

ANTICORPOS MONOCLONAIS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA HER 2+.

GIOVANETTI, Lucas¹

¹Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT

MELO, Lair Bianchi de Melo ²

²Mestranda em Gestão e Saúde Coletiva, Docente da Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT

RESUMO

O câncer de mama é uma patologia com diferentes subtipos, como o câncer de mama com superexpressão em HER2, uma das formas mais agressivas da doença, crescendo e se disseminando de uma maneira muito rápida. Uma classe de fármacos de grande destaque utilizada como opção a terapia são os Anticorpos Monoclonais. Este estudo teve como objetivo demonstrar os Anticorpos Monoclonais utilizados para o tratamento do câncer de mama com superexpressão em HER2, seus respectivos custos e registros no Brasil. Tratou-se de uma revisão bibliográfica, realizada em bases como o Instituto Nacional do Câncer, Scientific Electronic Library Online e Biblioteca Virtual em Saúde. Os Anticorpos Monoclonais são proteínas que tem o poder de fixação em moléculas-alvo, possuindo um alto grau de especificidade, poupando desse modo as células saudáveis. Registrados no Brasil para o tratamento do câncer de mama com superexpressão em HER2, temos o Trastuzumabe, Ditosilato de Lapatinibe, Pertuzumabe e o Trastuzumabe Entansina. Conclui-se que esses medicamentos biológicos são de grande relevância no âmbito da terapia oncológica, porém, o auto custo desses fármacos levam a limitação de seu uso.

Palavras chave: custo, patologia, registros, terapia.

Linha de pesquisa: assistência farmacêutica, cosméticos, fármacos, medicamentos.

ABSTRACT

Breast cancer is a pathology with different subtypes, like breast cancer with a big expression in HER2, one of the most aggressive forms of the disease, it is growing and spreading very quickly. A class of drugs of great prominence used as an option to therapy are Monoclonal Antibodies. This study has a target to show the monoclonal antibodies used for the treatment of breast cancer with a big expression in HER2, their respective costs and records in Brazil. It was a bibliographic review, it is carried out in bases such as the National Cancer Institute, Scientific Electronic Library Online and Virtual Health Library. The monoclonal antibodies are proteins have the power to have on target molecules, possessing a high degree of specificity thereby saving healthy cells. Registered in Brazil for the treatment of breast cancer with a big expression in HER2, we have Trastuzumab, Lapatinibe Ditosylate, Pertuzumab and Trastuzumab Entansina. It is concluded that these biological drugs are of great impact in the context of cancer therapy, however, the self-cost of these drugs leads to limitation of their use.

Keywords: cost, pathology, records, therapy.

1. INTRODUÇÃO

Na atualidade, uma patologia que tem fomentado inúmeras pesquisas, é o câncer, uma doença que acomete milhares de pessoas por todo mundo, independente de raça, gênero, ou classe social. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer, no Brasil, somente para este ano, a estimativa é do surgimento de mais de 625.000 novos casos da doença (BRASIL, 2020a).

O câncer, é um termo o qual é utilizado para compreender centenas de doenças distintas, tendo como característica a exacerbação da divisão celular e o acometimento de outros tecidos por células invasoras, fato este denominado como metástase (BRANDÃO et al., 2010).

Nesse conjunto de doenças, podemos destacar o câncer de mama, que afeta milhares de mulheres por todo mundo, chamando a atenção da saúde pública devido a sua alta incidência, essa patologia, caracteriza-se pelo surgimento de um tumor maligno localizado no tecido da mama. No Brasil, em um quadro geral, o câncer está entre as principais causas de morte, sendo o câncer de mama um dos tipos mais prevalentes (RODRIGUES et al., 2015).

A estimativa no Brasil para este ano de 2020, é do surgimento de 66.280 novos casos de câncer de mama, sendo a massiva maioria desses casos em mulheres, considerando que os homens também podem desenvolver a doença, porém, em uma margem muito baixa, representando apenas 1% do total de casos da doença. (BRASIL, 2020b).

De tal modo, para as mulheres, torna-se uma das enfermidades mais temidas, sendo perturbadora não somente pelo aspecto fisiológico, mas também pelo psicológico, devido ao fato de causar grande tensão emocional, como por exemplo

ansiedade e até mesmo depressão, culminando em um complexo sentimento psicopatológico, que afeta desde a vida sexual até a social (LIMA et al, 2018).

Inúmeros fatores podem contribuir para a progressão tumoral, tais hábitos sociais como o ato de fumar, ingestão de bebidas alcoólicas e também fatores ligados ao histórico familiar e predisposição hereditária (SZVARÇA et al., 2016).

Devido a isso, é de suma importância o diagnóstico precoce e o tratamento com novos medicamentos, pois, quando o câncer já está em estágio avançado, as chances de cura são menores, em contrapartida, quando realizado precocemente o diagnóstico, as chances de cura ocorrem em 90% dos casos (TRALDI et al., 2016).

O tratamento para neoplasias está em constante evolução, principalmente quanto a classe de medicamentos utilizados, o qual podemos destacar os Anticorpos Monoclonais. Os Anticorpos Monoclonais são proteínas com capacidade de se fixar em moléculas-alvo com muita especificidade pois atuam seletivamente nas células tumorais, diferenciando-se das terapias convencionais, tais como a quimioterapia e radioterapia que tem como desvantagem os inúmeros efeitos colaterais devido a esses tratamentos também alcançarem células normais (CORDEIRO et al., 2014).

Este estudo teve como objetivo demonstrar os Anticorpos Monoclonais utilizados para o tratamento do câncer de mama com superexpressão em HER2, seus respectivos custos e registros no Brasil. Sendo realizado através de pesquisa e levantamento bibliográfico durante o período de fevereiro a abril de 2020 e a seleção dos artigos no período de Fevereiro de 2010 a Março de 2020, as buscas dos dados foram realizadas em bases como o Instituto Nacional do Câncer (INCA), Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Biblioteca Virtual em Saúde.

2. DESENVOLVIMENTO

O termo câncer, surgiu a partir de uma derivação do grego karkinos, o qual significa caranguejo, um substantivo utilizado pela primeira vez por Hipocrates,

considerado o pai da medicina. (BRASIL, 2011). Atualmente, a palavra câncer é utilizada para designar um conjunto com mais de 100 doenças, com fator em comum entre elas o crescimento desordenado de células, que podem vir a acometer tecidos e órgãos distintos (CARDOSO, 2019).

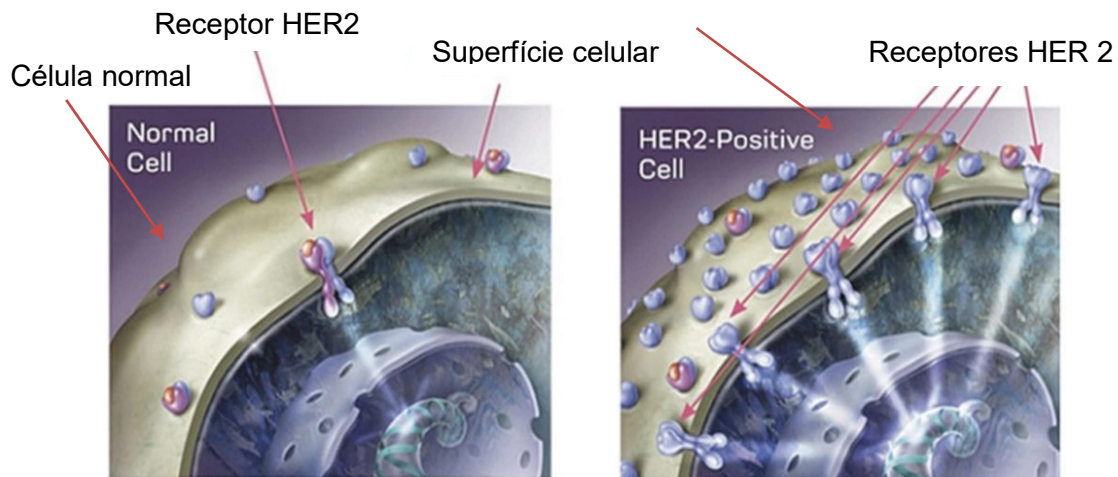
O câncer de mama, especificamente, pode vir acompanhado de vários sinais e sintomas, tais como rigidez nodular, convexidade de uma parte da mama, vermelhidão, nódulo axilar, espessamento ou retração da pele ou do mamilo, secreção mamilar, dor na mama, enfim, há vários sinais que podem alertar sobre um possível câncer de mama, esse alerta há qualquer alteração é de suma importância para o diagnóstico o quanto antes possível (BRASIL, 2017a).

O câncer é classificado conforme o tecido acometido, porém, cada tipo de tumor pode ser dividido em subtipos consoante as alterações celulares e moleculares que o caracteriza (SILVA, 2019).

Com relação a classificação do câncer de mama, podemos destacar o câncer de mama classificado com status de receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). Conforme figura 1 temos caracterizado a presença do HER2 na superfície tumoral conferindo características de um comportamento agressivo do tumor. Sendo assim, mulheres com câncer de mama com superexpressão do HER2 apresentam maior risco de recidiva da doença e menor chance de sobrevida (BRASIL, 2012).

Figura 01: Câncer de mama HER 2 positivo na superfície tumoral.

Célula HER2 positiva



Fonte: Adaptado de Ades (2017).

Do total dos casos de câncer de mama, cerca de 20% dos portadores correspondem ao câncer de mama com superexpressão do HER2 (BRASIL, 2017b).

Para a realização da análise dos tumores de mama HER2, a amostra pode ser investigada a partir do exame imunohistoquímico, uma técnica diferenciada muito importante neste diagnóstico, pois é utilizado para definição do subtipo molecular do tumor, avaliação de fatores preditivos e prognósticos, análise de células metastáticas em linfonodos, diagnóstico molecular e na definição da possível origem no caso de uma neoplasia metastática (SOUZA, 2019).

Os exames são fundamentais no diagnóstico do câncer de mama HER2 e baseado no diagnóstico obtido é que temos uma terapia crescente sendo utilizada para o tratamento de câncer de mama com superexpressão em HER2, são os Anticorpos Monoclonais (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

Em 1972, Georges Kohler e César Milstein foram responsáveis pela descoberta dos Anticorpos Monoclonais. Os Anticorpos Monoclonais são proteínas que tem o poder de fixação em moléculas-alvo, de tal modo, atuam com alto grau de especificidade, poupando as células saudáveis e conseqüentemente, levará ao paciente ter menos efeitos colaterais, tendo essa especificidade como grande vantagem em relação as terapias convencionais (TORRES, 2018).

O primeiro Anticorpo Monoclonal utilizado para o tratamento do câncer de mama metastático com superexpressão em HER2 foi o Trastuzumabe, sendo

aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 16 setembro de 1999, é utilizado por administração via venosa como tratamento adjuvante aumentando a sobrevida do paciente (UGGERI, 2013).

No início, o Trastuzumabe era utilizado para o câncer de mama com quadro de metástase, mas atualmente também tem sido utilizado para a doença em estágios iniciais (HADDAD, 2010).

O Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, o qual tem como alvo o campo extracelular do receptor HER2. O mecanismo de ação do trastuzumabe ainda não foi totalmente esclarecido, porém, a partir da realização de testes in vivo, foi relatado que este fármaco induz citotoxicidade celular anticorpo-dependente, que é um mecanismo de defesa imune mediado por células, funcionando através da ativação de células que expressam receptores como por exemplo macrófagos e células natural killer, através de testes, também foi observado que o trastuzumabe inibe e bloqueia a liberação do domínio extracelular de HER2 (AYRES, 2015).

Os eventos adversos agudos mais frequentes incluem náusea, vômito e reações de hipersensibilidade relativa à infusão. Os eventos refratários são: cardiomiopatia, mielossupressão e toxicidade pulmonar, sendo o dano cardíaco mais relatado em literatura relativo aos pacientes que utilizaram trastuzumabe em terapia isolada ou em combinação com paclitaxel, docetaxel. A disfunção cardíaca é um efeito colateral potencialmente grave, observado em estudos clínicos. Além disso, pode-se observar reações alérgicas, febre, calafrios, dispneia e exantemas (UGGERI, 2013).

Também há registrado no Brasil, o Ditosilato de Lapatinibe, um inibidor de tirosina quinase, a qual é uma proteína responsável pela fosforilação de substratos protéicos, como por exemplo, enzimas, sendo assim o Lapatinibe tem como alvo essas enzimas fundamentais para as atividades celulares. O Lapatinibe foi aprovado em 2007 para o tratamento do câncer de mama com amplificação do HER2, em mulheres que já fizeram quimioterapia e usaram trastuzumabe, em associação com o análogo fluoropirimidina, a capecitainba, podendo aumentar a sobrevida, em

comparação com a quimioterapia isolada em mulheres com câncer de mama avançado HER2. Já outros estudos mostraram que o uso do Lapatinibe combinado com Trastuzumabe pode aumentar o intervalo de tempo para a disseminação da doença em comparação com o uso de Trastuzumabe isolado em mulheres com câncer de mama avançado com superexpressão em HER2. As principais reações adversas são a diarreia, que pode estar associada à várias causas, síndrome mão-pé, causando descamação da pele e formigamento ou dormência na palma das mãos e sola dos pés, náuseas, normalmente precedidas de vômito, aparecimento de manchas na pele; vômitos, geralmente com salivação excessiva, taquicardia ou bradicardia, diminuição da pressão arterial e a hepatotoxicidade, com possível modificação da função hepática (SOUZA, 2016).

Outro medicamento regularizado pela Anvisa é o Pertuzumabe, um Anticorpo Monoclonal recombinante humanizado que age no receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) o que pode resultar em parada de crescimento celular e apoptose. Além disso, o Pertuzumabe é um mediador de citotoxicidade dependente de anticorpos, ou seja, ele ocasiona a lise de células-alvo cujas superfícies das membranas foram recobertas por anticorpos específicos. Embora o Pertuzumabe isoladamente iniba a proliferação de células tumorais humanas, estudos pré-clínicos sugeriram que a combinação de Pertuzumabe e Trastuzumabe em células cancerígenas, que expressam níveis elevados de proteína HER2, está associada com uma atividade antitumoral mais significativa. A combinação de Trastuzumabe e Pertuzumabe resulta em uma perda de até 60% das células cancerígenas, enquanto as drogas individuais, nessas mesmas doses, não conseguem alterar a sobrevivência celular (BRASIL, 2017c).

O Pertuzumabe, comercialmente conhecido como Perjeta, do laboratório Roche, foi aprovado pela ANVISA em 27 de maio de 2013 (PERJETA [BULA]).

Por fim, para a classe de Anticorpos Monoclonais destinados ao câncer de mama com superexpressão de HER2 registrados no Brasil, temos o Trastuzumabe Entansina, abreviadamente conhecido como T-DM1, isso é, o Trastuzumabe associado a Entansina a qual é um derivado da Emantansina. Com relação ao

mecanismo, a resposta do Trastuzumabe ainda não foi totalmente elucidada, mas seus benefícios são relacionados a interferência em vias de transdução de sinais, domínio de clivagem extracelular, inibição de reparação ao ácido desoxirribonucleico, redução da angiogênese, tal como interrupção do ciclo celular. Já a Entansina (DM1-Enantasina) é um produto natural derivado da planta *Maytunus ovatus*, sua atividade demonstra ser um potente inibidor da divisão celular, atua ligando-se a tubulina, ocorrendo a inibição da polimerização, conseqüentemente resultara na despolimerização, dessa forma impedindo a montagem dos microtubulos. A conjugação do Trastuzumabe a Entansina, funciona de modo a entregar o DM1 á células que superexpressam o HER2, posteriormente a ligação ao receptor acontece a internalização do complexo, segue-se a degradação lisossomal e o DM1 é liberado para agir com alto poder de inibição, impedindo a montagem dos microtubulos, causando a destruição das células tumorais (VEPPO, 2012).

Referente a data de regularização pela ANVISA, o Trastuzumabe entansina, comercialmente conhecido como Kadcylla, foi aprovado em 08 de janeiro de 2014. A indicação deste medicamento seria para enfermos portadores do câncer de mama HER-2 positivo localmente avançado sem possibilidade de resseção cirúrgica ou para câncer de mama positivo com metástase a distância, que já tenham recebido tratamento prévio com Trastuzumabe (Herceptin) associado a quimioterapia com taxanos (BRASIL, 2014).

Com relação aos valores dos fármacos relatados, com base em dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), portal onde se encontra as apresentações de cada medicamento e seus respectivos custos, referente ao trastuzumabe, comercialmente conhecido como Herceptin, do laboratório Roche, não possui um preço máximo ao consumidor (PMC) definido, porém, o valor de fábrica desse medicamento já é alto, estando disponível em três apresentações, sendo em pó liofilizado para suspensão injetável de 150 mg de infusão via intravenosa, tendo como preço de custo o valor de R\$4.202,74, Já a apresentação mais concentrada de 440 mg, também de via intravenosa, custa R\$12.328,02, a terceira apresentação do Herceptin é em solução injetável, para

administração subcutânea de 600 mg, com preço de custo de R\$10.477,67. O Ditosilato de Lapatinibe, comercialmente conhecido como Tykerb, do laboratório Novartis, é o único dos fármacos relatados que possui um PMC definido, tendo como base o imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS) do estado de São Paulo, equivalente a 18%, o Tykerb, em apresentação única na forma de comprimidos de 250 mg, tem como preço de fábrica o valor de R\$4.707,29, já referente ao PMC o valor é de R\$6.507,55. Com relação ao pertuzumabe, comercialmente conhecido como Perjeta, tem somente uma apresentação, sendo em solução de 420 mg, de via intravenosa, este medicamento não possui um PMC estipulado pela CMED, sendo o seu valor de fábrica R\$11.057,49. Já o Kadcylla, é disposto em duas dosagens, sendo pó liofilizado de 100 miligramas para solução injetável, e também com uma dosagem mais alta, de 160 miligramas, o PMC deste medicamento não foi relatado pela CMED, porém, o preço de fábrica do Kadcylla de 100 miligramas é R\$6.960,18, já o Kadcylla de 160 miligramas custa R\$11.136,27 (BRASIL, 2020c).

Os Anticorpos Monoclonais são medicamentos biológicos de grande importância no tratamento do câncer, em contrapartida, o acesso a esses fármacos para utilização em terapias do sistema de saúde se torna limitado devido aos preços praticados, esse alto custo dos tratamentos muito se deve à falta de competitividade do mercado com o predomínio de monopólios (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme estudado nesse trabalho, vimos que o câncer de mama com superexpressão do HER2 é um dos subtipos mais agressivos da doença, pacientes que possuem esse tipo de tumor apresentam menor chance de recidiva da doença e, conseqüentemente, uma menor chance de sobrevida. Os benefícios que os Anticorpos Monoclonais trazem ao tratamento dessa patologia devido a sua especificidade e eficácia é de suma relevância, podendo assim agregar

consideravelmente as terapias, levando pacientes a um aumento da sobrevida e até mesmo a cura.

Embora o custo desses fármacos sejam um obstáculo e devido a isso ocorra a limitação de seu uso, essa promissora classe de medicamentos continua sendo aprovada e incluída no mercado nacional devido a todos os benefícios e vantagens em relação as terapias convencionais.

4. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. **ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-4-edicao.pdf>> Acesso em: mar,2020.
2. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado**. CONITEC, Brasília 2012. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_caavancado_final.pdf> Acesso em: mar,2020.
3. BRASIL, **medicamento contra câncer de mama avançado HER2-positivo é liberado pela Anvisa**. FEMAMA 09 jan. 2014. Disponível em: <<https://www.femama.org.br/2018/br/noticia/medicamento-contracancer-demama-avancado-her2-positivo-e-liberado-pela-anvisa>> Acesso em: abr,2020.
4. BRASIL. **Sinais e sintomas do câncer**, 2017a. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sinais-e-sintomas-do-cancer-demama/1383/34/>> Acesso em: mar,2020.
5. BRASIL. **Terapia alvo para câncer de Mama**, 2017b. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-alvo-para-cancer-demama/1771/265/>> Acesso em: Abr,2020.
6. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-**

- positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel.** CONITEC, 2017c. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama_CP13_2017.pdf> Acesso em: mar,2020.
7. BRASIL, Instituto Nacional de Câncer, 2020a. **Estatísticas de Câncer.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>> Acesso em: fev,2020.
 8. BRASIL, Instituto Nacional de Câncer, 2020b. **Tipos de câncer.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>> Acesso em: abr,2020.
 9. BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva, **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo.** Portal ANVISA, 02 março de 2020c. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/LISTA_CONFORMIDADE_2020_04_v1.pdf/48b2fac3-225a-43d6-a118-13992c1a8fcf> Acesso em: abr,2020.
 10. ADES. Felipe Oncologia. **Câncer de mama HER2 Positivo. Entendendo melhor essa doença.** 2017. Disponível em: <<http://drfelipeades.com/2017/02/13/cancer-de-mama-her2-positivo-entendendo-melhor-essa-doenca/>> Acesso em: abr,2020.
 11. AYRES. Lorena Rocha. **Uso do Trastuzumabe para o tratamento de mulheres com câncer de mama HER2 positivo: Um estudo farmacoepidemiológico.** Teses USP, 2015. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-17042015-095050/publico/Tese_completa_original.pdf> Acesso em: mar,2020.
 12. BRANDAO, Hugo N. et al . **Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas.** Quím. Nova, São Paulo , Scielo 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000600026&lng=pt&nrm=iso> Acesso em: fev,2020.
 13. CARDOSO. Aline Fernanda. **Considerações sobre os fatores de risco para a ocorrência do câncer de pele no município de Montes Claros.** Revista Tocantinense de Geografia, 2019. Disponível em: <<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/geografia/article/view/7685/16055>> Acesso em: Abr,2020.
 14. CORDEIRO. MLS, SILVA NLF, VAZ MRF, Nóbrega FFF. **Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer.** Revista saúde e ciência

- online, 2014. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/0a8c/32b34ee3609f9630d2304866a055a733dd11.pdf>> Acesso em: mar,2020.
15. HADDAD. Cassio Furtini. **Revisão sistematizada: Trastuzumab no câncer de mama.** FEMINA, Fev. 2010. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n2/a001.pdf>> Acesso em: mar,2020.
16. LIMA. MMG de, Leite KNS, Caldas MLLS et al. **Sentimentos vivenciados pelas mulheres mastectomizadas,** 2018. Periodico EFPE. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/download/231094/28864>> Acesso em: fev,2020.
17. PERJETA, **Pertuzumabe [bula].** Disponível em: <<https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/p/perjeta/Bula-Perjeta-Profissional.pdf>> Acesso em: mar,2020.
18. RODRIGUES, Juliana Dantas.et al. **Uma análise da prevenção do câncer de mama no Brasil,** Scielo 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/csc/2015.v20n10/3163-3176/>> Acesso em: fev,2020.
19. SILVA.Gisele Calantorio Nunes. **Avaliação dos Conhecimentos Sobre Câncer em alunos de de graduação de cursos de saúde.** KROTON, 2019. Disponível em: <<https://repositorio.pgsskroton.com.br/bitstream/123456789/24258/1/UNIAN%20-%20Gisele%20Calantorio%20Nunes%20Silva.pdf>> Acesso em: Abr,2020.
20. SOUZA. Stela Luana de Oliveira. **Avanços na terapia moderna no tratamento do câncer de mama.** Revista UNIRV, 2016. Disponível em: <<http://www.unirv.edu.br/conteudos/fckfiles/files/Avancos-da-terapia-moderna-no-tratamento-do-cancer-de-mama.pdf>> Acesso em: mar,2020.
21. SOUZA. Juliana Lane Pacheco de; OLIVEIRA. Larissa Giselly de Meneses; SILVA. Ruan Carlos Gomes da;PERES. Adrya Lucia. **Perfil histopatológico e molecular do câncer de mama em mulheres assistidas em centro de oncologia do Agreste Pernambucano.** Vittalle – Revista de Ciências da Saúde, 2019. Disponível em: <<https://periodicos.furg.br/vittalle/article/viewFile/8942/6327>> Acesso em: Abr, 2020.

22. SZVARÇA, R. R. et al. **Regras de Associação Temporal em Câncer de Mama.** Rev. de Eng. e Tecnologia, v. 7, n. 4, p. 84-90, 2016. Disponível em: <<https://www.ucv.edu.br/fotos/files/tcc-farm-leila.pdf>> Acesso em: fev,2020.
23. TORRES. Luciana V, Duarte, Laura SM, COUTINHO, Milena B, et al. **A promessa dos anticorpos monoclonais como ferramenta na farmacoterapia do câncer.** Revista Saude e Ciencia Online, 2018. Disponível em:<<http://www.ufcg.edu.br/revistasaudefciencia/index.php/RSC-UFCG/article/view/618/355>> Acesso em: mar,2020.
24. TRALDI. Maria Cristina; GALVÃO. Priscila; MORAIS. Sirlei Siani de. FONSECA. Marcia Regina Campos da Costa. **Demora no Diagnóstico de câncer de mama de mulheres atendidas no Sistema Público de Saúde.** Scielo, 2016.Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cadsc/v24n2/1414-462X-cadsc-24-2-185.pdf>> Acesso em: mar,2020.
25. UGGERI. Roberta, HERMAN, Carina TS, COLET, Christiane. **Efeito carditóxico decorrente do uso de trastuzumabe no tratamento do câncer de mama:** Uma Revisão. Revista Contexto & Saúde, 2013. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1411/3348&ved=2ahUKEwiCnauwI7LpAhW3FLkGHdG3AegQFjAAegQIChAB&usg=AOvVaw1MDAQkqC7ABtmuZ-5hyoeV>> Acesso em: mar,2020.
26. VEPPO. Nilton Jorge de Oliveira. **Trastuzumabe- DM1 no tratamento para câncer de mama HER2+.** UFRRG Porto Alegre, 2012. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/96064/000898657.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em: abr,2020.
27. VIDAL, Thaís J,FIGUEIREDO, Tatiana A, PEPE, Vera L E. **O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer.** Cad. Saúde Pública, 2018. Disponível em: <<https://scielosp.org/article/csp/2018.v34n12/e00010918/#>> Acesso em: mar,2020.