeck de Souza.  
Uso do trastuzumabe no câncer de mama HER2+ / Jataina Rosa Chedeeck de Souza e Silva; Renata Maria de Moura. - Recife: Edição do Autor, 2024.  
28 p. : il. color.

Orientador(a): Dr. Wesley Felix de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso - Centro Universitário Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Farmácia, 2024.

Inclui Referências.

1. Trastuzumabe. 2. Her2 positivo. 3. Câncer de mama. 4. Benefícios. I. Moura, Renata Maria de. II. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. III. Título.

CDU: 615

Jataina Rosa:

*À Darcione Rosa (Mãe)*

*Fernando (Pai)*

*Jacqueline Rosa (Irmã)*

*João Gabriel (Filho) e*

*Carlos Eduardo (Marido)*

Renata Maria:

*À Deus*

*Severina Maria (Mãe) e*

*Josefa (Avó)*

## **AGRADECIMENTOS**

Gratidão a Deus por minha vida, e por me ajudar sempre a ultrapassar todos obstáculos encontrados no caminho e ao longo do curso. A minha mãe Darcione Rosa, meu Pai Fernando, minha irmã Jacqueline Rosa, a meu filho João Gabriel e marido Carlos Eduardo. Pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Pois em todos os momentos estão presentes e compreendem a minha ausência no decorrer desses anos para hoje está concluído mais essa etapa. Ao orientador Wesley Felix, pelas correções e ensinamentos dando todo auxílio necessário para a conclusão do TCC.

Jataina Rosa Chedeeck de Souza e Silva

Primeiramente Agradeço a Deus que me deu oportunidade, força de vontade e coragem para superar todos os desafios. E não permitiu que eu desistisse no momento de sofrimento. Agradeço a minha mãe por todo apoio, paciência e compreensão, a minha avó, meus irmãos e meus sobrinhos, todos que oraram por mim. Agradeço também ao meu orientador Wesley Felix de Oliveira e por fim posso dizer que valeu a pena. "Porque dEle, por Ele e para Ele são todas as coisas, Glória para Ele eternamente ". Romanos 11;36

Renata Maria de Moura

*“A verdadeira força se revela nos momentos de superação, quando enfrentamos o impossível e emergimos mais fortes e resilientes.”*

## RESUMO

O câncer é uma condição patológica complexa e heterogênea que abrange um conjunto de mais de 100 doenças. Essas doenças são caracterizadas pelo crescimento celular desregulado e descontrolado, resultando na formação de tumores malignos. Esse processo é apresentado por alterações genéticas e epigenéticas que conferem às células cancerosas a capacidade de evadir os mecanismos de controle de crescimento normais do organismo. Existem diferentes tipos de neoplasias e o câncer de mama é considerado o segundo tipo mais incidente no Brasil e globalmente, seu tratamento apresenta como principal aliado o uso do trastuzumabe. Este medicamento é especialmente eficaz no tratamento do câncer de mama HER2+, um tipo que apresenta uma superexpressão da proteína HER2, associada a um crescimento mais agressivo das células tumorais. Diante disso, objetivo deste trabalho foi de investigar a utilização do trastuzumabe no tratamento de pacientes diagnosticadas com câncer de mama HER-2 positivo. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, para estudo descritivo retrospectivo no período de 2019 a 2024, através das bases de dados Scielo, Pubmed, Lilacs, Medline. Para compor os resultados e a discussão, foram utilizados 8 artigos que demonstraram a eficácia do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo, incluindo casos com metástases cerebrais. Os estudos mostram aumento significativo na sobrevida, eficácia contra metástases cerebrais e melhoria na qualidade de vida, apesar de efeitos adversos como neutropenia, insuficiência cardíaca e doença pulmonar intersticial, destacando a necessidade de monitoramento rigoroso durante o tratamento. Pode ser concluído que o tratamento do câncer de mama HER2-positivo, o trastuzumabe emerge como uma peça fundamental. Apresentando também benefícios para pacientes com metástases cerebrais.

**Palavras-chave:** Trastuzumabe; Her2 positivo; Câncer de mama; Benefícios

## **ABSTRACT**

Cancer is a complex and heterogeneous pathological condition that encompasses a set of more than 100 diseases. These diseases are characterized by unregulated and uncontrolled cell growth, resulting in the formation of malignant tumors. This process is presented by genetic and epigenetic changes that give cancer cells the ability to evade the body's normal growth control mechanisms. There are different types of neoplasms and breast cancer is considered the second most common type in Brazil and globally, its main treatment is the use of trastuzumab. This medicine is especially effective in treating HER2+ breast cancer, a type that presents an overexpression of the HER2 protein, associated with more aggressive growth of tumor cells. Therefore, the objective of this work was to investigate the use of trastuzumab in the treatment of patients diagnosed with HER-2 positive breast cancer. An integrative literature review was carried out for a retrospective descriptive study from 2019 to 2024, using the Scielo, Pubmed, Lilacs, Medline databases. To compose the results and discussion, 8 articles were used that demonstrated the effectiveness of trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer, including cases with brain metastases. Studies show a significant increase in survival, efficacy against brain metastases and improvement in quality of life, despite adverse effects such as neutropenia, heart failure and interstitial lung disease, highlighting the need for close monitoring during treatment. It can be concluded that in the treatment of HER2-positive breast cancer, trastuzumab emerges as a fundamental player. It also presents benefits for patients with brain metastases.

**Keywords:** Trastuzumab; Her2 positive; Breastcancer; Benefits.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Características das neoplasias benignas e malignas..... | 15 |
| <b>Figura 2.</b> Nódulos Mamários.....                                   | 17 |
| <b>Figura 3.</b> Estrutura química do trastuzumabe.....                  | 21 |
| <b>Figura 4.</b> Mecanismo de ação do trastuzumabe.....                  | 22 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**ADCC**- Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos

**BCBM**-Breastcancerbrainmetastase

**BCBMS** -Breastcancerbrainmetastases

**BMS**- Bristol Myers Squibb

**BRCA1**-BreastCancer gene 1

**BRCA2**-BreastCancer gene 2

**CORR**- confirmedobjective response rate

**DECS**- Descritores Ciências da Saúde

**DNA**- ácido desoxirribonucleico

**HCl**- Ácido Clorídrico

**HER2**-Humanepidermalgrowthfactor receptor 2

**IGG**- imunoglobulina G

**IGG1**-munoglobulina G1

**INCA**- Instituto Nacional de Câncer

**KDA** -Kill/Death/Assistance

**LILACS**- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

**MEDLINE**-NationalLibraryof Medicine

**MPFS**-EdianProgressionFreeSurvival

**ORR**- Objective Response Rate

**PDX**-Patientderivedxenografts

**PI3K/AKT**-Inibidores de Fosfatidilinositol-3- Cinase

**PTEN** -hosphataseandtsin homologue

**RE-β**- Receptores de Estrogênio

**SCIELO**- ScientificElectronicLibray Online

**SNC**- Sistema Nervoso Central

**SUS**- Sistema Único de Saúde

**T-DXd** - TrastuzumabeDeruxtecana

**PUBMED**- US National Library of Medicine NationalInstitutesof Health

**USP**- Universidade de São Paulo

## SUMÁRIO

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>                                             | <b>12</b> |
| <b>2.OBJETIVOS</b>                                              | <b>14</b> |
| <b>2.1 Objetivo geral</b>                                       | <b>14</b> |
| <b>2.2 Objetivos específicos</b>                                | <b>14</b> |
| <b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b>                                    | <b>15</b> |
| <b>3.1 Neoplasias</b>                                           | <b>15</b> |
| <b>3.2 Neoplasia Mamária</b>                                    | <b>17</b> |
| 3.2.1 <i>Manifestações clínicas</i>                             | 17        |
| 3.2.2 <i>Fisiopatologia</i>                                     | 18        |
| 3.2.3 <i>Epidemiologia</i>                                      | 19        |
| 3.2.4 <i>Diagnóstico</i>                                        | 19        |
| 3.2.5 <i>Tratamento padrão</i>                                  | 20        |
| <b>3.2 Herceptin (Trastuzumabe)</b>                             | <b>21</b> |
| 3.2.1 <i>Mecanismo de ação do Herceptin (trastuzumabe)</i>      | 22        |
| 3.2.2 <i>Farmacodinâmica</i>                                    | 23        |
| 3.2.3 <i>Farmacocinética</i>                                    | 23        |
| <b>3.3 Papel do farmacêutico no monitoramento farmacológico</b> | <b>23</b> |
| <b>4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO</b>                             | <b>25</b> |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>                                | <b>26</b> |
| <b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>                                   | <b>36</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                                              | <b>37</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer, ou neoplasia maligna, é uma condição patológica complexa e heterogênea que abrange um conjunto de mais de 100 doenças. Essas doenças são caracterizadas pelo crescimento celular desregulado e descontrolado, resultando na formação de tumores malignos. Este processo é mediado por uma série de alterações genéticas e epigenéticas que conferem às células cancerosas a capacidade de evadir os mecanismos de controle de crescimento normais do organismo (Amaral *et al.*, 2024).

Essas células neoplásicas possuem propriedades como evasão do apoptose, crescimento ilimitado e angiogênese sustentada, facilitando assim sua proliferação e disseminação para tecidos adjacentes e distantes através do sistema linfático ou circulatório, em um processo conhecido como metástase (Sousa *et al.*, 2020). Estima-se que um em cada cinco homens e uma a cada seis mulheres desenvolvam algum tipo de câncer ao longo da vida. Tornando-se a principal causa de morte a nível global, responsável por 70% do índice de mortalidade em países de baixa e média renda (Santos, 2018).

De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer, em 2018, foram registrados mais de 14 milhões de novos casos de câncer e mais de 8 milhões de mortes estimadas em nível mundial. No Brasil, no mesmo ano, foram registradas 200 mil mortes relacionadas ao câncer, onde um total de 103 mil eram mulheres afetadas por diferentes tipos de neoplasias, das quais 16.724 foram atribuídas ao câncer de mama. O câncer de mama é considerado o segundo tipo mais incidente no Brasil e globalmente (Renal, 2018).

O desenvolvimento do câncer de mama envolve uma complexa interação entre fatores ambientais e predisposição genética do hospedeiro. Esta condição surge como resultado de uma disfunção celular, na qual as células epiteliais sofrem crescimento e multiplicação desordenados. Ao contrário das células normais, que possuem mecanismos de controle de multiplicação e aderência tecidual, as células cancerígenas exibem falta de regulação na multiplicação, independência para sobreviver sem aderência celular e capacidade de invadir tecidos adjacentes (Picazo *et al.*, 2021).

A regulação normal da morte celular programada é alterada por mutações genéticas em proteínas e vias metabólicas, como exemplificado pela mutação no gene do PTEN em alguns casos de câncer de mama, que resulta na ativação contínua da via PI3K/AKT, conferindo resistência à apoptose celular (Mucciaccito; Santos, 2023).

Diante disso, o câncer de mama pode ser dividido em 2 subtipos, lumial e sem expressão hormonal. O subtipo lumial representa pouco mais de 60% dos cânceres de mama e é caracterizado pela expressão de receptores hormonais de estrogênio e/ou progesterona. Já o subtipo sem expressão hormonal abrange cerca de 40% dessa patologia e é caracterizado pela ausência de receptores hormonais de estrogênio e progesterona. O subtipo de câncer de mama que não expressa receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e também não expressa o receptor de fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) é conhecido como câncer de mama triplo negativo (Bartsch, 2020).

O receptor HER2 é um biomarcador crucial encontrado na superfície das células tumorais em aproximadamente 15 a 20% dos casos de tumores mamários. Este receptor desempenha um papel fundamental na regulação da multiplicação celular, o que contribui para a capacidade de metástase do tumor e, conseqüentemente, para uma progressão mais agressiva da doença. O tratamento para esse subtipo geralmente envolve quimioterapia e terapias direcionadas, como o trastuzumabe (Herceptin) no caso de HER2 positivo, devido à falta de resposta aos tratamentos hormonais (Palmero *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de tratamentos direcionados, como o trastuzumabe, revolucionou o cenário do câncer de mama, melhorando significativamente o prognóstico para pacientes com esse subtipo. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal que atua diretamente sobre o receptor HER2, inibindo sua atividade e interrompendo vias de sinalização celular que promovem o crescimento do tumor. Na terapia inicial para câncer de mama HER2-positivo metastático, o trastuzumabe é frequentemente combinado com outros agentes, como pertuzumabe e um taxano (Benevides; Batista, 2021). Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico visando avaliar o uso e a eficácia do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama.

## **2.OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Investigar a utilização do trastuzumabe no tratamento de pacientes diagnosticadas com câncer de mama HER-2 positivo.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Analisar a eficácia clínica do trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2-positivo;
- Investigar os possíveis efeitos colaterais e reações adversas do consumo da trastuzumabe nessas pacientes;
- Identificar o impacto econômico do uso do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo.

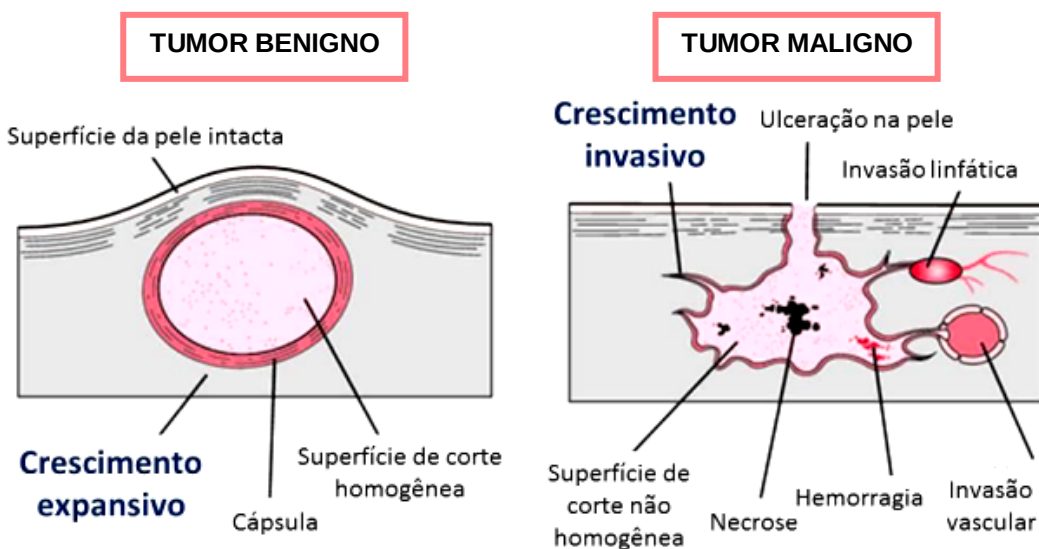
### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Neoplasias

Uma neoplasia é uma proliferação anormal e descontrolada de células, caracterizada pela perda da regulação normal do crescimento celular. Esse processo resulta na formação de um tumor, que pode ser benigno ou maligno (Figura 1). Neoplasias malignas exibem características como pleomorfismo celular, alta relação núcleo-citoplasma, padrões de crescimento infiltrativos e presença de mitoses atípicas. Além disso, podem desenvolver angiogênese descontrolada, facilitando a disseminação metastática para outros tecidos e órgãos. Por outro lado, neoplasias benignas apresentam uma arquitetura celular mais organizada e semelhante ao tecido de origem, com baixa atividade mitótica e ausência de invasão tecidual ou metastização (Bonotto; Amaral, 2020).

Na condição de malignidade, as células tumorais adquirem a capacidade de se replicar de forma desordenada, escapando dos mecanismos de controle de crescimento celular. Além disso, as neoplasias resultam de uma série de alterações genéticas e epigenéticas que ocorrem nas células normais ao longo do tempo, podendo também ser influenciadas por fatores ambientais e comportamentais (Bezerra, 2021).

Figura 1. Características das neoplasias benignas e malignas.



Fonte: Webnode (2019).

As neoplasias benignas são geralmente encapsuladas, de crescimento lento e não invadem tecidos adjacentes. Elas tendem a manter uma forma bem definida e regular, e suas células se assemelham às células normais do tecido de origem. Por outro lado, as neoplasias malignas, ou cânceres, crescem rapidamente e podem invadir e destruir tecidos circundantes (Silveira *et al.*, 2019).

Essas células não possuem bordas bem definidas e apresentam células altamente anaplasias, com núcleos irregulares e grande variabilidade na forma e tamanho celular. Além disso, as neoplasias malignas têm a capacidade de se disseminar para outras partes do corpo, através da corrente sanguínea ou do sistema linfático, processo conhecido como metástase (Bernardino; Matsubara, 2022).

De acordo com a estimativa lançada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) no ano de 2023, é projetado que o Brasil apresente 704 mil casos novos de câncer anualmente durante os próximos anos 2023-2025. As regiões Sul e Sudeste concentram aproximadamente 70% dessa incidência. O câncer de pele não melanoma é o mais comum, representando 31,3% dos casos, seguido pelo câncer de mama feminino (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%) (INCA, 2023).

Em homens, o câncer de próstata prevalece em todas as regiões, com 72 mil novos casos estimados anualmente, enquanto que nas mulheres, o câncer de mama lidera com 74 mil novos casos por ano até 2025. A distribuição dos tipos de câncer varia de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) das regiões (INCA, 2023).

Nas mulheres, o câncer de mama é mais incidente, representando uma das neoplasias malignas mais comuns em todo o mundo. Essa predominância está intimamente ligada a fatores hormonais, genéticos e ambientais, sendo influenciada pela idade, história familiar, exposição a hormônios sexuais, estilo de vida e outros aspectos. A detecção precoce desempenha um papel crucial na redução da morbidade e mortalidade associadas a essa doença, destacando a importância da conscientização, exames de rastreamento regulares e medidas preventivas (Batista *et al.*, 2020).

### 3.2 Neoplasia Mamária

O câncer de mama é uma doença maligna que se desenvolve no tecido mamário, sendo uma das formas mais comuns de câncer entre as mulheres. Os sinais de alerta incluem a presença de um nódulo na mama ou próximo a ela, alterações na forma ou na aparência da mama, sensibilidade no mamilo e secreção anormal. À medida que o câncer avança, podem surgir sintomas adicionais, como dor óssea, gânglios linfáticos inchados, falta de ar e icterícia. O diagnóstico precoce é essencial para o sucesso do tratamento, sendo realizado por meio de exames de imagem e consultas médicas regulares (Batista *et al.*, 2020).

#### 3.2.1 Manifestações clínicas

Nos sintomas físicos a presença do nódulo mamário é um dos sinais mais comuns, podendo ser detectado durante o autoexame ou por exames médicos. Esses nódulos podem variar em tamanho, forma e textura, podendo ser indolores, duros e irregulares, ou mais brandos, globosos e bem definidos (Figura 2). Além disso, a dor mamária é outra manifestação física comum, variando de leve a intensa, podendo estar presente na mama afetada ou na área ao redor. Distúrbios do sono, como insônia e sono interrompido, também são relatados por muitas mulheres diagnosticadas, assim como a fadiga (Cruz *et al.*, 2023).

Figura 2. Nódulos Mamários



Fonte: Santos; Gonzaga (2018).

Além dos sintomas físicos, as pacientes com câncer de mama frequentemente enfrentam desafios psicológicos e mentais, incluindo estresse, estresse pós-traumático, ansiedade, depressão e comprometimento da função cognitiva. Esses aspectos emocionais podem impactar significativamente o bem-estar das mulheres durante e após o tratamento, afetando entre 40% e 80% dos casos (Bravo *et al.*, 2021).

### 3.2.2 Fisiopatologia

A base do câncer de mama está na disfunção celular, onde as células epiteliais mamárias sofrem um crescimento desordenado e uma multiplicação celular descontrolada. Um dos principais fatores que contribuem para esta condição é a mutação genética. A mutação do gene BRCA1 confere um risco de câncer de mama ao longo da vida de 60 a 85% e um risco de câncer de ovário de 15 a 40% (Marques; Mattos, 2023).

O gene BRCA2 também está associado ao câncer de mama e ovário. Esses genes desempenham um papel na correção de erros na codificação do DNA e na reparação de danos no DNA, como quebras na cadeia dupla e *crosslinks*. Mutações nesses genes podem interferir na reparação do DNA, levando à acumulação de mutações adicionais e, eventualmente, ao desenvolvimento de câncer (Freitas *et al.*, 2019).

O oncogene HER2/neu é outro componente de relevância no câncer de mama, pois sua sobre expressão ou amplificação ocorre em 15-30% dos carcinomas invasivos da mama. A proteína HER2 regula o crescimento celular normal quando produzida em níveis normais, mas sua super expressão pode levar ao crescimento celular descontrolado (Balattiet *et al.*, 2019).

Embora os genes sejam responsáveis por uma pequena porcentagem de todos os casos de câncer de mama, existem outros fatores genéticos, ambientais e hormonais que contribuem para o risco individual de desenvolver a doença. Esses fatores podem incluir a exposição a carcinógenos, a influência do microambiente tumoral, fatores de risco não observáveis e desregulação da síntese de esteroides sexuais (Costa, 2022).

Cerca de 70% dos casos de câncer de mama apresentam altos níveis de RE- $\alpha$ , associados à carcinogênese, e baixos níveis de RE- $\beta$ , que parecem

ter um efeito protetor. Além disso, a progesterona, cuja expressão é estimulada pelos receptores de estrogênio, também desempenha um papel na regulação do crescimento celular (Chaoet *et al.*, 2024).

### 3.2.3 Epidemiologia

O câncer de mama é uma preocupação significativa de saúde pública, representando uma parcela substancial dos casos de câncer entre as mulheres. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) de 2020, foram estimados 66.280 novos casos no Brasil, o que corresponde a 29,7% do total de cânceres diagnosticados entre as mulheres. A distribuição da incidência por região revela disparidades socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde, com o Sudeste concentrando mais de 60% dos casos, seguido pelo Nordeste (27,8%) e Sul (23,4%) (INCA, 2020).

No período de 2009 a 2018, a mortalidade por câncer de mama entre as mulheres representou uma parcela significativa do total de óbitos, totalizando 2,72% dos 5.315.155 óbitos registrados nesse período. As taxas de mortalidade variaram por região, sendo a menor porcentagem na região Norte (1,54% a 2,37%) e a maior no Sul (2,88% a 3,29%) (INCA, 2019).

### 3.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico do câncer de mama depende significativamente de uma série de exames. Entre os principais métodos diagnósticos utilizados estão o exame de toque, a mamografia, ultrassonografia mamária, ressonância magnética mamária e biópsia (Bernardes *et al.*, 2019).

O autoexame é essencial para a identificação de nódulos tanto na região dos seios como nas axilas. Já mamografia é amplamente reconhecida como "Padrão Ouro" em mastologia devido à sua acessibilidade, custo relativamente baixo e eficácia em detectar lesões pequenas e impalpáveis, mesmo em estágios iniciais da doença (Rodrigues *et al.*, 2021).

Em complemento, a ultrassonografia mamária é frequentemente usada como um acréscimo à mamografia, especialmente em mulheres mais jovens ou com mamas densas. Este exame fornece informações adicionais sobre a

natureza das lesões identificadas na mamografia e pode ajudar na orientação de biópsias (Alves *et al.*, 2023).

A ressonância magnética mamária, embora menos comum e mais cara, é uma opção sensível e não invasiva para avaliar a extensão do câncer de mama, especialmente em casos de mamas densas ou suspeita de metástase. Este exame é frequentemente usado em conjunto com a mamografia e a ultrassonografia (Kaufmann, 2021).

Já a biópsia é o procedimento definitivo para confirmar o diagnóstico de câncer de mama. Durante este procedimento, uma amostra de tecido suspeito é removida da mama e examinado. Existem diferentes técnicas de biópsia disponíveis, incluindo biópsia por agulha fina, biópsia por agulha grossa (*core biopsy*) e biópsia cirúrgica. No geral, o objetivo desses exames é identificar qualquer alteração suspeita nas mamas o mais cedo possível, permitindo um tratamento precoce e eficaz do câncer de mama (Lima; Silva; Vilarouca Neto, 2022).

### 3.2.5 Tratamento padrão

O tratamento padrão para o câncer de mama é individualizado, baseado na fase histopatológica e no tipo de tumor da paciente. Quando diagnosticado precocemente, o tratamento tem maior potencial curativo. O tratamento local geralmente envolve cirurgia, com ou sem reconstrução mamária, e radioterapia. Já o tratamento sistêmico inclui quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (terapia alvo), podendo ser administrados em conjunto ou isoladamente, dependendo do estágio do câncer e da resposta do indivíduo ao tratamento (Sartori; Basso, 2019).

Dentre os medicamentos mais utilizados no tratamento, podem ser citados o paclitaxel e o doxorrubicina, que são frequentemente administrados em esquemas combinados para maximizar a eficácia do tratamento (Freitas; Muniz, 2020). Além disso, para pacientes com tumores hormônio-dependentes, os inibidores de aromatase, como o letrozol e o exemestano, e os moduladores seletivos do receptor de estrogênio, como o tamoxifeno, são prescritos para bloquear os efeitos dos hormônios que estimulam o crescimento tumoral. Esses medicamentos têm demonstrado eficácia significativa na redução do

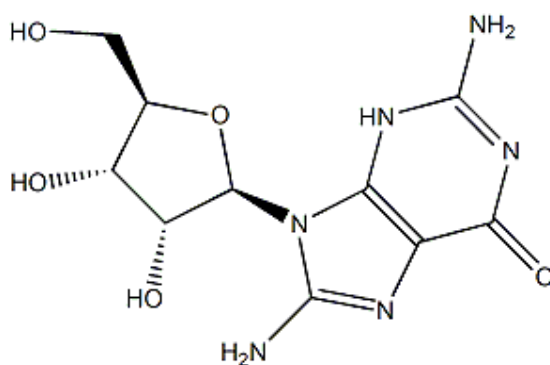
risco de recorrência e na melhoria da sobrevida das pacientes com câncer de mama (Vieira *et al.*, 2021).

Além do tratamento convencional, há também opções promissoras de tratamentos alternativos para aliviar os sintomas do câncer de mama, como a Redução de Estresse Baseada em *Mindfulness*, que, isoladamente ou em combinação com outras intervenções cognitivas, mostrou-se eficaz em amenizar as manifestações clínicas associadas ao câncer mamário. Esses tratamentos complementares agregam valor ao tratamento padrão e podem contribuir para a redução dos custos de intervenção (Souza, 2023).

### 3.2 Herceptin (Trastuzumabe)

O trastuzumabe (Figura 3), conhecido comercialmente como Herceptin®, é um anticorpo monoclonal humanizado produzido a partir de DNA recombinante, que se liga ao Receptor do Fator de Crescimento Epidermal Humano 2 (HER2). Esse anticorpo é caracterizado como uma imunoglobulina G (IgG), que possui segmentos humanos que se conectam especificamente à HER2. Sua produção ocorre através de uma cultura de células derivadas do ovário do Hamster Chinês em um meio nutritivo contendo gentamicina, que não é detectada no produto final (Swain *et al.*, 2020).

Figura 3. Estrutura química do trastuzumabe.



Fonte: Chemical Book (2023)

O trastuzumabe é indicado principalmente para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam superexpressão da proteína HER2. Este tratamento é recomendado após a falha de pelo menos dois regimes de quimioterapia anteriores, incluindo tanto uma antraciclina quanto um taxano. Além disso, é indicado em combinação com paclitaxel para

pacientes com câncer de mama HER2-positivo que não foram previamente tratados com antraciclinas (Oh; Bang, 2020).

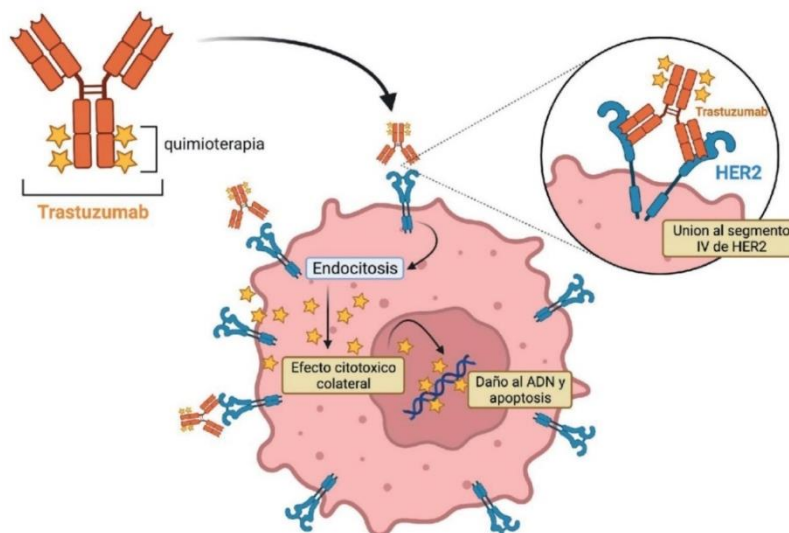
A dosagem inicial recomendada é de 8 mg/kg de trastuzumabe, administrada por infusão intravenosa ao longo de 90 minutos. Após a administração inicial, a dose de manutenção é de 6 mg/kg de trastuzumabe, podendo ser administrada em uma infusão de 30 minutos se a dose inicial for bem tolerada. Em sua composição comercial, o Herceptin® contém 440 mg de trastuzumabe, além de outros componentes como L-histidina HCl, L-histidina, dihidrato de alfa, alfa-trehalose e polisorbato 20, todos com padrão USP (Ferrerias; Garcias, 2019).

### 3.2.1 Mecanismo de ação do Herceptin (trastuzumabe)

O mecanismo de ação do trastuzumabe baseia em sua capacidade de se ligar com alta afinidade e especificidade a uma região específica do domínio extracelular do HER2, conhecida como subdomínio IV, que está próxima à membrana celular, tal como, como mostrado na Figura 4. Essa ligação inibe a sinalização independente do ligante do HER2 e impede a clivagem proteolítica de seu domínio extracelular, que é um processo crucial para a ativação do HER2 (Miranda, 2020).

Como resultado dessa interação, o trastuzumabe inibe a proliferação de células tumorais humanas que apresentam uma superexpressão do HER2. Além disso, atua como um mediador da citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC), um processo pelo qual as células do sistema imunológico destroem as células tumorais. A ADCC mediada pelo trastuzumabe é mais eficaz em células tumorais com supere pressão do HER2 do que em células tumorais com níveis normais desse receptor (Benevides; Batista; Vilela, 2021).

Figura 4. Mecanismo de ação do trastuzumabe.



### 3.2.2 Farmacodinâmica

O trastuzumabe, um anticorpo IgG1, é uma proteína transmembranar de 185 kDa, que combina regiões estruturais humanas com regiões de complementaridade provenientes do anticorpo murino anti-p185 HER2. Esse anticorpo se liga seletivamente ao domínio extracelular da proteína HER2, superexpressão em certos cânceres de mama. Essa ligação desencadeia uma série de eventos farmacodinâmicos, incluindo a inibição da proliferação das células tumorais com superexpressão do HER2 e a indução da citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente, contribuindo para a eficácia do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo (Ramon-Concepcion *et al.*, 2023).

### 3.2.3 Farmacocinética

Em pacientes com câncer de mama metastático, a quantidade de trastuzumabe diminuiu com o aumento da dose, mostrando uma meia-vida mais longa e um clearance mais baixo em doses mais altas. No estado de equilíbrio, a depuração média é de 0,225 litros/dia, com um volume de distribuição de 2,95 litros e uma meia-vida terminal de 28,5 dias. Isso significa que leva cerca de 20 semanas para atingir concentrações semanais estáveis após o início do tratamento. Em pacientes com câncer de mama inicial, o equilíbrio é alcançado após aproximadamente 13 ciclos de tratamento, com concentrações semelhantes às observadas em pacientes com câncer de mama metastático (Garcia, 2020).

## 3.3 Papel do farmacêutico no monitoramento farmacológico

O farmacêutico atua prestando serviços com a equipe multiprofissional, o paciente e seus familiares, fornece informações sobre a interação medicamentosa, participa da análise de alterações em exames laboratoriais e gerencia o uso de medicamentos, como horários, armazenamento, dose utilizada. Essas ações garantem a verificação ao grau de adesão em relação ao tratamento medicamento prescrito (Rech; Francellino; Colacite, 2019).

Na área de oncologia, o profissional desenvolve competência na avaliação de diluentes, deve participar das reuniões multidisciplinares para interagir com a equipe e desenvolver melhores estratégias. Possui atuação no preparo de antineoplásicos injetáveis e assegura o uso de opioides. A terapia medicamentosa utilizada possui diferenciação de acordo com a sua forma de ação, fazendo intervenções no processo inflamatório, tecido lesionado, alívio da dor, proporcionando controle no tratamento (Peixoto, 2021).

O papel do farmacêutico no tratamento oncológico é de propor uma qualidade na terapia farmacológica, podendo ser destacado o seu comprometimento em várias fases da atribuição, observação do paciente, manipulação medicamentosa, vigilância na interação medicamentosa. O monitoramento no tratamento permite ao profissional um contato direto com o paciente, através da detecção e resoluções de problemas ou melhoras na qualidade de vida do indivíduo (Lobato *et al.*, 2019).

A atribuição desse profissional no tratamento oncológico, envolve conciliação medicamentosa, identificação de problemas, melhoria na eficiência do tratamento, garantindo a segurança farmacológica. O manejo prestado para o paciente e seus familiares, envolve atender as necessidades observadas conciliando as diferentes prescrições, otimizando o resultado apresentado (Rocha *et al.*, 2019).

#### 4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, para estudo descritivo retrospectivo. Como primeira etapa, foi feito um levantamento bibliográfico, a fim de se obter todas as referências encontradas sobre o uso do Herceptin no tratamento do câncer de mama HER2+. As referências utilizadas foram artigos científicos descritos na base de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e *National Library of Medicine* (MEDLINE) no período de 2019 a 2024. Os descritores utilizados em Ciências da Saúde (DeCS) foram: "Neoplasia", "Câncer de mama", "Trastuzumabe", "HER2".

A partir deste levantamento foi realizada a contextualização para o problema e a análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção do referencial teórico da pesquisa. A partir deste levantamento, foi elaborado uma revisão de literatura para estabelecer relações com as produções científicas anteriores, identificar temáticas recorrentes e apontar novas perspectivas, visando a construção de orientações práticas pedagógicas para definição de parâmetros de formação de profissionais da área de Ciências da Saúde.

Como critério de inclusão adotaram – se artigos, teses e dissertações disponíveis na íntegra, no idioma português, inglês e espanhol, sendo correspondentes aos objetivos específicos exigidos, estando na linha temporal de 2018 – 2024. Foram excluídas publicações duplicadas nas bases de dados, relatos de experiência, trabalhos de conclusão de curso e artigos, teses e dissertações que não estivessem dentro da linha temporal exigida.

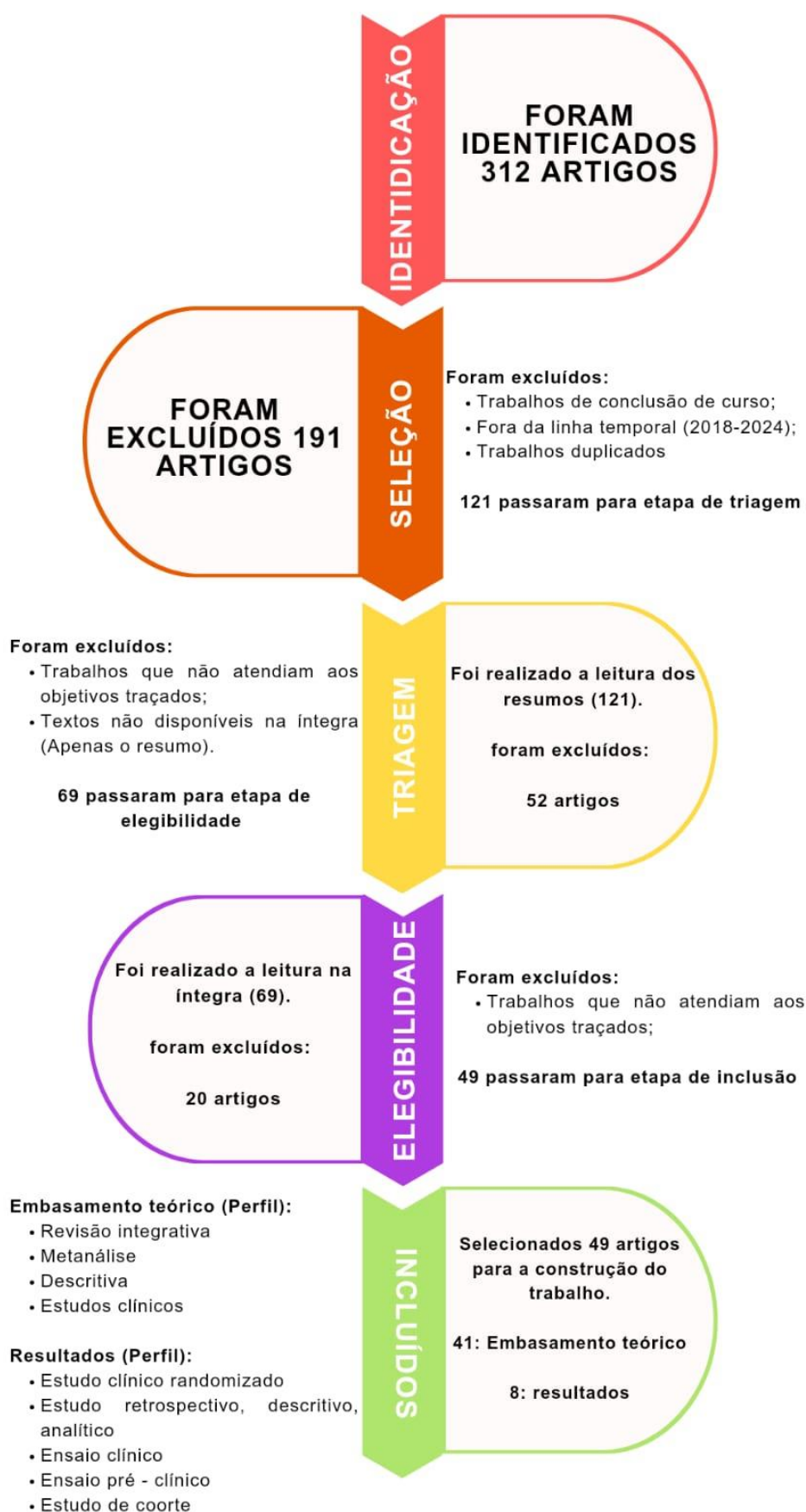
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa resultou em 312 artigos, que foram selecionados inicialmente pelo título na etapa de identificação. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos 191 artigos na etapa de seleção, restando 121 que foram para a etapa de triagem. Na etapa de triagem, foram lidos os resumos dos artigos selecionados, onde foram excluídos 52 artigos, restando 69 que foram para a etapa de elegibilidade. Na etapa de elegibilidade, os trabalhos foram lidos na íntegra, e foram excluídos 20, restando 49 artigos para a estruturação do trabalho. Sendo 41 direcionado para o embasamento teórico e 8 para a construção dos resultados (Fluxograma 1).

Para a construção dos resultados, foram priorizados estudos clínicos randomizados, ensaios pré clínicos e estudos de coorte, para que todos os objetivos pudessem ser avaliados de forma precisa. Sendo assim, foi estruturada uma tabela com 8 artigos, identificado a partir do cruzamento dos descritores nas bases de dados (Tabela 1)

Dentre os artigos selecionados, 75% se encontram na língua inglesa, e 15% em português brasileiro demonstrando a predominância da língua neste tipo de estudo. Destes, 75% foram selecionados nas bases de dados PubMed e 15% na base de dados Scielo.

Fluxograma 1. Processo de seleção dos artigos para estruturação do trabalho



Fonte: Os Autores (2024).

Tabela 1. Artigos selecionados para estruturação dos resultados.

| AUTOR/<br>ANO                 | TITULO                                                                                                                                                                                                | TIPO DE ESTUDO                               | OBJETIVO                                                                                                                                                                                                                 | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Swain<br><i>et al.</i> , 2019 | Pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel para câncer de mama metastático HER2-positivo (CLEOPATRA): resultados do fim do estudo de um estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo | Estudo randomizado                           | Comparar a eficácia e a segurança do pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel com placebo, trastuzumabe e docetaxel em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo                                               | A sobrevida global mediana foi de 57,1 meses no grupo trastuzumabe e 40,8 meses no grupo placebo; As taxas de sobrevida global histórica em 8 anos foram de 37% no grupo trastuzumabe e 23% no grupo placebo. O evento adverso de grau 3-4 mais comum foi neutropenia (200 [49%] de 408 pacientes no grupo de trastuzumabe, 183 [46%] de 396 pacientes no grupo de placebo). Cinco (1%) dos 408 pacientes no grupo trastuzumabe e seis (2%) dos 396 pacientes no grupo placebo tiveram mortes relacionadas ao tratamento. Um novo evento adverso grave sugestivo de insuficiência cardíaca congestiva (grupo trastuzumabe) e uma nova disfunção sistólica ventricular esquerda sintomática (pós-crossover) ocorreram desde a análise anterior. |
| Castro<br>2020                | O impacto de políticas públicas no acesso ao trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama em um Hospital Universitário                                                              | Estudo retrospectivo, descritivo e analítico | Descrever o uso, acesso e custos do trastuzumabe por pacientes com câncer de mama HER2 positivo em um hospital universitário público, bem como investigar o impacto das políticas públicas no acesso a este medicamento. | O custo total do trastuzumabe no HCFMRP-USP, até junho de 2020, foi de R\$44.029.606,39, incluindo dependentes ou não do SUS. Os dados encontrados permitiram analisar dados referentes ao número de ciclos de trastuzumabe realizados, onde foi identificado 17 ciclos e aqueles que receberam tratamento paliativo as vezes conseguiram receber um único ciclo e foram a óbito.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Modi<br><i>et al.</i> , 2020  | Trastuzumabederu xtecane em câncer de mama HER2-positivo previamente tratado                                                                                                                          | Ensaio clínico                               | Avaliar a eficácia do trastuzumabederuxtecane em adultos com câncer de mama metastático HER2-positivo previamente tratados com trastuzumabeemtansina.                                                                    | Durante o estudo, os eventos adversos mais comuns de grau 3 ou superior foram diminuição da contagem de neutrófilos (em 20,7% dos pacientes), anemia (em 8,7%) e náuseas (em 7,6%). Na avaliação independente, o medicamento experimental foi associado à doença pulmonar intersticial em 13,6% dos pacientes (grau 1 ou 2, 10,9%; grau 3 ou 4, 0,5%; e grau 5, 2,2%).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                 |                                                                                                                                                                                                             |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kabraji<br><i>et al.</i> , 2022 | Eficácia pré-clínica e clínica do TrastuzumabeDeruxtecano em Metástases Cerebrais de Câncer de Mama                                                                                                         | Estudo pré-clínico e de coorte | Avaliar como o T-DXd afeta o crescimento e a sobrevida em modelos de PDX de metástases cerebrais de câncer de mama HER2-positivo e HER2-baixo. Além disso, procurou-se avaliar a eficácia clínica do T-DXd em uma coorte de pacientes com metástases cerebrais de câncer de mama, especialmente aqueles com metástases ativas ou estáveis. | T-DXd inibiu o crescimento tumoral e prolongou a sobrevida em modelos PDX ortotópicos de BCBMsHER2 positivos (IHC 3+) e HER2-baixo (relação IHC 2+/FISH < 2). O T-DXd reduziu o tamanho do tumor e prolongou a sobrevida em um modelo BCBM PDX positivo para HER2 resistente a T-DM1. Num estudo de coorte retrospectivo multi-institucional de 17 pacientes com BCBMs predominantemente HER2-positivos, a taxa de resposta objetiva do SNC (ORR) foi de 73% (11/15), enquanto a taxa de resposta extracraniana foi de 45% (5/11). No subgrupo de pacientes com BCBM progressivo ou não tratado no início do estudo, a ORR do SNC foi de 70% (7/10). O tempo mediano de tratamento com T-DXd foi de 8,9 (1,3-16,2) meses, com 42% (7/17) permanecendo em tratamento no ponto de corte dos dados.                                                                                                                                                    |
| André<br><i>et al.</i> , 2023   | Trastuzumabederuxtecán versus tratamento de escolha do médico em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo (DESTINY-Breast02): um ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, de fase 3 | Estudo clínico randomizado     | Comparar a eficácia e a segurança do trastuzumabederuxtecán com o tratamento de escolha do médico nessa população de pacientes.                                                                                                                                                                                                            | O acompanhamento médio foi de 21,5 meses no grupo de trastuzumabederuxtecán e 18,6 meses no grupo de tratamento de escolha do médico. A sobrevida livre de progressão mediana por revisão central independente e cega foi de 17,8 meses no grupo de trastuzumabederuxtecán versus 6,9 meses (5,5-8,4) no tratamento de grupo de escolha do médico. Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns foram náuseas (293 [73%] de 404 com trastuzumabederuxtecán vs 73 [37%] de 195 com tratamento de escolha do médico), vômitos (152 [38%] vs 25 [13%]), alopecia (150 [37%] vs oito [4%]), fadiga (147 [36%] vs 52 [27%]), diarreia (109 [27%] vs 105 [54%]) e dor palmar-plantar eritrodisestesia (sete [2%] vs 100 [51%]). Eventos adversos emergentes do tratamento de grau 3 ou superior ocorreram em 213 (53%) pacientes que receberam trastuzumabederuxtecán versus 86 (44%) que receberam tratamento de escolha do médico; enquanto |

|                                   |                                                                                                                                                                |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                                                                                                                                                |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | a doença pulmonar intersticial relacionada ao medicamento ocorreu em 42 (10%; incluindo dois eventos de morte de grau 5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Batista 2023                      | Efetividade do Trastuzumabe Adjuvante em Mulheres com Câncer de Mama HER-2+ no SUS                                                                             | Estudo de coorte         | Avaliar a efetividade do trastuzumabe adjuvante na sobrevida global e livre de recidiva em mulheres com câncer de mama inicial HER-2 positivo tratadas no SUS. Os pesquisadores também investigaram fatores prognósticos associados a pior sobrevida ou recidiva.                                                                                                                                                        | A taxa de incidência de óbito foi de 2,62 por 100 pessoa/ano e a de recidiva foi de 7,52 por 100 pessoa/ano. A probabilidade de sobrevida em 8,7 anos foi 85,9%, enquanto a probabilidade de sobrevida livre de doença no mesmo período foi 62,8%. O uso de trastuzumabe se mostrou efetivo no tratamento adjuvante do câncer de mama em um serviço público de saúde no Sul do Brasil.                                                                                                                      |
| Jerusalem <i>et al.</i> , 2023    | TrastuzumabeDeruxtecane em Pacientes com Câncer de Mama Metastático HER2-Positivo com Metástases Cerebrais: Uma Análise do Subgrupo do Estudo DESTINY-Breast01 | Estudo de ensaio clínico | Avaliar a eficácia do trastuzumabederuxtecane em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo e metástases cerebrais tratadas. Os pesquisadores investigaram a taxa de resposta objetiva confirmada (cORR) e a sobrevida livre de progressão (mPFS) nessa população, bem como a segurança do tratamento.                                                                                                       | Oito pacientes (47,1%) apresentaram melhor resposta intracraniana global de resposta parcial ou resposta completa. Sete pacientes (41,2%) tiveram uma melhor alteração percentual no diâmetro da lesão cerebral em relação ao valor basal, consistente com doença estável. Dois pacientes (8,3%) com BMs e dois (1,3%) sem BMs apresentaram progressão no cérebro. O perfil de segurança do T-DXd foi consistente com estudos anteriores.                                                                   |
| Perez-Garcia <i>et al.</i> , 2023 | TrastuzumabeDeruxtecane em Pacientes com Envolvimento do Sistema Nervoso Central de Câncer de Mama HER2-Positivo: O Estudo DEBBRAH                             | Estudo de coorte         | Avaliar a eficácia do T-DXd em pacientes com câncer de mama avançado HER2-positivo e envolvimento do SNC, especificamente em relação à sobrevida livre de progressão de 16 semanas em pacientes com metástases cerebrais estáveis após terapia local (coorte 1) e à taxa de resposta objetiva intracraniana em pacientes com metástases cerebrais não tratadas (coorte 2) ou progressivas após terapia local (coorte 3). | Todos os respondedores tiveram respostas parciais. O T-DXd mostrou atividade intracraniana com toxicidade controlável e manteve a qualidade de vida em pacientes com ABC HER2-positivo pré-tratados com BMs estáveis, não tratados ou em progressão. Os eventos adversos mais comuns incluíram fadiga (52,4%; 4,8% grau ≥3), náusea (42,9%; 0% grau ≥3), neutropenia (28,6%; 19% grau ≥3) e constipação (28,6%; 0% grau ≥3). Dois (9,5%) pacientes sofreram doença pulmonar intersticial/pneumonite grau 1. |

Fonte: Os Autores (2024).

Swainet *al.* (2019) realizaram um estudo clínico randomizado para avaliar a eficácia do trastuzumabe em comparação com placebo e outros medicamentos no câncer de mama metastático HER2-positivo. O grupo do trastuzumabe mostrou significativa sobrevida global mediana maior (57,1 meses versus 40,8 meses no placebo) e taxas mais altas de sobrevida em 8 anos (37% versus 23% no placebo). Contudo, foram identificados alguns efeitos adversos. A neutropenia foi comum em ambos os grupos, apresentando grau 3-4 de gravidade. No entanto, apenas o grupo trastuzumabe apresentou insuficiência cardíaca congestiva, uma complicação grave. Estes resultados destacam os benefícios do trastuzumabe e sua eficácia para o tratamento, embora seja necessário monitorar e controlar os potenciais efeitos adversos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

O estudo de Castro (2020) investigou o impacto das políticas públicas no acesso ao trastuzumabe. Os resultados revelaram que o custo total do trastuzumabe no hospital universitário avaliado até junho de 2020 foi de R\$44.029.606,39, abrangendo pacientes dependentes ou não do SUS. Atualmente, obter o trastuzumabe requer a posse de um convênio de saúde (com tumor acima de 2 centímetros), o acionamento judicial contra o Estado ou a participação em um protocolo de pesquisa. Vale destacar que o governo federal é responsável por cerca de 60% das compras de biológicos, sendo que esses itens de alto custo consomem 43% dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos, apesar de representarem apenas 4% da quantidade adquirida. Com a produção nacional, a perspectiva é a ampliação do acesso ao trastuzumabe, que apesar dos custos, termina sendo mais acessível que os demais tratamentos para este tipo de patologia.

O estudo conduzido por Modiet *al.* (2020) traz um contraponto ao que havia sido defendido por Swainet *al.* (2019). Os autores afirmam que os efeitos colaterais gerados pelo tratamento com trastuzumabe causa efeitos adversos, comprometendo assim a qualidade de vida dos pacientes. Os resultados revelaram que os eventos adversos mais comuns de grau 3 ou superior foram diminuição da contagem de neutrófilos, assim como Swainet *al.* (2019) já havia exposto, anemia e náuseas. Além disso, uma preocupação significativa adicional surgiu com a doença pulmonar intersticial, observada em 13,6% dos pacientes, variando de grau 1 a 5. Esses resultados sugerem que o tratamento

com trastuzumabe traz benefícios limitados aos pacientes, precisando de acompanhamento contínuo durante o tratamento.

Refutando essa abordagem, o estudo de Kabraji *et al.* (2022) demonstrou que o Trastuzumabe exibiu eficácia tanto em modelos pré-clínicos quanto em pacientes com metástases cerebrais de câncer de mama (BCBMs) sem efeitos colaterais significativos. Em modelos PDX ortotrópicos, o Trastuzumabe inibiu o crescimento tumoral e prolongou a sobrevida em casos HER2-positivos e HER2-baixos. Além disso, mesmo em modelos resistentes ao tratamento padrão T-DM1, o Trastuzumabe reduziu o tamanho do tumor e prolongou a sobrevida.

Na análise clínica de uma coorte de pacientes, observou-se uma taxa de resposta objetiva do sistema nervoso central (SNC) de 73%, com uma taxa de resposta extracraniana de 45%. Especificamente para pacientes com BCBM progressivo ou não tratado previamente, a taxa de resposta do SNC foi de 70%. Estes resultados destacam o potencial do Trastuzumabe como uma opção terapêutica promissora para pacientes com metástases cerebrais de câncer de mama, incluindo aqueles com tumores resistentes ao tratamento padrão (Kabraji *et al.*, 2022).

O estudo de André *et al.* (2023) comparou a eficácia e segurança do trastuzumabe com o tratamento de escolha do médico em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo. Os resultados revelaram uma sobrevida livre de progressão significativamente maior no grupo tratado com trastuzumabe em comparação com o grupo de tratamento de escolha do médico. Contudo, os pacientes apresentaram alguns efeitos adversos. Os mais comuns foram náuseas, vômitos, alopecia, fadiga, diarreia e dor palmar-plantar eritrodisestesia, sendo mais frequentes em comparação com o tratamento de escolha do médico. Além disso, eventos adversos de grau 3 ou superior foram mais frequentes no grupo do trastuzumabe, incluindo casos de doença pulmonar intersticial, que também foi relatada no estudo de Modiet *et al.* (2020), foram observados em 10% dos pacientes, com dois eventos resultando em morte. Esses achados destacam a eficácia superior do trastuzumabe em prolongar a sobrevida livre de progressão, mas também ressaltam a necessidade de monitoramento rigoroso dos eventos adversos, especialmente a doença pulmonar intersticial, ao administrar este tratamento.

No estudo conduzido por Batista (2023), que avaliou a efetividade do trastuzumabe adjuvante em mulheres com câncer de mama inicial HER-2 positivo tratadas no SUS, os resultados indicaram uma taxa de incidência de óbito de 2,62 por 100 pessoas/ano e uma taxa de recidiva de 7,52 por 100 pessoas/ano. A probabilidade de sobrevida em 8,7 anos foi de 85,9%, enquanto a probabilidade de sobrevida livre de doença no mesmo período foi de 62,8%. Esses achados sugerem que o trastuzumabe adjuvante demonstrou efetividade no tratamento do câncer de mama, melhorando a sobrevida e trazendo uma melhor qualidade de vida para os pacientes, com uma baixa taxa de efeitos adversos significativa. Essa constatação é significativa, pois ressalta a importância da disponibilidade desse tratamento no SUS, contribuindo para melhorar os resultados de sobrevida e reduzir as taxas de recidiva em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo tratadas nesse contexto.

Em complemento aos benéficos, os resultados do estudo de Jerusalém et al. (2023) indicam que o trastuzumabe é promissor no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo e metástases cerebrais, com uma taxa de resposta objetiva de 47,1% e uma proporção significativa de pacientes demonstrando estabilidade da doença. Além disso, a ocorrência de progressão no cérebro foi observada em uma pequena proporção de pacientes, tanto com quanto sem metástases cerebrais, enquanto o perfil de segurança do tratamento foi consistente com estudos anteriores, sugerindo sua eficácia e viabilidade clínica. Esses resultados complementam o que foi exposto por Kabrajiet *al.*(2022)

Os resultados apresentados por Peres-Garcia *et al.* (2023) afirmam que todos os pacientes participantes da pesquisa responderam ao tratamento de forma eficaz, demonstrando a efetividade do trastuzumabe na atividade intracraniana. Além disso, o tratamento se mostrou capaz de controlar a toxicidade e manter a qualidade de vida dos pacientes, especialmente aqueles com metástases cerebrais estáveis após terapia local. Os eventos adversos mais comuns foram fadiga, náusea, neutropenia e constipação, geralmente de gravidade baixa a moderada. No entanto, dois pacientes apresentaram doença pulmonar intersticial/pneumonite de baixa gravidade. Esses resultados sugerem que o trastuzumabe é uma opção terapêutica promissora para

pacientes com câncer de mama HER2-positivo e envolvimento do SNC, com atividade intracraniana eficaz e um perfil de segurança aceitável.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

No cenário do tratamento do câncer de mama HER2-positivo, o trastuzumabe emerge como uma peça fundamental. Seus benefícios se estendem até mesmo para pacientes com metástases cerebrais. A eficácia demonstrada do trastuzumabe em controlar a progressão da doença e manter a qualidade de vida dos pacientes é efetiva, apesar dos desafios relacionados a possíveis efeitos colaterais. Esse composto representa não apenas um avanço terapêutico, mas também uma fonte de esperança para pacientes e profissionais de saúde, destacando a importância contínua da pesquisa e da inovação no campo do câncer de mama HER2-positivo.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, K. L. et al. A automatização da ultrassonografia mamária e o tempo médico dedicado ao método. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 45, p. 409-414, 2023.
- ANDRÉ, F. et al. Trastuzumabderuxtecan versus treatmentofphysician'schoice in patientswith HER2-positive metastaticbreastcancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. **TheLancet**, v. 401, n. 10390, p. 1773-1785, 2023.
- BALATTI, V. et al. O perfil de microRNAdo carcinoma do ducto salivar versus o carcinoma de mama com superexpressão de Her2 / Neu identifica o miR-10a como um suposto oncogene relacionado à mama. **Patologia de Cabeça e Pescoço** , v. 13, p. 344-354, 2019.
- BARTSCH, R. Trastuzumab-deruxtecan: aninvestigationalagent for thetreatmentof HER2-positive breastcancer. **Expert opiniononinvestigation al drugs**, v. 29, n. 9, p. 901-910, 2020.
- BATISTA, G. V. et al. Câncer de mama: fatores de risco e métodos de prevenção. **Research, SocietyandDevelopment**, v. 9, n. 12, p. e15191211077-e15191211077, 2020.
- BATISTA, J. L. et al. Efetividade do Trastuzumabe adjuvante em mulheres com câncer de mama HER-2+ no SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, n. 6, p. 1819–1830, jun. 2023.
- BENEVIDES, V. C.; BATISTA, R. C.; DE FIGUEIREDO VILELA, L.. Terapia alvo para o câncer de mama HER2 positivo. **EpistemeTransversalis**, v. 11, n. 3, 2021.
- BERNARDES, N. B. et al. Câncer de Mama X Diagnóstico/BreastCancer X Diagnosis. **ID online. Revista de psicologia**, v. 13, n. 44, p. 877-885, 2019.
- BERNARDINO, L; MATSUBARA, M. G. S. Construção de um instrumento para avaliação do conhecimento sobre ferida neoplásica maligna. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 68, n. 1, 2022.
- BEZERRA, A. C. M. Análises biológicas, in vitro, do composto de coordenação de cobre na atividade antineoplásica. **Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia)** - Universidade Estadual do Norte. Fluminense Darcy Ribeiro, Centro de Biociências e Biotecnologia, 60 f.: il. 2021.
- BONOTTO, P. M; AMARAL, C. P. Doenças não transmissíveis, livro didático e o ensino de citologia. **Educação Online**, v. 15, n. 33, p. 159-175, 2020.
- BRAVO, B. S. et al. Câncer de mama: uma revisão de literatura. **BrazilianJournalof Health Review**, v. 4, n. 3, p. 14254-14264, 2021.

CASTRO, A. M. A. O impacto de políticas públicas no acesso ao trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama em um Hospital Universitário. 2020. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo.

CHAO, B. M. P. et al. Gene ESR1 como biomarcador preditivo e prognóstico em câncer de mama: uma revisão sistemática. **PeerReview**, v. 6, n. 2, p. 107-121, 2024.

COSTA, M. M. Atualização em Câncer de Mama. **Medicina, Ciência e Arte**, v. 1, n. 4, p. 55-73, 2022.

CRUZ, I. L. et al. Câncer de Mama em mulheres no Brasil: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento: uma revisão narrativa. **BrazilianJournalofDevelopment**, v. 9, n. 2, p. 7579-7589, 2023.

FERRERAS, A.; ZAPICO-GARCÍA, L. Estudio de minimización de costes en el tratamiento del cáncer de mama HER2+: trastuzumab IV vs. SC. **SC. Rev. OFIL · ILAPHAR**, v. 29, n. 3, p. 196-200, 2019.

FREITAS, J. C. et al. Identificação de rearranjos nos genes BRCA1 e BRCA2 em mulheres com critérios para síndrome hereditária de câncer de mama e ovário no Estado da Bahia. 2019. **Tese de Doutorado**. Instituto Gonçalo Moniz.

FREITAS, D. C; MUNIZ, B. V. Aplicações da nanotecnologia em fármacos para o tratamento do câncer de mama. **Revista Científica Eletrônica de Ciências aplicadas da FAIT**, v.1, n. 2, p.73-79, 2020.

GARCÍA, J. G. Farmacocinética del trastuzumab subcutáneo en pacientes con cáncer de mama her2-positivo no metastásico. 2020. **Tese de Doutorado**. Universidad de La Laguna (Canary Islands, Spain).

INCA. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rio de Janeiro: INCA, 2023.

JERUSALEM G. et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Brain Metastases: A DESTINY-Breast01 Subgroup Analysis. **Cancer Discov**, v. 12, n. 12, p. 2754-2762, 2022.

KABRAJI S. et al. Preclinical and Clinical Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer Brain Metastases. **Clin Cancer Res**, v. 29, n. 1, p. 174-182, 2023.

KAUFMANN, G. et al. Importância da utilização de ressonância magnética no auxílio ao diagnóstico do câncer de mama: Uma revisão sistemática. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 13, n. 3, 2021.

LIMA, A. V. M; SILVA, L. T. F; NETO, R. A. V. Principais metodologias aplicadas para análise de biópsia mamária: uma revisão de literatura. **BrazilianJournalof Case Reports**, v. 2, n. 3, p. 582-586, 2022.

LOBATO, L. C. et al. Cuidados farmacêuticos no tratamento oncológico: uma revisão integrativa da literatura. **Conexão Ciência (Online)**, v. 14, n. 1, p. 31-38, 2019.

MACEDO, M. J. P. B. Estratégias e inovações aplicadas ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais. 2018. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo.

MARQUES, C. C. D. G; MATTOS, C. R. Mutações em BRCA 1 e 2 e sua relação com o câncer de mama. **Seven Editora**, v. 1, n. 2, p. 507-517, 2023.

MIRANDA, A. C. C. Desenvolvimento de radioimunoconjugados como agentes teranósticos baseados no anticorpo monoclonal anti-HER2 (trastuzumabe): influência dos agentes quelantes e dos radionuclídeos nas propriedades biológicas. 2020. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo.

MODI, S. et al. TrastuzumabDeruxtecan in PreviouslyTreated HER2-Positive BreastCancer. **N Engl J Med**, v. 382, n. 7, p. 610-621, 2020.

MUCCIACITO, G. R; SANTOS, J. R. Metabolismo, alimentação e relação com o câncer. **Editora Senac São Paulo**, 2023.

OH, D; BANG, Y. Terapias direcionadas ao HER2 – um papel além do câncer de mama. **Nature revisa Oncologia Clínica**, v. 17, n. 1, p. 33-48, 2020.

PEIXOTO, K. F. et al. A importância do farmacêutico na oncologia: uma revisão. 2021.

PÉREZ-GARCÍA, J. M. et al. Trastuzumabderuxtecan in patientswith central nervous system involvementfrom HER2-positive breastcancer: The DEBBRAH trial. **NeuroOncol**, v. 25, n. 1, p. 157-166, 2023.

PICAZO, J. et al. Câncer de mama: una visión general. **Acta médica Grupo Ángeles**, v. 19, n. 3, p. 354-360, 2021.

SANTOS, M. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 1, p. 119-120, 2018.

PALMERO P. et al. Câncer de Mama: Uma Visão Geral. **Acta médica Grupo Ángeles**, v. 19, n. 3, p. 354-360, 2021.

RAMÓN-CONCEPCIÓN, I. et al. Evaluación Del trastuzumab subcutâneo adyuvanteen pacientes concâncer de mama temprano HER-2 positivo. **Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas**, v. 42, n. 1, 2023.

RECH, A. B. K; FRANCELLINO, M. A. M; COLACITE, J. Atuação do farmacêutico na oncologia-uma revisão de literatura. **Revista Uningá**, v. 56, n. 4, p. 44-55, 2019.

RENAL, V. Retroperitoneais, Tumores. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 64, n. 1, p. 119-120, 2018.

ROCHA, B. C. et al. O papel do farmacêutico em oncologia. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. 1, p. 15-15, 2019.

RODRIGUES, D. et al. Mamografia. **Editora Senac São Paulo**, 2021.

SANTOS, T; GONZAGA, M. F. N. Fisiopatologia do câncer de mama e os fatores relacionados. **Rev Saúde Foco**, v. 10, n. 1, p. 359-366, 2018.

SARTORI, A. C; BASSO, C. Câncer de mama: uma breve revisão de literatura. **Perspectiva, Erechim**, v. 43, n. 1, p. 161, 2019.

SILVEIRA, I. T. T. et al. Neoplasias benignas e tratamento cirúrgico: é realmente necessário? **Anais**, 2019.

SOUSA, K. M. et al. Estimativa de Câncer de Mama na Região Amazônica: Revisão de Literatura. **BrazilianJournalof Health Review**, v. 3, n. 6, p. 19081-19086, 2020.

SOUZA, D. M. Intervenções baseadas em mindfulness e dor relacionada ao câncer de mama: uma revisão de escopo. 2023.

SWAIN, S. M. et al. Pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel para câncer de mama metastático HER2-positivo (CLEOPATRA): resultados de final de estudo de um estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. **The Lancet Oncology** , v. 4, pág. 519-530, 2020.

VIEIRA, S. F. et al. O uso de inibidores da aromatase na profilaxia do câncer de mama e no tratamento da doença metastática. **BrazilianJournalofDevelopment**, Curitiba, v.7, n.8, p. 84212-84224, 2021.