

AVANÇOS TERAPÊUTICOS: aplicação de anticorpos monoclonais no tratamento do câncer de mama¹

THERAPEUTIC ADVANCES: Application of Monoclonal Antibodies in the Treatment of Breast Cancer

Elieser Batista Da Silva Junior²
Mayla Franco Vilela Amaral³

Larissa Prado Maia⁴

RESUMO

O câncer de mama representa um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, ao passo que é a neoplasia mais frequente em mulheres, ressaltando a importância do diagnóstico precoce que tem papel fundamental e amplia o potencial de cura através dos tratamentos direcionados. O presente estudo visou abordar o uso de anticorpos monoclonais (mAbs) no tratamento do câncer de mama. O objetivo é analisar as principais características e a eficácia clínica dos mAbs evidenciando antígenos-alvo e apresentando mecanismo de ação e reações adversas. Foram comparados dados referentes ao impacto na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes. A metodologia utilizada foi uma revisão de literatura em bases de dados eletrônicas, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Os resultados indicam que os mAbs, principalmente quando utilizados em combinação com a quimioterapia, apresentam significativa redução no risco de recidiva e mortalidade. Embora apresentem efeitos adversos, como a toxicidade cardíaca, considerada uma limitação importante, as conclusões indicaram que os benefícios desses tratamentos justificam a continuidade no desenvolvimento e inserção dessa classe medicamentosa, ampliando perspectivas de pesquisa oncológica no câncer de mama.

Palavras-chave: anticorpos monoclonais; câncer de mama; tratamento.

ABSTRACT

Breast cancer represents a serious public health issue in Brazil and worldwide, as it is the most frequent neoplasia in women, underscoring the importance of early diagnosis, which plays a crucial role in increasing cure potential through targeted treatments. This study aimed to address the use of monoclonal antibodies (mAbs) in the treatment of breast cancer. The objective is to analyze the main characteristics and clinical efficacy of mAbs, highlighting target antigens, mechanisms of action, and

¹ Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade FacMais de Ituiutaba, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, no segundo semestre de 2024

² Acadêmico do 10º Período do curso de Farmácia pela Faculdade FacMais de Ituiutaba. E-mail: elieser.junior@aluno.facmais.edu.br

³ Acadêmica do 10º Período do curso de Farmácia pela Faculdade FacMais de Ituiutaba. E-mail: mayla.amaral@aluno.facmais.edu.br

⁴ Professora-Orientadora. Doutora em Genética e Bioquímica. Docente da Faculdade FacMais de Ituiutaba. E-mail: larissa.maia@facmais.edu.br

adverse reactions, comparing data on the impact on patient survival and quality of life. The methodology used was a literature review in electronic databases, including the Scientific Electronic Library Online (SciELO), the Virtual Health Library (BVS), and the CAPES Journal Portal. The results indicate that mAbs, especially when combined with chemotherapy, significantly reduce the risk of recurrence and mortality. Although adverse effects, such as cardiotoxicity, present a relevant limitation, the conclusions suggest that the clinical benefits of these treatments justify ongoing development and adoption of this class of medication, expanding oncological research prospects in breast cancer.

Keywords: Monoclonal antibodies; Breast cancer; Treatment.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado de células anormais, que podem invadir tecidos adjacentes e se espalhar para outras partes do corpo, comprometendo funções vitais e com alta taxa de mortalidade. Entre os diversos tipos de câncer, o câncer de mama destaca-se como o mais comum entre as mulheres. Trata-se de uma condição multifatorial, que pode ser influenciada por fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e as opções terapêuticas terem melhorado o prognóstico, o tratamento continua a enfrentar desafios significativos.

Devido à crescente incidência de câncer, somada às projeções que apontam para o aumento significativo nos próximos anos, é possível considerar o câncer como um problema de saúde pública global. Dessa forma, há uma constante busca por novos agentes terapêuticos, devido à magnitude epidemiológica, econômica e social dessa doença.

Abordagens tradicionais, como a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia, embora sejam eficazes em muitos casos, apresentam limitações significativas. Além de exibirem baixa especificidade, podem danificar células e tecidos saudáveis, produzindo efeitos colaterais severos para os pacientes. Em alguns casos de resistência ao tratamento ou recidiva, as opções terapêuticas tornam-se ainda mais limitadas. Por essas terapias apresentarem diversas limitações, novas estratégias terapêuticas têm sido desenvolvidas, com destaque para os anticorpos monoclonais (mAbs), os quais têm apresentado relevância clínica e biológica no contexto específico do câncer de mama. Os mAbs destacam-se por sua habilidade singular de reconhecer e se ligar de maneira altamente específica a antígenos expressos em células tumorais, desencadeando respostas imunes eficazes contra o câncer.

Diversos estudos corroboram que os mAbs apresentam características distintivas devido a essa alta afinidade e seletividade, conferindo-lhes a capacidade de direcionar seletivamente as células cancerosas, minimizando os danos às células saudáveis adjacentes. Além disso, sua capacidade de modular a resposta imune e induzir a apoptose das células tumorais torna esses agentes terapêuticos altamente eficazes no combate ao câncer de mama.

Assim, a realização deste estudo é justificada pela necessidade iminente de revisar e analisar de forma crítica as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança dos mAbs no tratamento do câncer de mama explorando as principais características, importância clínica e biológica.

Nesse contexto, a questão de pesquisa que norteia este trabalho é: qual a eficácia, segurança e benefícios do uso de anticorpos monoclonais no tratamento do

câncer de mama? Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi investigar as principais características dos mAbs aplicados ao tratamento farmacológico do câncer de mama, bem como sua importância clínica e biológica. Além disso, buscou-se elucidar aspectos relevantes a respeito da identificação e descrição dos principais mAbs utilizados na farmacoterapia do câncer de mama, os mecanismos de ação desses agentes, a análise dos processos de produção e tipos disponíveis, avaliando a aplicabilidade desses anticorpos na eliminação das células tumorais.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Definição e impacto global do câncer

Segundo o Instituto Nacional De Câncer (INCA), o termo câncer é utilizado para caracterizar mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas com capacidades de crescimento desordenado de células, podendo invadir tecidos, adjuntos ou órgãos distantes (INCA, 2022a). O câncer tem se tornado um dos principais problemas de saúde pública do mundo. Sua alta incidência de casos e alta taxa de mortalidade justificam a atenção dada a essa patologia.

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) e a agência de câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que em 2022 ocorreram 20 milhões de novos casos de câncer e 9,7 milhões de mortes. Os dados mostram que o número estimado de pessoas vivas no intervalo de 5 anos após o diagnóstico de câncer foi de 53,5 milhões. O que significa que aproximadamente 1 em cada 5 pessoas desenvolverá câncer durante a vida, cerca de 1 em cada 9 homens e 1 em cada 12 mulheres morrerão da doença (IARC, 2024).

2.2 Câncer de mama

O CM feminino é o mais incidente no mundo, com 2,3 milhões de casos novos, seguido pelo câncer de pulmão, com 2,2 milhões (excluindo-se o câncer de pele do tipo não melanoma) (INCA, 2022b). Em todas as regiões do Brasil, o câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer na população feminina, exceto na região Norte, onde o câncer de colo do útero é a causa mais comum. A taxa de mortalidade por câncer de mama ajustada por idade pela população mundial foi de 11,84 óbitos/100.000 mulheres em 2020. As regiões do Sudeste e do Sul tiveram as taxas mais altas, com 12,64 óbitos/100.000 mulheres, respectivamente (INCA, 2019).

No entanto, o câncer de mama é considerado uma doença de comportamento dinâmico e em constante transformação, devido à individualização orgânica e à extrema heterogeneidade tumoral, associada à presença de fatores de risco conhecidos e não conhecidos (INCA, 2019).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO), nesse cenário, o planejamento de estratégias de controle do câncer de mama por meio da detecção precoce é fundamental. A probabilidade de cura aumenta com a detecção precoce e tratamento de um tumor invasivo. Como resultado, várias medidas vêm sendo tomadas para detectar o câncer nos estágios iniciais. A mamografia é o principal exame empregado no rastreamento do câncer de mama. Quando oportuna e efetiva, ela favorece um melhor prognóstico da doença, tratamentos mais simples e eficientes, com menores taxas de morbidade associadas (SBCO, 2024).

O câncer de mama pode ser classificado tanto histologicamente como por sua forma molecular. A classificação molecular é determinada pela presença ou ausência de marcadores imunohistoquímicos (IHC), como o receptor de estrogênio (RE) e progesterona (RP), além dos receptores do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). Com o propósito de separar os subtipos de CM há as seguintes classificações moleculares: Luminal A, Luminal B, Triplo negativo (basal) e HER2 positivo. Esses subtipos apresentam características diferentes, que terão impacto e serão consideradas para a escolha de uma terapia sistêmica e individualizada (Alves *et al.*, 2024).

2.3 Abordagens Terapêuticas no Tratamento do Câncer de Mama

O plano terapêutico é adaptado conforme o estágio da doença, suas características biológicas e as condições individuais da paciente, incluindo idade, estado menopausal, comorbidades e preferências. O prognóstico do câncer de mama está associado à extensão da doença (estadiamento) e às características tumorais. A detecção precoce da doença amplia o potencial de cura através de tratamentos direcionados. Em casos de metástases, o objetivo principal do tratamento é prolongar a sobrevida e otimizar a qualidade de vida. As abordagens terapêuticas englobam: tratamento local, como cirurgia e radioterapia (incluindo reconstrução mamária, se necessário), e tratamento sistêmico, que compreende quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (INCA, 2022c).

Com diversas preocupações sobre a saúde física e mental dos pacientes oncológicos, devido aos perigosos efeitos colaterais da quimioterapia, como fadiga, náusea, alopecia e imunossupressão, enquanto a radioterapia pode provocar dermatite, inflamações orais e fadiga persistente. Esses efeitos, muitas vezes cumulativos, afetam não só o estado físico, mas também o emocional e psicológico do paciente, comprometendo sua qualidade de vida durante e após o tratamento (Rocha *et al.*, 2023).

Os mAbs são considerados um avanço tecnológico neste campo. Eles são anticorpos monoclonais, proteínas produzidas em laboratório a partir de uma única linhagem de células produtoras de anticorpos, possuem uma alta seletividade de ação e têm menos efeitos colaterais do que outras opções de tratamento (Carvalho, 2013).

No que concerne à ação desses medicamentos no organismo, seus efeitos anti-tumorais podem ser mediados tanto pela resposta imune ou pela ação direta do mAb. Os mAbs têm a capacidade de promover a citotoxicidade contra as células cancerígenas através de diferentes mecanismos. Eles podem desencadear a ativação da cascata do sistema complemento, levando à citólise das células tumorais. Alternativamente, podem agir em conjunto com células efetoras do sistema imunológico, como as células *natural killer*, resultando na citólise das células marcadas pelo mAbs (Menezes *et al.*, 2024).

Outro parâmetro consiste em marcar as células tumorais para serem opsonizadas por células fagocíticas. Além disso, os mAbs podem exercer efeitos diretos sobre as células cancerígenas, interferindo na ligação de seus mediadores de sobrevivência, com a capacidade de inibir a dimerização de um receptor, bloqueando o sinal de ativação, sendo capaz de introduzir um sinal apoptótico devido a ligação com o receptor (Menezes *et al.*, 2024).

2.4 Tipos e Estrutura dos Anticorpos Monoclonais

Os mAbs podem apresentar tipos diferentes, com ações e capacidades de modular respostas específicas: podem ser conjugados a fármacos (ADC – *Antibodies Conjugated to Drugs*) ou radiomarcados, apresentando um papel importante no diagnóstico e na terapia, e com potencial de atuar no direcionamento de fármacos citotóxicos até as células tumorais (Menezes *et al.*, 2024).

Quanto à estrutura, os mAb podem ser classificados em quatro tipos: murinos, quiméricos, humanizados e humanos, cada tipo com um sufixo diferente que caracteriza a origem. Conforme descrito por Naoum e Naoum (2016), são identificados aqueles derivados de animais (murinos) pelo sufixo 'omabe', os quiméricos são identificados pelo sufixo 'ximabe', os humanizados recebem o sufixo 'zumabe' e os totalmente humanos são denominados 'umabe'.

Diferentes técnicas são aplicadas para a produção dos mAbs. Os murinos são produzidos a partir de células B extraídas de camundongos e combinadas com células de mieloma. Os anticorpos quiméricos, que integram a região variável específica para o antígeno com cadeias leves e pesadas de origem humana. Os anticorpos humanizados, que são predominantemente humanos (95%), com uma pequena fração murina (5%), consistem em regiões hipervariáveis de cadeias leves e pesadas fusionadas. Finalmente, os mAbs humanos são inteiramente derivados de fontes humanas e são geralmente mais bem tolerados pelo organismo (Nascimento; Ferreira; Arouche, 2023).

Conforme mencionado por Lima, Simão e Sobrinho (2023), foram desenvolvidos anticorpos mais humanizados, com a premissa do processo de reduzir o risco de provocar efeitos adversos, sem alterar a afinidade do anticorpo pelo respectivo antígeno. Atualmente, é possível criar mAbs completamente humanos, utilizando principalmente duas técnicas distintas: uma baseada em camundongos transgênicos e outra na tecnologia de *phage display* (técnica de biologia molecular, que permite selecionar e isolar vetores de clonagem gerados a partir de bibliotecas genômicas), não se limitando apenas a técnica de hibridomas.

Os mAbs vem sendo cada vez mais indicados como tecnologia inovadora aplicada ao tratamento de diversos tipos de câncer, devido à sua capacidade de alvejar e matar seletivamente células tumorais, sua especificidade maior, com menos efeitos colaterais, se destaca como escolha no câncer de mama. Esses mAbs podem ser utilizados de diversas formas, alguns mAbs tem a capacidade de bloquear os sinais de crescimento, tendo potencial de se ligarem a receptores específicos como HER2, impedindo o crescimento do tumor (Alves; Trevisan, 2021).

A capacidade de ativarem o sistema imunológico, ligando-se e marcando células cancerígenas é outro ponto importante, assim como a possibilidade de carregarem drogas citotóxicas, os chamados mAbs conjugados, podem conter quimioterápicos em sua formulação e destinarem o medicamento diretamente nas células tumorais, um grande feito quando comparado à quimioterapia padrão, que tem um grande potencial mas ataca vários tipos de células. Alguns mAbs ainda podem atuar impedindo a angiogênese, que é o processo de formação de vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes que nutrem o tumor, pontos que vão corroborar para a escolha da utilização desses medicamentos (Alves; Trevisan, 2021).

3 METODOLOGIA

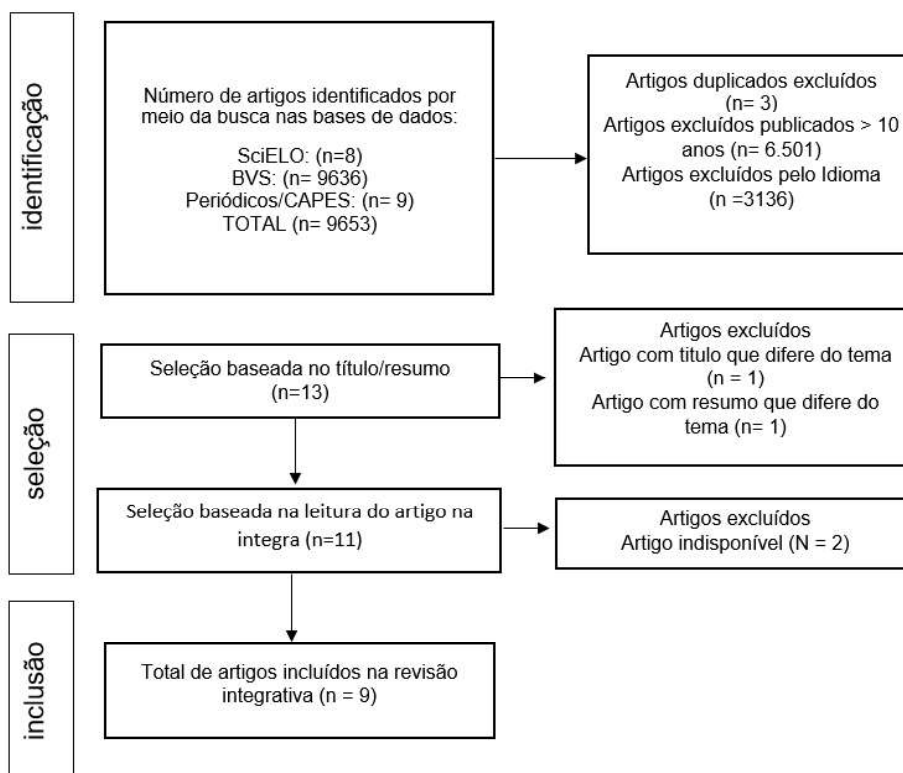
O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, com foco na análise da aplicação dos mAbs no tratamento do câncer de mama. A coleta de dados foi realizada através da busca de artigos indexados em bases de dados *online*, como a Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal de Periódicos da CAPES, utilizando a combinação dos seguintes descritores “Anticorpos Monoclonais” e “Câncer de Mama”, com uso do operador booleano "AND".

O levantamento bibliográfico ocorreu entre setembro e novembro de 2024. Para a inclusão dos artigos, foram estabelecidos os seguintes critérios: publicações dos últimos dez anos (2014 a 2024), disponíveis na íntegra, disponíveis em português. Quanto aos critérios de exclusão, foram desconsiderados os artigos que não se enquadraram no período definido, que não estavam disponíveis na íntegra ou que não tratavam diretamente do tema proposto. Esta medida visou garantir a consistência e relevância dos estudos analisados, de forma alinhada aos objetivos e ao escopo do referido trabalho de pesquisa. A seleção dos trabalhos baseou-se na avaliação dos títulos, resumos e principais resultados apresentados pelos estudos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca realizada pelos pesquisadores E. B. S. J. e M. F. V. A., utilizando os descritores citados na metodologia, foram encontrados um total de 9653 artigos, dos quais 11 foram selecionados com base no título e resumo (Figura 1). Apenas 9 foram escolhidos para compor a revisão, sendo eles 1 estudo descritivo, 1 estudo de coorte retrospectivo, 1 estudo transversal observacional, 1 relatório de recomendação da Conitec, 1 relato de caso e 4 revisões de literatura (incluindo revisões bibliográficas e qualitativas). As principais características dos artigos estão sintetizadas no Quadro 1. Dessa forma, foi possível analisar individualmente o achado de cada estudo para assim podermos relacionar as evidências encontradas.

Com base nas pesquisas feitas por Vidal, Figueiredo e Pepe (2018), foram identificados 4 mAbs em comercialização que adentraram os nossos requisitos de busca. Esses incluem o Bevacizumabe (Avastin®), Pertuzumabe (Perjeta®), Trastuzumabe (Herceptin®) e Trastuzumabe entansina (Kadcyla®), todos esses são mAbs humanizados. Quanto à indicação clínica, apenas o Bevacizumabe (Avastin®), e Trastuzumabe (Herceptin®), podem ser utilizados para o tratamento de outros tipos de câncer. Todos os registros ativos de mAbs para câncer de mama encontrados no estudo pertencem à empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., indicando uma concentração de mercado que reduz a concorrência, facilitando a prática de preços elevados, restringindo o acesso aos tratamentos. Embora o custo elevado dos anticorpos monoclonais ainda limite seu uso em larga escala, eles representam uma das abordagens mais promissoras para o avanço no tratamento do câncer. À medida que suas taxas de eficácia e segurança se consolidam em mais estudos, espera-se que a produção desses medicamentos seja ampliada, tornando-os progressivamente mais acessíveis e viáveis para um público mais amplo (Pimentel; Silva; Peder, 2021).

Figura 1 - Método de busca baseado nas bases de dados SciELO, BVS e Periódicos/CAPES

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Quadro 1 - Dados a partir da análise de artigos científicos considerados nos requisitos de pesquisa.

Autor/Ano	Título	Objetivos	Principais Achados
Alves; Trevisan, 2021.	A terapia monoclonal nas neoplasias de mama e o papel do farmacêutico no cuidado à saúde do paciente com câncer.	Analisar, com base na literatura científica atual, as vantagens terapêuticas dos anticorpos monoclonais no tratamento de neoplasias mamárias, incluindo mecanismos de ação, efeitos colaterais, possíveis interações medicamentosas e o papel do farmacêutico no cuidado ao paciente com câncer de mama.	É levantado pontos positivos da atuação do profissional farmacêutico dentro da equipe multidisciplinar em oncologia, em conjunto foi abordado a importância dos mAbs e capacidades de tratamento fornecidas por esses medicamentos, focando no Trastuzumabe e Pertuzumabe, com mecanismo de ação e efeitos colaterais, foram abordados em conjunto alvos moleculares e tipos de câncer de mama, Assim como a necessidade de quebra do oligopólio de produção dos mAbs.
Andrade et al., 2020	Estudo da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe na terapia do câncer de mama her2 positivo.	Analisar a cardiotoxicidade induzido pelo trastuzumabe na terapia do câncer de mama HER2 positivo, a partir da literatura disponível.	Este estudo aborda a cardiotoxicidade do trastuzumabe usado como monoterapia ou concomitante com antraciclinas, relatando sobre seu mecanismo de ação, efeitos adversos comuns. A sua cardiotoxicidade é induzida por estar associado ao bloqueio da ativação do epidermal growth factor receptor 2 (HER2) mediada pela neuregulina-1 (NRG-1), que resulta em uma redução de mecanismos intracelulares cruciais para atividade dos cardiomiócitos

Batista <i>et al.</i> , 2023.	Efetividade do Trastuzumabe adjuvante em mulheres com câncer de mama HER-2+ no SUS.	O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade do trastuzumabe (adjuvante ou neo-adjuvante), em mulheres com câncer de mama HER-2 positivo, que receberam o seu tratamento exclusivamente no serviço público de saúde.	O estudo retrata dados referentes às características das pacientes que utilizaram o trastuzumabe em sua terapia em um hospital de referência de Porto Alegre-RS. Foram abordados dados referentes à mortalidade relacionada a variáveis biológicas, estadiamento, quimioterapia neoadjuvante e cirurgia. Os dados coletados foram utilizados para estimar a sobrevida global e a probabilidade de recidivas relacionadas ao uso do trastuzumabe.
CONITEC, 2017.	Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel.	Esse relatório de recomendação da Conitec aborda estudos que avaliam o uso de Pertuzumabe associado ao trastuzumabe em quimioterapia avaliando diversos fatores.	Retrata dois grandes estudos, que comparam: pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel versus placebo + trastuzumabe + docetaxel avaliando eficácia e segurança, custo efetividade, análise de impacto orçamentário e recomendações, assim como foram levantados dados sobre estimativas do custo do tratamento e propriedades farmacológicas relacionadas ao Pertuzumabe.
Dias; Kudo; Garcia, 2020.	Impacto dos medicamentos biossimilares utilizados na imunoterapia contra o câncer de mama no Brasil.	Objetivo foi abordar sobre a terapia-alvo realizada com biossimilares no tratamento da neoplasia da mama com superexpressão do HER2 que possui um dos piores prognósticos em relação aos demais subtipos	O artigo apresenta as classificações do câncer de mama, Luminal A, Luminal B, HER2 e Triplo negativo, suas peculiaridades e como esses fatores impactam no prognóstico e tratamento. Foram descritos os mAbs utilizados, mecanismo de ação e apresentado a necessidade da implementação de biossimilares. O CT-P6 (Herzuma®), recentemente aprovado pela ANVISA, é um medicamento biossimilar do trastuzumabe, que oferece um tratamento alternativo mais econômico. Com mecanismo semelhante é também indicado para tumores que apresentam superexpressão da proteína HER2.
Galvan; Porat; Simões, 2021.	Quais fatores de risco podem aumentar a incidência de insuficiência cardíaca durante o tratamento do câncer de mama her-2 positivo com trastuzumabe?	O objetivo do presente estudo foi estudar o perfil dos pacientes acometidos pela cardiotoxicidade durante o tratamento com trastuzumabe, identificando seus fatores de risco.	Foram levantados dados estatísticos a respeito de comorbidades e fatores que aumentam a predisposição do índice de insuficiência cardiovascular no tratamento com trastuzumabe, assim como tamanho do tumor, metástase, e o impacto dessas características concomitantes ao uso desse medicamento.
Orsolini <i>et al.</i> , 2016.	Resposta prolongada durante 43 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1) em paciente com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2: relato de caso.	O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de uma paciente portadora de câncer de mama metastático com superexpressão de HER2 que fez uso de trastuzumabe entansina (T-DM1), enquanto randomizada em um estudo clínico de fase III e que apresentou resposta completa e duradoura das lesões alvo.	Esse estudo de caso acompanha o caso de uma paciente, portadora de CMM incluída em um estudo clínico de fase III, que recebeu trastuzumabe entansina durante 43 ciclos, por aproximadamente 3 anos, descontinuada devido à hepatotoxicidade e que apresentou resposta completa da lesão alvo após sua descontinuação de um estudo clínico.

Pimentel; Silva; Peder, 2021	Uso de anticorpos monoclonais no tratamento do câncer de mama: uma revisão da literatura.	O objetivo do estudo foi analisar através de uma revisão da literatura, o uso de mAbs pode, efetivamente, auxiliar no tratamento do câncer de mama.	O artigo aborda a importância do diagnóstico precoce do câncer de mama e seu impacto na mortalidade, considerando o contexto social do Brasil. Enfatiza-se o papel dos anticorpos monoclonais (mAbs) como uma alternativa eficaz no tratamento, devido à sua capacidade de atuar na angiogênese e de inibir o fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), contribuindo para um tratamento mais direcionado e eficiente.
Vidal; Figueiredo; Pepe; 2018.	O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer.	Identificar as principais características dos anticorpos monoclonais destinados ao tratamento de câncer com registro sanitário ativo no Brasil, em 2016.	Foram encontrados dados importantes a respeito de antígenos-alvo e 4 anticorpos monoclonais com indicações de clínicas para câncer de mama, assim como explicações a respeito dos antígenos alvos. Em conjunto foi abordado a necessidade de um oligopólio diferenciado que melhoraria a condição de competitividade e acesso a tratamentos inovadores em oncologia.

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Dentre os mAbs apresentados, apenas um se difere em relação ao antígeno alvo, o Bevacizumabe (Avastin®), este sendo um mAb humanizado recombinante anti-fator vascular de crescimento endotelial, que age sobre o FCEV (fator de crescimento endotelial vascular), com capacidade de se ligar e neutraliza seletivamente a ligação entre o FCEV e seus receptores, Flt-1 e KDR, presentes na superfície das células endoteliais (Dias; Kudo; Garcia, 2020).

Pode ser considerado um regulador da angiogênese com finalidade fundamental nesse processo, reduzindo a vascularização do tumor e diminuindo o desenvolvimento, atuando em um alvo importante para interferir no crescimento tumoral (Vidal; Figueiredo; Pepe, 2018).

Já o Pertuzumabe (Perjeta®), Trastuzumabe (Herceptin®) e Trastuzumabe entansina (Kadcyla®) vão ter como antígeno alvo HER2, um receptor pertencente à família HER, fundamental para o desenvolvimento de órgãos e sistemas quando em condições normais (Vidal; Figueiredo; Pepe, 2018). Esse gene HER2 tem capacidade de codificar tirosina quinase, ativando os sinais distais e intensificando o potencial metastático, por inibir a apoptose. Para determinar a positividade do HER2, são utilizados ensaios específicos, como a imunohistoquímica (IHC) e a hibridização “in situ” (ISH), que vão permitir ser possível identificar a expressão ou superexpressão de HER2, possibilitando intervenções terapêuticas com maior objetividade (Alves; Trevisan, 2021).

O HER2 quando superexpresso, estimula a formação de heterodímeros com outros membros da família EGFR, e conseqüentemente ocorre uma fosforilação dos resíduos de tirosina no citoplasma, permitindo a diversificação de vias de sinalização que promovem o crescimento celular exacerbado e a carcinogênese, o que torna o bloqueio desse receptor em tumores com superexpressão de HER2 uma forma eficaz de tratamento (Dias; Kudo; Garcia, 2020).

O trastuzumabe (Herceptin ®) é utilizado no tratamento do câncer de mama HER2+, com evidências que relatam benefícios clínicos na terapia de pacientes com a patologia em estágio inicial e metastático. Seu mecanismo de ação é relacionado com sua capacidade de se ligar aos receptores HER2, bloqueando o estímulo ao crescimento tumoral. Além disso, ele sinaliza para os anticorpos do próprio sistema

imunológico identificarem a célula e destruí-la. Estudos indicam que aproximadamente 70% a 80% dos pacientes com câncer de mama que apresentam superexpressão do HER2 desenvolvem resistência ao trastuzumabe, seja de forma primária ou adquirida, o que compromete a eficácia do tratamento quando o fármaco é utilizado como monoterapia, o que corrobora para o seu uso conjunto a outras terapias e mAbs (Dias; Kudo; Garcia, 2020).

Em um estudo de coorte retrospectivo conduzido por Batista e colaboradores (2023), com 90 mulheres que apresentaram câncer de mama inicial HER-2+atendidas no SUS, desde a incorporação da medicação trastuzumabe, foi constatado que a probabilidade de sobrevida global em 8,7 anos foi estimada em 85,9%, quando avaliado a sobrevida livre de doença no mesmo período foi de 62,8%. Referente à recidiva, chegou-se aos seguintes dados: de 7,52 por 100 pessoa/ano e durante o período do estudo a incidência de óbito foi de 2,62 por 100 pessoa/ano. Ademais, os fatores de risco evidentes, como a variável estágio III, mostrou-se como fator de risco isolado para maior chance de recidiva, assim como a ausência de terapia endócrina adjuvante foram associados a maior probabilidade de recidiva e mortalidade, especialmente entre pacientes com doença localmente avançada ao início do tratamento.

Quando analisada a toxicidade cardíaca, revelou-se que 21,6% das pacientes apresentaram redução da fração de ejeção superior a 10% em relação ao basal, com 5,7% desenvolvendo sintomas de insuficiência cardíaca, esse risco pode estar relacionado à idade avançada (67,8% das pacientes tinham mais de 50 anos) e ao uso prévio de antraciclinas e taxanos em 90% das pacientes (Batista *et al.*, 2023).

Em comparação com um estudo transversal observacional analisando prontuários de pacientes que realizaram tratamento com trastuzumabe para câncer de mama HER-2 feito por Galvan, Porath e Simões, (2021), foi possível constatar os fatores de risco associados à cardiotoxicidade durante o uso do trastuzumabe, quando houve indicação de tratamento antineoplásico (adjuvante, neoadjuvante, paliativo) foi observado que das seis mulheres que fizeram o uso de Trastuzumabe como tratamento neoadjuvante, 83,3% tiveram insuficiência cardíaca (IC) e apenas 16,7% não. Quando avaliado a relação entre o tamanho do tumor, a resposta foi significativa como fator de risco, das 10 pacientes com tumor maior que 5 cm, sete (70%) desenvolveram IC e três (30%) não. Em relação à comorbidade, o que se destacou foi o tabagismo que esteve presente em seis pacientes, das quais cinco (83,3%) tiveram IC, sendo considerado um fator de risco associado à IC.

A presença de metástases linfonodais também foi considerado um fator de risco, quando avaliado a presença de metástase, 66,7% apresentaram IC e em relação a acometimento linfonodal, 52,0% desenvolveram IC. Das pacientes acometidas pela cardiopatia, nenhuma teve a sua função sistólica completamente restaurada no final de um ano de tratamento. É possível inferir que houve queda geral da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ao longo do ano de tratamento, apontando a toxicidade que o anticorpo monoclonal tem no sistema cardiovascular (Galvan; Porath; Simões, 2021).

Esses dados se alinham com os dados obtidos por Andrade *et al.* (2020), que apontam que mesmo que o trastuzumabe (Herceptin®) seja uma peça central no tratamento do câncer de mama HER2 positivo, o seu uso está associado a um aumento no risco de disfunções cardíacas, devido o medicamento bloquear a ativação do receptor HER2 mediada pela neuregulina-1 (NRG-1), reduzindo os mecanismos intracelulares responsáveis pela função dos cardiomiócitos. Isso leva à redução de mecanismos intracelulares fundamentais para a função dos

cardiomiócitos, como a preservação da estrutura e função dos sarcômeros e a remoção de moléculas pró-oxidantes que promovem a apoptose celular. Os efeitos cardiotoxícos do trastuzumabe podem provocar danos cardíacos, especialmente quando utilizado junto com antraciclinas, devido à capacidade das antraciclinas provocarem estresse oxidativo no endotélio vascular, gerando uma diminuição assintomática da FEVE, essas lesões estruturais nos cardiomiócitos induzidas pelas antraciclinas geralmente são irreversíveis.

Já em um estudo feito por Dias, Kudo e Garcia (2020), é apresentado a terapia-alvo no tratamento da neoplasia da mama o CT-P6 (Herzuma®), um medicamento biossimilar do trastuzumabe, que oferece um tratamento alternativo mais econômico. Seu mecanismo de ação é semelhante ao trastuzumabe, também sendo indicado para tumores que apresentam superexpressão da proteína HER2. A terapia-alvo com o uso biossimilares no tratamento da neoplasia da mama, apresentou eficácia e segurança similares ao trastuzumabe em 1 ano em pacientes com câncer de mama HER2+, o uso de CT-P6 (Herzuma) em um estudo pesquisado apresentou eficácia semelhante em relação ao trastuzumabe. As mulheres que utilizaram CT-P6 e trastuzumabe, obtiveram uma resposta patológica Completa de 46,8% (116 de 248) e 50,4% (129 de 256) respectivamente (Dias; Kudo; Garcia, 2020).

O Pertuzumabe (Perjeta®) é um mAb humanizado recombinante anti-HER2. Seu mecanismo de ação é coadjuvante ao trastuzumabe, pois possui a capacidade de inibir a dimerização com outros receptores se ligando ao domínio extracelular II do receptor HER (Dias; Kudo; Garcia, 2020). Quando há comparação com o mecanismo de ação do trastuzumabe, a diferença está na capacidade de inibir a sinalização intracelular iniciada por ligante, mediante sua capacidade de bloquear a heterodimerização com HER3, o que pode gerar o interrompimento da proliferação celular, causando apoptose. Outro ponto importante é sua capacidade de agir como mediador de citotoxicidade, ocasionando lise celular a superfícies de membranas, reconhecidas por anticorpos específicos (CONITEC, 2017). Segundo Alves e Trevisan (2021), essa associação de Pertuzumabe e Trastuzumabe com quimioterapia no tratamento de câncer de mama inicial HER2+ demonstra considerável redução no risco recidiva e óbitos.

Mediante aos estudos realizados pela CONITEC (2017), utilizou-se como base o estudo CLEOPATRA, que avaliou a eficácia da combinação de pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel versus placebo com trastuzumabe e docetaxel em pacientes com câncer de mama metastático HER2+. Os resultados mostraram um aumento significativo na sobrevida global, com uma sobrevida global de 56,5 meses para o grupo com dupla inibição HER2, quando comparado com 40,8 meses com o uso de placebo. A análise também indicou uma redução no risco de morte, com um benefício evidente na sobrevida global, principalmente no primeiro (94,4% vs. 89,0%), segundo (80,7% vs. 69,4%) e terceiro ano (65,8% vs. 50,4%), enquanto a sobrevida livre de progressão foi significativamente prolongada no grupo pertuzumabe, cujos dados da primeira análise demonstraram valores de 18,5 meses para o grupo experimental enquanto 12,4 meses no grupo placebo.

Nesse sentido, é possível considerar positiva a combinação de mAbs com a quimioterapia, visando uma maior a sobrevida e menor recidiva em casos de câncer de mama HER2 +. Em se tratando de efeitos adversos mais evidentes no grupo pertuzumabe, os mais evidentes foram diarreia, *rash*, neutropenia febril e inflamação de mucosa. Em relação a eventos adversos cardíacos graves, esses foram menos

frequentes no grupo pertuzumabe, a descontinuação do docetaxel, que fez com que a incidência de efeitos adversos diminuísse em ambos os grupos (CONITEC, 2017).

Já o Trastuzumabe entansina – TDM1 (Kadcyla®) é um conjugado anticorpo-droga (ADC), sendo uma associação de um mAb (trastuzumabe) ligado a um quimioterápico extremamente potente, a metansina DM1, por meio de um ligante estável. O mecanismo de ação do trastuzumabe entansina é por ligação ao receptor HER2, atuando como guia que leva o quimioterápico para as células cancerígenas, atuando na diminuição do crescimento e a divisão destas células, promovendo a morte celular e reduzindo os efeitos colaterais em comparação com a quimioterapia sistêmica tradicional (Dias; Kudo; Garcia, 2020).

No que se refere ao relato de caso produzido por Orsolini e colaboradores, (2016) que avalia a resposta prolongada durante 43 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1), foi possível observar uma melhora progressiva a respeito da paciente avaliada, onde por meio de exame de tomografia computadorizada revelou um nódulo pleural de aproximadamente 16 mm na parede ântero lateral do hemitórax direito, e após 10 ciclos de Trastuzumabe entansina (T-DM1) o nódulo apresentou aproximadamente 12 mm, o que é uma redução de 25% da lesão alvo.

Durante o tratamento os efeitos adversos mais evidentes foram: a trombocitopenia e neutropenia, hepatotoxicidade e redução de leucócitos. Devido um evento de hepatotoxicidade persistente e a paciente já receber dose mínima, optou-se pela descontinuação, quando a paciente ainda apresentava o mensurado em aproximadamente 12 mm após 43 ciclos de trastuzumabe entansina, sendo considerada uma lesão não alvo sem alterações, sendo a resposta global avaliada como doença estável. Dois meses depois, não havia evidências de lesão, após uma revisão dos achados radiológicos, a paciente foi considerada sem doença em atividade loco-regional e mantida em acompanhamento a cada três meses. Quando questionada no futuro, a paciente esteve sem prejuízos de suas atividades, negou eventos adversos ou hospitalizações e não teve queixas relacionadas ao estado de saúde (Orsolini *et al.*, 2016).

Esse registro demonstra resultados que podem indicar uma melhora da sobrevida livre de progressão de doença com menos efeitos colaterais, se comparado a quimioterapia sistêmica tradicional no tratamento de pacientes com câncer que manifestam superexpressão de HER2.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos achados obtidos, é evidente que os mAbs têm se mostrado fundamentais na evolução do tratamento do câncer de mama, promovendo avanços consideráveis tanto na sobrevida livre de progressão quanto na sobrevida global dos pacientes. Foi evidenciado que a maioria dos mAbs com indicação clínica para câncer de mama tiveram como alvo o receptor HER2+. Esse fato pode destacar a necessidade de se produzir mAbs que tenham novos antígenos-alvo, que poderiam contribuir para uma abordagem terapêutica mais diversificada.

Evidências entre a associação de Pertuzumabe e Trastuzumabe revelaram ser superior aos tratamentos convencionais, impactando positivamente a qualidade de vida dos indivíduos, a Embora a toxicidade cardíaca seja um efeito adverso importante, os benefícios clínicos desses tratamentos justificam sua continuidade e ampliam as perspectivas de pesquisa nesse campo.

Apesar dos resultados promissores, uma das limitações percebidas ao longo desta revisão foi o número reduzido de artigos recentes em língua portuguesa que

abordam o emprego de mAbs no contexto do câncer de mama, sugerindo uma lacuna de dados acessíveis a pesquisadores e profissionais de saúde que se limitam a publicações em português, o que reforça a necessidade de mais estudos e publicações na área, para que esses tratamentos possam ser amplamente discutidos e aprimorados em contextos de pesquisa nacional.

REFERÊNCIAS

ALVES, Daniela Azevedo; TREVISAN, Marcio. A terapia monoclonal nas neoplasias de mama e o papel do farmacêutico no cuidado à saúde do paciente com câncer. 2021. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 6, p. 27730-27740 nov./dec. 2021. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/41249/pdf>.

Acesso em: 20 mar. 2024.

ALVES, Catherine Giusti *et al.* Subtipos moleculares do carcinoma de mama: como diferem do ponto de vista prognóstico? **Brazilian Journal of Health Review**. Curitiba, v. 7, n. 2, p. 01-23, 2024. DOI:10.34119/bjhrv7n2-098. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/68034/48350>.

Acesso em: 13 maio 2024

ANDRADE, José Isaac Alves de *et al.* Estudo da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe na terapia do câncer de mama her2 positivo. **Revista interdisciplinar em saúde**. V. 7, n. 1, p. 620-635, abril. 2020. DOI: 10.35621/23587490.v7.n1.p620-635. Disponível em:

https://www.interdisciplinaremsaude.com.br/Volume_28/Trabalho_47_2020.pdf.

Acesso em: 20 out. 2024

BATISTA, Joanna d'Arc Lyra *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, 2023. DOI: 10.1590/1413-81232023286.15092022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsm/resouce/pt/mdl-37255158>. Acesso em: 20 out. 2024.

CARVALHO, André Prucoli Fragoso. **Estudos Clínicos e Patentes de Anticorpos Monoclonais para o Tratamento do Câncer: um Estudo Exploratório**. 2013.185 p. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos) - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Rio De Janeiro, 2013. Disponível em:

https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/25072/andre_carvalho_bio_mest_2013.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 20 abr. 2024.

CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NO SUS. **Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel**. N. 319. Brasília: CONITEC, 2017. Disponível em:

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/908691/relatorio_pertuzumabestrastuzumabe_ca_mama.pdf. Acesso em: 20 out. 2024.

DIAS, Debora Queila Brandão; KUDO, Carina Rocha Souza; GARCIA, Daniel Moreno. Impacto dos medicamentos biossimilares utilizados na imunoterapia contra

o câncer de mama no Brasil. **Brazilian Journal of Natural Sciences**. v.3, n.1. mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i1.80>. Disponível em: <https://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscaador.html?task=detalhes&source=&id=W301187852>. Acesso em: 20 out. 2024.

GALVAN, Andressa Dalle Corte; PORATH, Heloísa; SIMÕES, João Carlos. Quais fatores de risco podem aumentar a incidência de insuficiência cardíaca durante o tratamento do câncer de mama her-2 positivo com trastuzumabe? **Revista Médica do Paraná**, Curitiba, v. 79, n. 2, p. 21-24, 2021. DOI: 10.55684/79.2.1611. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsm/resouce/pt/biblio-1368129>. Acesso em: 20 out. 2024

IARC - Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer. Carga global de câncer aumenta em meio à crescente necessidade de serviços. **OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde**, 1 fev. 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/1-2-2024-carga-global-cancer-aumenta-em-meio-crecente-necessidade-servicos>. Acesso em: 22 mar. 2024.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **A situação do câncer de mama no Brasil**: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_do_cancer_de_mama_no_brasil.pdf. Acesso em: 10 maio 2024.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Atlas da mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. Acesso em: 13 abril 2024.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. O que é câncer? **Instituto Nacional de Câncer – INCA**. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 09 maio 2024.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Tratamento, Tratamento do câncer de mama. **Instituto Nacional de Câncer – INCA**. 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/acoes/tratamento>. Acesso em: 09 maio 2024

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer - INCA, 2022c.

LIMA, Irani Barbosa; SIMÃO, Estefani Pontes; SOBRINHO, Tadeu José da Silva Peixoto. Neoplasias Hematológicas – Terapias com anticorpos monoclonais no tratamento das leucemias agudas. In: PESSOA, D. L. R. (Org.) **Farmácia: pesquisa, produção e difusão de conhecimentos**. Ponta Grossa: Atena, 2023. p. 138-140. Disponível em: <https://atenaeditora.com.br/catalogo/post/neoplasias-hematologicas-terapias-com-anticorpos-monoclonais-no-tratamento-das-leucemias-agudas>. Acesso em: 13 nov. 2024.

MENEZES, Julia Teixeira *et al.* Fármacos Anticorpos Monoclonais para o Tratamento do Câncer: uma Perspectiva Brasileira. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Santa Maria, v. 70, n. 1, p. 1-10, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4462>. Disponível em:

<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/4462/3408>. Acesso em: 10 abr. 2024.

NAOUM, Paulo Cesar; NAOUM, Flávio Augusto. **BIOLOGIA MÉDICA DO CÂNCER HUMANO**. São José do Rio Preto: Vitrine Literária Editora, 2016.

NASCIMENTO, João Lucas Trabulsi; FERREIRA, Lucas Salomão De Sousa; AROUCHE, Manoela De Moraes. Uso de anticorpos monoclonais no tratamento do câncer de mama. **Revista de Estudos Multidisciplinares**. São Luís, v. 3, n. 3, p. 5, dez. 2023. Disponível em:

<https://periodicos.undb.edu.br/index.php/rem/article/view/192/153>. Acesso em: 20 maio 2024.

ORSOLINI, Larissa Andressa *et al.* Resposta prolongada durante 43 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1) em paciente com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2: relato de caso. **Revista Brasileira de Mastologia**. Goiânia, n. 26, v. 1, p. 31-36, mar. 2016. DOI: 10.5327/Z201600010008RBM.

Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsmms/resource/pt/lil-782282>. Acesso em: 20 out. 2024.

PIMENTEL, Maria Carolina Epifânio; SILVA, Claudinei Mesquita; PEDER, Leyde Daiane de. Uso de anticorpos monoclonais no tratamento do câncer de mama: uma revisão da literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**. São Paulo, v.7. n. 10. out. 2021. DOI:10.51891/rease.v7i10.2621.

Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2621/1023>. Acesso em: 20 out. 2024.

ROCHA, Ana Paula Franca *et al.* Tratamento com quimioterapia para câncer de mama. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde – ReBIS**, v. 5, n. 1, p. 11-15, 2023. Disponível em:

<https://revistateste2.rebis.com.br/index.php/revistarebis/article/view/282>. Acesso em: 24 set. 2024.

SBCO - Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica. A importância da mamografia no diagnóstico precoce do câncer de mama. **SBCO**, 01 fev. 2024. Disponível em:

<https://sbco.org.br/a-importancia-da-mamografia-no-diagnostico-precoce-do-cancer-de-mama>. Acesso em: 20 mar. 2024.

VIDAL, Thaís Jeronimo; FIGUEIREDO, Tatiana Aragão; PEPE, Vera Lúcia. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **Cadernos Saúde Pública**, v. 34, n. 12, p. e00010918, 2018. DOI:

10.1590/0102-311X00010918. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018001205003&lang=pt. Acesso em: 20 out. 2024.