



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Raiane Rodrigues Ribeiro

**O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO
DA NEOPLASIA MALIGNA DA MAMA FEMININA**

Rio de Janeiro

2022

Raiane Rodrigues Ribeiro

O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO DA
NEOPLASIA MALIGNA DA MAMA FEMININA

Monografia apresentada à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz
(EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Orientador(a): Flávia Coelho Ribeiro

Coorientador(a): Aline de Almeida Oliveira

Rio de Janeiro

2022

Raiane Rodrigues Ribeiro

O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO DA
NEOPLASIA MALIGNA DA MAMA FEMININA

Projeto de Monografia apresentado como requisito
parcial para aprovação no Curso Técnico em
Biotecnologia.

Aprovado em __/__/__.

BANCA EXAMINADORA

[Nome do/a Professor/a Orientador/a]
EPSJV/FIOCRUZ

[Nome do/a Professor/a Convidado/a]
[Instituição do convidado]

[Nome do/a Professor/a Convidado/a]
[Instituição do convidado]

Rio de Janeiro

2022

*Dedico esse trabalho a
todas as mulheres que estão enfrentando ou
que já enfrentaram o câncer de mama. Vocês são referências de superação, força e
coragem.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me capacitado a escrever essa monografia e por sempre ter acalmado meu coração durante toda a escrita, mesmo quando eu me sentia incapaz de concluí-la.

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional e por todo o conhecimento que pude adquirir durante esses 4 anos como discente. Assim como a Bio-Manguinhos pela incrível oportunidade de estágio, no qual pude aprimorar e desenvolver minhas habilidades técnicas.

Agradeço a minha orientadora, Flávia Coelho e a minha coorientadora, Aline de Almeida. Com elas pude aprender alguns conceitos sobre imunologia, compartilhar ideias, dúvidas e construções para estar aprimorando esse trabalho.

Agradeço a minha família, em especial aos meus pais e aos meus irmãos, que estiveram comigo ao longo de toda a minha caminhada acadêmica; dividindo desde momentos de alegria à momentos de incertezas, me apoiando e incentivando a sempre dar o meu melhor em tudo o que eu fosse fazer.

Agradeço ao pessoal do meu estágio, que por muitas vezes cederam o computador do laboratório para que eu pudesse continuar o processo de escrita desse trabalho, assim como todo o apoio que me deram durante esses 4 meses.

Dedico meus instantes de alegria na politécnica aos meus amigos, os quais estiveram sempre comigo, fazendo com que eu nunca duvidasse do meu potencial. Em especial as minhas amigas: Giulie, Vitória Aciolly, Ana Paula, Letícia, Marina; vocês são jóias raras e eu sou eternamente grata por ter vocês.

Por último e não menos importante, gostaria de agradecer aos meus amigos Vinício e João Gabriel por terem me aguentado falando sobre o meu TCC a cada conversa que tínhamos e por terem me dado um suporte imensurável durante todo esse tempo; vocês são tesouros valiosíssimos.

*"É o meu desejo mais sério que alguns de vocês
continuem a fazer o trabalho científico e mantenham
a ambição e a determinação de fazer uma
contribuição permanente para a ciência."*

Marie Curie.

RESUMO

A neoplasia maligna da mama é causada pela multiplicação desordenada de células anormais, que forma um tumor com potencial de invadir outros órgãos. Tal anomalia acarreta inúmeras consequências às pacientes diagnosticadas, nas quais se destacam os impactos físicos e psicológicos, por conta dos tratamentos e intervenções realizados. Nos tratamentos destaca-se a terapia com anticorpos monoclonais, sendo incluída como um tratamento complementar. Esta monografia teve como objetivo compreender o emprego de anticorpos monoclonais para o tratamento de câncer de mama. A metodologia foi de abordagem qualitativa, realizada através de pesquisas bibliográficas em artigos, teses e dissertações em bases indexadas. Como resultado destacam-se o conceito do câncer de mama, sua biologia e epidemiologia, seguido de suas classificações. Além do impacto do diagnóstico, foram abordados os tratamentos convencionais relacionando-os ao estadiamento da doença, descrevendo seus efeitos adversos. Assim como os biofármacos utilizados para o tratamento da doença, as metodologias para o desenvolvimento e produção dos anticorpos monoclonais. Ademais, foram relacionados os custos e benefícios dos mAbs, no Brasil, às terapias convencionais para essa patologia. Com isso, conclui-se que os anticorpos monoclonais apresentam-se como uma ótima alternativa como tratamento complementar ao câncer de mama.

Palavras-chave: Anticorpos Monoclonais terapêuticos. Câncer de Mama. Neoplasia da Mama.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 Classificação da Neoplasia maligna da mama de acordo com a CID-10	14
Quadro 2 Estadiamento da Neoplasia maligna da mama.....	15
Quadro 3 Anticorpos monoclonais aprovados pela ANVISA para o tratamento da neoplasia maligna da mama feminina	37
Quadro 4 Quadro comparativo entre as estratégias terapêuticas para a neoplasia maligna da mama feminina.....	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Anatomia da mama.....	13
Figura 2 Proporção de mulheres de 50 a 69 anos que realizaram mamografia pelo menos uma vez, nas capitais brasileiras e no Distrito Federal	16
Figura 3 Estrutura básica de um Anticorpo	21
Figura 4 Diagrama da estrutura dos diferentes tipos de anticorpos monoclonais	22
Figura 5 Morte de células tumorais imunomediadas	23
Figura 6 Tratamento do paciente com carcinoma de mama HER2 positivo	25
Figura 7 Ligação de epítopo de anticorpos terapêuticos HER2	26
Figura 8 Mecanismo de ação do Ado-trastuzumabe emtansina	27
Figura 9 Desenvolvimento de um hibridoma	28
Figura 10 Composição do bacteriófago	30

Figura 11 Esquema da técnica de <i>phage display</i>	31
Figura 12 Etapas do processo de produção de um anticorpo	33

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
1.1 OBJETIVOS	10
1.1.1 Objetivo geral	10
1.1.2 Objetivos específicos	10
2 METODOLOGIA	10
3 BIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA E IMPACTO DA DOENÇA.....	12
3.1 CÂNCER DE MAMA.....	12
3.1.1 Biologia do câncer de mama	12
3.1.2 Classificação da Neoplasia Maligna da Mama	13
3.2 EPIDEMIOLOGIA	15
3.3 IMPACTO DO DIAGNÓSTICO À VIDA DA MULHER	16
3.4 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS	18
4 ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA	20
4.1 ANTICORPOS MONOCLONAIS	20
4.1.1 Trastuzumabe	22
4.1.2 Pertuzumabe	25
4.1.3 Trastuzumabe Emtansina	26
4.2 METODOLOGIAS DE DESENVOLVIMENTO	27
4.2.1 Hibridoma	27
4.2.2 <i>Phage Display</i>	29
4.2.3 Camundongos Humanizados	31

4.2.4 Engenharia de Anticorpos	32
4.3 PRODUÇÃO	32
4.3.1 Crescimento Celular (<i>upstream</i>)	34
4.3.2 Recuperação e Purificação (<i>downstream</i>).....	35
4.3.3 Processamento Final	36
5 ANTICORPOS MONOCLONAIS NO BRASIL	36
5.1 MERCADO BRASILEIRO DE MABS.....	36
5.2 TERAPIAS CONVENCIONAIS X ANTICORPOS MONOCLONAIS.....	37
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
7 REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Campana (2007) receber o diagnóstico de câncer de mama pode provocar na mulher sentimentos de negação, desamparo e medo do futuro. Seguido da insegurança da possível retirada da mama - fato esse que, conseqüentemente, abala a autoestima feminina - além da associação do câncer à morte e o sentimento de estar ameaçada diante desse estigma fortemente presente na sociedade.

Especialistas afirmam que as mamas possuem um significado especial, principalmente do ponto de vista estético, justamente por serem componentes marcantes da autoafirmação feminina, através de sua imagem corporal. Durante o processo de tratamento da doença e após a mastectomia, as pacientes tendem a ter impactos significativos em suas relações familiares e no ambiente de trabalho. Devido ao sentimento de culpa, raiva, revolta e impotência, as pacientes podem desenvolver bloqueios relacionados à espontaneidade, em razão da sobrecarga de trabalho e atividades diárias, alterando a forma com que ela lidará com novas situações (OLIVIA e MONTEIRO, 2004; CAMPANA, 2007).

Tendo-se em vista os fatos apresentados acima, é notória a importância da compreensão do que seria uma neoplasia, como ocorre e de como deve-se tratá-la. Segundo Robbins (2016, p.473),

Uma neoplasia pode ser definida como um distúrbio do crescimento celular que é desencadeado por uma série de mutações adquiridas que afetam uma única célula e sua progênie clonal – a qual pode-se caracterizar em benigna e maligna – gerando tumores, os quais se distinguem em benignos e malignos. Os tumores benignos são aqueles nos quais não há disseminação para outras áreas ou órgãos do corpo, podendo ser removidos através da cirurgia local. Já os tumores malignos, apresentam uma elevada taxa de disseminação para áreas distantes (metastizadas), levando o indivíduo à morte.

A neoplasia maligna da mama é uma doença causada pela multiplicação desordenada de células anormais que forma um tumor com potencial de invadir outros órgãos. Ela pode ser causada por diversos fatores, os mais conhecidos são o envelhecimento (é mais expressiva a partir dos 40 anos), fatores reprodutivos, histórico familiar de câncer de mama e alta densidade do tecido mamário. A dieta desregulada e o sedentarismo também colaboram para a etiologia da doença. Tal anomalia acarreta inúmeras conseqüências às pacientes diagnosticadas, nas quais se destacam os

impactos físicos e psicológicos, por conta dos tratamentos e intervenções realizados (BINOTTO, 2018; INCA, 2021).

Para que seja dado o diagnóstico dessa patologia são realizados o autoexame e o exame clínico das mamas. Todavia, a confirmação diagnóstica só é feita por meio da biópsia. Alguns dos sintomas e consequências do tratamento podem ser evitados, caso haja a orientação e a prevenção adequada, em conjunto com um frequente acompanhamento de um profissional da área. Visto que dentre as neoplasias malignas femininas mais incidentes mundialmente, o câncer de mama é o mais ocorrente; e que em 2018, ocorreram 2,1 milhões de novos casos, o equivalente a 11,6% de todos os cânceres estimados, chega-se à conclusão da importância da identificação precoce da doença, e com ela a maior probabilidade de sobrevivência da paciente, sem que haja tantos impactos à sua qualidade de vida (INCA, 2019; INCA, 2021).

Ao identificar a presença da neoplasia maligna das mamas, os especialistas indicam que a paciente siga o tratamento de acordo com a fase em que a doença se encontra. Há duas modalidades de tratamento, sendo estas os tratamentos locais (cirurgia e radioterapia) e os tratamentos sistêmicos (quimioterapia e terapia biológica). Nos tratamentos sistêmicos a terapia com anticorpos monoclonais (mAbs) pode ser incluída como um tratamento complementar (KLABUND, 2017; BINOTTO, 2018).

Os mAbs são imunoglobulinas (anticorpos), moléculas alvo-específicas, obtidas a partir de diferentes estratégias com o intuito de reagir com antígenos específicos, os quais se designam como quaisquer moléculas ou substâncias que sejam reconhecidas pelo sistema imunológico. Sendo assim, os anticorpos monoclonais são formados por uma região constante – denominada porção Fc e por uma região variável – denominada porção Fab. A porção Fc é a responsável por se ligar as moléculas e células do sistema imune, destacando-se os fatores do sistema complemento e células com atividades citotóxicas, o que em última instância, acarreta a eliminação da célula tumoral. Já a porção Fab é caracterizada por se ligar precisamente ao antígeno, ou seja, a proteína específica a qual ele foi designado a interagir (MARQUES, 2005; CARVALHO, 2013).

Ademais, essa molécula proteica é formada por quatro cadeias polipeptídicas, isto é, cadeias formadas pela união de 20 ou mais aminoácidos. Sendo duas cadeias leves e duas cadeias pesadas. Com o advento do emprego da tecnologia de produção dos mAbs e os avanços científicos na área de desenvolvimento tecnológico, o tratamento do câncer vem tornando-se mais eficaz e menos agressivo. O desenvolvimento de anticorpos terapêuticos apresenta o objetivo de os fazerem reagir

com antígenos específicos de certos tipos de células; esse mecanismo é capaz de preservar as células saudáveis; e por isso, possuem vantagens quando comparados às terapias citotóxicas padrão (MARQUES, 2005; CARVALHO, 2013).

Os métodos de tratamento tradicionais mais utilizados são a radioterapia e a quimioterapia. Na radioterapia empregam-se radiações do tipo ionizantes para destruir ou inibir o crescimento de células anormais que formam o tumor. Já a quimioterapia consiste na utilização de medicamentos químicos para prevenir, suprimir ou reverter o processo de crescimento do tumor. O tratamento quimioterápico tem como objetivo destruir as células cancerígenas que estão provocando o crescimento do tumor; porém, além de destruí-las, ele também destrói as células saudáveis do corpo. Todavia, ambas geram a probabilidade de desaparecimento do neoplasma. No entanto, ao serem administrados, esses medicamentos podem induzir o organismo a apresentar alguns efeitos indesejados; como por exemplo, fadiga, dor e dermatite no local da aplicação, no caso da radioterapia; além de fadiga muscular, náusea e vômitos, no caso da quimioterapia (FERREIRA e FRANCO, 2017; BINOTTO, 2018).

Uma alternativa para evitar esses efeitos adversos, é o uso de anticorpos monoclonais como adjuvantes. Alguns dos monoclonais direcionados para o tratamento da neoplasia mamária são Trastuzumabe e o Pertuzumabe; ambos direcionados para os estágios iniciais ou avançados da doença – e administrados por via intravenosa. Esses biofármacos atuam como uma terapia- alvo direcionada às células específicas que apresentam a proteína HER-2+ em sua superfície, como as células do câncer de mama, e se mostram efetivos para o tratamento de tumores sólidos, tornando a terapia menos agressiva ao organismo, representando uma ótima alternativa para colaborar com a melhora do tratamento (VIDAL et al, 2018).

Contudo, eles têm sido associados a altos custos, o que acaba por restringir quem, de fato, obterá esse produto biológico. Diante deste fato, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) têm se tornado os principais intermediadores entre esses complexos produtos biológicos e o Sistema Único de Saúde (SUS), pelo fato de os produzirem e fornecerem para ao SUS – o que faz com que os custos sejam reduzidos e que haja um aumento significativo na adesão ao tratamento (VIDAL et al, 2018; FIOCRUZ, 2021).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Compreender o emprego de anticorpos monoclonais como forma de tratamento complementar no câncer de mama.

1.1.2 Objetivos específicos

- Estudar o câncer de mama e seus impactos sociais;
- Descrever metodologias biotecnológicas relacionadas ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais para câncer de mama;
- Compreender a aplicação dos mAbs como adjuvantes no tratamento da neoplasia maligna da mama feminina e os comparar às estratégias terapêuticas convencionais;

2 METODOLOGIA

A metodologia deste trabalho foi baseada em uma análise qualitativa através de pesquisa bibliográfica sobre o tema apresentado, ou seja, o uso de anticorpos monoclonais como adjuvantes no tratamento da neoplasia maligna da mama feminina. Fundamentando-se em revisão de literatura, bases científicas (SCIELO, PubMed®, BDTD), livros e em revistas científicas, no período compreendido entre os anos de 2004 a 2022, tendo como referência os descritores: câncer de mama, anticorpos monoclonais terapêuticos, tratamento da neoplasia maligna da mama. E as palavras-chave: anticorpos monoclonais terapêuticos, câncer de mama, neoplasia da mama.

Ao utilizar a palavra-chave “anticorpos monoclonais” na plataforma científica Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), foram obtidos 532 resultados; compreendidos entre os anos de interesse para a pesquisa. Já ao dispor do termo “câncer de mama”, pode-se constatar 2.920 resultados, os quais foram filtrados a partir dos anos mais recentes aos mais antigos. No que diz respeito ao item “tratamento da neoplasia maligna da mama feminina”, foram

compreendidos 91 resultados. E por fim, ao buscar pelo termo “anticorpos monoclonais terapêuticos E câncer de mama”, encontrou-se 7 resultados.

Já no PubMed®, foram encontrados 3.328 resultados a partir de “monoclonal antibodies AND breast cancer”, foram utilizados os filtros “results by year 2012 to 2022” e “free full text”. Ao utilizar o termo “breast cancer” foram obtidos 71.805 resultados, os filtros aplicados foram “results by year 2017 to 2020” e “free full text”. Com relação a “therapeutic monoclonal antibodies to breast cancer” e aplicando os mesmos filtros utilizados anteriormente, encontrou-se 1.411 resultados.

3 BIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA E IMPACTO DA DOENÇA

3.1 CÂNCER DE MAMA

Segundo a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) (2008), a neoplasia maligna da mama – ou câncer de mama – pode ser caracterizada pela proliferação anormal, de forma rápida e desordenada, de células no tecido mamário; as quais formam um tumor com potencial de invadir outros órgãos. Essa anomalia, geralmente, é promovida por uma série de fatores relacionados ao histórico familiar, envelhecimento (expressando-se a partir dos 40 anos de idade), fatores reprodutivos e alta densidade do tecido mamário. Além disso, a dieta desregulada e o sedentarismo também contribuem para a etiologia da doença (BINOTTO, 2018).

No que diz respeito aos fatores reprodutivos da mulher, o risco de desenvolvimento dessa patologia é desencadeado por uma menarca precoce, a idade avançada para a primeira gestação, a menopausa tardia e a fatores hormonais – tal qual a administração prolongada de contraceptivos orais no decorrer da vida da mulher (BINOTTO, 2018).

3.1.1 Biologia do câncer de mama

Do ponto de vista histológico, a mama é considerada uma glândula sudorípara, a qual é responsável pela transpiração e liberação de produtos que o corpo não necessita. É formada por ramificações de ductos e lóbulos (divisão ou extensão anatômica da mama); assim como, por células epiteliais e mioepiteliais envoltos por um estroma (tecido vascularizado) de tecido adiposo e fibroso. No parênquima mamário – uma porção do órgão que apresenta células características dele – é possível encontrar linfonodos intraductais e suas ramificações em direção às axilas. Pelas características morfológicas e unidades funcionais da mama, as lesões e patologias malignas são originadas principalmente nas unidades ductos-lobulares terminais (DELMONICO et al., 2015).

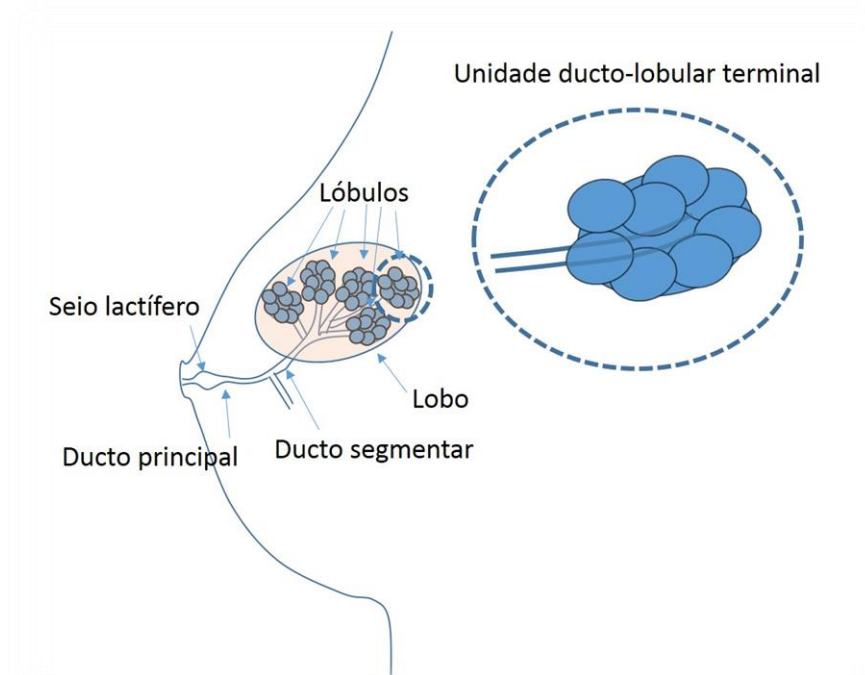


Figura 1. Anatomia da mama. Fonte: UNICAMP, 2016.

Logo após serem desenvolvidas e identificadas, essas lesões são classificadas em benignas ou malignas; de acordo com seus graus de diferenciação. Sendo eles: Grau I ou bem diferenciado (as células crescem lentamente e se parecem com o tecido normal da mama); Grau II ou moderadamente diferenciado (tem características entre os tipos I e III); Grau III ou pouco diferenciado (as células não têm características normais e tendem a crescer e se disseminar de forma mais agressiva) (SILVA et al., 2019).

Ademais, a positividade e negatividade dos receptores hormonais expressos no epitélio mamário (estrógeno, progesterona e *human epidermal growth factor receptor 2* – HER2) irão determinar a conduta terapêutica do câncer de mama. De modo geral, os tumores HER-2 positivos são mais agressivos, possuem pior prognóstico e maior risco de recidiva e metástase (DELMONICO et al., 2015).

3.1.2 Classificação da Neoplasia Maligna da Mama

Categorização de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

Existem diferentes classificações para o câncer de mama, as quais variam de acordo com as partes da mama em que a neoplasia está se desenvolvendo. Segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) – lista de classificação médica da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2008) –, as neoplasias malignas da mama podem receber os códigos de C50.0 a C50.9 de acordo com a sua localização (Quadro 1):

Quadro 1. Classificação da Neoplasia maligna da mama de acordo com a CID-10

Classificação da Neoplasia maligna da mama de acordo com a CID-10	
Código	Localização
C 50.0	Neoplasia maligna do mamilo e aréola
C 50.1	Neoplasia maligna da porção central da mama
C 50.2	Neoplasia maligna do quadrante superior interno da mama
C 50.3	Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da mama
C 50.4	Neoplasia maligna do quadrante superior externo da mama
C 50.5	Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da mama
C 50.6	Neoplasia maligna da porção axilar da mama
C 50.8	Neoplasia maligna de mama com lesão invasiva
C 50.9	Neoplasia maligna da mama, não especificado

Fonte: Elaboração própria.

Determinar o estágio do câncer significa indicar a extensão do tumor no órgão acometido e definir se existem possíveis metástases à distância. É justamente nesta fase em que há o planejamento das melhores estratégias terapêuticas à paciente, visando a preservação física e mental da mesma (FERRAIS, 2017)

Os estádios da doença variam de 0 (carcinoma in situ) até IV (presença de metástase); sendo os estádios III e IV indicadores de doença em um nível avançado. De acordo com a União Internacional Contra o Câncer (UICC) os estádios são:

Quadro 2. Estadiamento da Neoplasia maligna da mama

Estadiamento da neoplasia maligna da mama	
Estádio	Definição
0	Carcinoma in situ
I	Invasão local inicial
II	Tumor primário limitado ou invasão linfática regional mínima
III	Tumor local extenso ou invasão linfática regional extensa
IV	Tumor localmente avançado ou presença de metástase

Fonte: elaboração própria.

A Neoplasia maligna da mama feminina é dividida em dois grupos, sendo eles o carcinoma in situ e o invasivo, como pode-se observar na tabela acima. O carcinoma *in situ* é caracterizado pela proliferação de células anormais dentro dos lóbulos e ductos, sem que ocorra a invasão do tecido mamário ao redor dos mesmos. Já o invasivo, é definido como aquele em que há a invasão de células cancerígenas em volta do tecido mamário; essa invasão se dá através do revestimento dos ductos (PIMENTEL; SILVA; PEDER, 2021).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais ocorrente entre o gênero feminino no mundo, sendo atualmente um dos problemas de grande relevância que demanda cada vez mais atenção da saúde pública mundial, correspondendo a 29% de todos os tipos de tumores. Além de ser considerado o mais incidente, é o tumor com maior mortalidade em mulheres no mundo todo. No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o que mais atinge as mulheres, com taxas mais altas nas regiões Sul e Sudeste (DELMONICO et al, 2015; INCA, 2019).

Para o ano de 2022 foram estimados 16.710 novos casos, o que representa um risco considerado de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres. Já para o ano de 2021, foi estimada uma taxa ajustada de incidência de 43,74 casos por 100 mil mulheres. No ano de 2018, ocorreram 2,1 milhões de novos casos, o equivalente a 11,6% de todos os cânceres previstos. Além de ser considerado o mais incidente, é o tumor com maior mortalidade em mulheres no mundo todo (INCA, 2019; INCA, 2021).

Nota-se que a cobertura mamográfica nas capitais é relativamente alta e vinha crescendo até o ano de 2017 – justamente pelo fato de que o acesso aos serviços de saúde nesses espaços serem mais fáceis e com uma qualidade superior quando comparados aos das cidades do interior dos estados –, com discreto declínio até 2019. Em 2020 observa-se uma retomada, seguida de queda mais destacada em 2021, provavelmente como repercussão do ano anterior atípico em função da pandemia de Covid-19 (Figura 2).

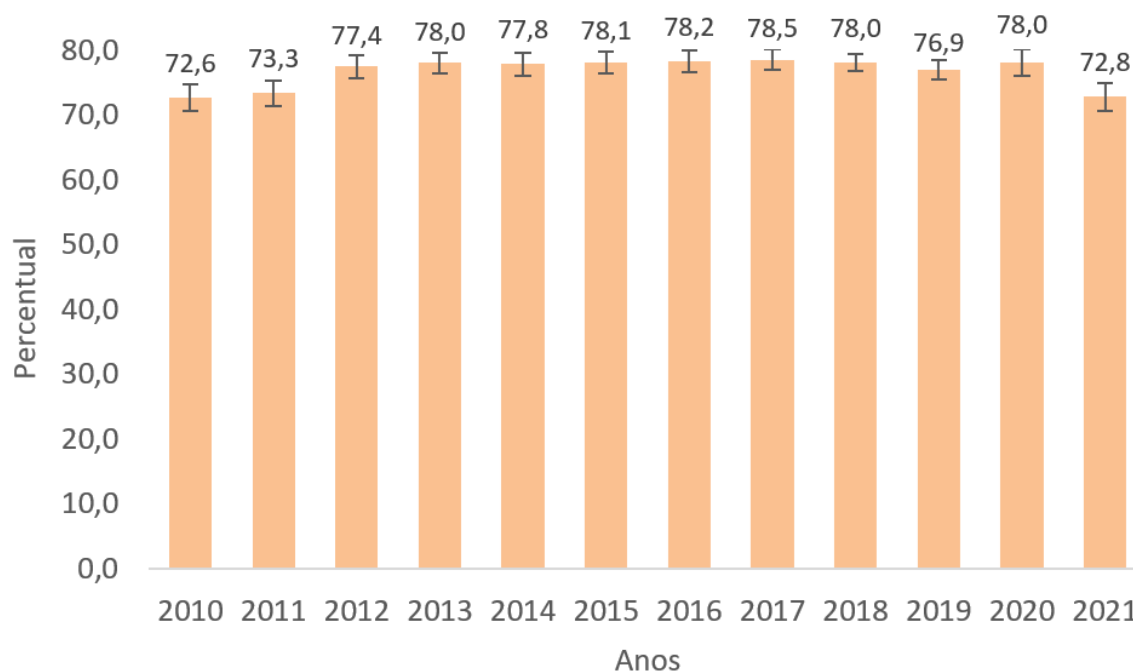


Figura 2. Proporção de mulheres de 50 a 69 anos que realizaram mamografia pelo menos uma vez, nas capitais brasileiras e no Distrito Federal. Vigitel, 2010 a 2021. Fonte: INCA, 2022.

3.3 IMPACTO DO DIAGNÓSTICO À VIDA DA MULHER

Justamente por ser uma das patologias mais temidas, receber o diagnóstico de câncer de mama pode significar um período de intensa angústia, ansiedade e sofrimento na vida da mulher. Tendo em vista que essa doença não afeta apenas o corpo anatômico da paciente, mas também seus aspectos psicossociais, questiona-se o fato de qual seria a melhor forma de se lidar com essa fase e qual seria o melhor caminho para que haja uma minimização do sofrimento da portadora (ESPALLARGAS, 2015).

Sabe-se que o bem-estar físico de um indivíduo está diretamente ligado à sua saúde emocional. Galeno (131-201 d.C.), médico e filósofo, notou que mulheres acometidas psicologicamente tinham uma maior tendência a desenvolverem câncer em relação às demais as quais eram psicologicamente estáveis. Dessa forma, é notória a importância da mudança de percepção no que se refere a neoplasia. Seu portador deve ter a ciência de que tratar essa patologia como algo curável e passível de tratamento, poderá gerar um aumento na eficácia do recurso terapêutico escolhido e, conseqüentemente, sua cura (GALENO apud ESPALLARGAS, 2015, p. 15).

Para que a paciente consiga lidar com toda a situação de forma saudável e visando haver uma resposta mais válida e eficiente da mesma a todo o processo, foi criado um conjunto de técnicas psicológicas que visam a melhora de sua qualidade de vida, assim como de seus familiares – a Psico-Oncologia. De acordo com Holland (1989) ela é definida como:

Essas subespecialidades da oncologia procuram estudar duas dimensões psicológicas do câncer: (1) o impacto do câncer no funcionamento emocional do paciente, em sua família e nos profissionais envolvidos em seu tratamento; (2) o papel que variáveis psicológicas e comportamentais podem ter na incidência e sobrevivência do câncer (HOLLAND, 1989. P.10, tradução nossa).

Especialistas afirmam que parte da representação individual e visual das mulheres estão atribuídas às mamas. Elas são um símbolo de identidade, feminilidade e sensualidade; significam a autoafirmação do corpo feminino através de sua imagem do ponto de vista estético, por isso possuem tamanho significado às mulheres. No entanto, vale ressaltar que a reação e o impacto geral ao diagnóstico da neoplasia da mama variam de mulher para mulher, conforme a idade, personalidade e experiências de vida (CAMPANA, 2007; VIANNA, 2015).

Com isso, ao considerar a necessidade da realização da mastectomia ou cirurgia conservadora da mama, a mulher toma para si um grande senso de responsabilidade. Acarretando a uma maior vulnerabilidade e a implicação na mudança em sua autoestima; seguida da possível perda de sua feminilidade (contribuída também pela queda dos cabelos e queimaduras na pele) e disfunções sexuais (os tratamentos podem interferir na produção de hormônios sexuais) (ESPALLARGAS, 2015; VIANNA, 2015).

Todos esses fatores corroboram para como será a resposta de seu organismo aos tratamentos propostos. Durante o processo de tratamento da doença e após a mastectomia, as pacientes tendem a ter impactos significativos em suas relações familiares, sociais e no ambiente de trabalho (ESPALLARGAS, 2015; VIANNA, 2015).

Com relação aos exames pré-clínicos de imagens para o diagnóstico do processo carcinogênico mamário, têm-se três tipos a serem realizados: mamografia (MA), ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM). Além do autoexame, os demais exames contam com uma alta tecnologia, os quais incluem imagens em 3D e mapeamento de alta resolução. Os sintomas e consequências do tratamento podem ser evitados, caso haja a orientação e a prevenção adequada, em conjunto com um frequente acompanhamento de um profissional da área (DELMONICO et al., 2015).

3.4 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

Após o diagnóstico da neoplasia maligna mamária, geralmente, inicia-se a busca pelo tratamento que melhor se adequa ao tipo de neoplasma da paciente. Ele varia de acordo com o estadiamento da doença, suas características biológicas, assim como as condições da paciente. De modo geral, os tratamentos podem ser divididos em tratamentos locais, os quais compreendem a cirurgia e radioterapia (além da reconstrução mamária), e os tratamentos sistêmicos, os quais abrangem a quimioterapia e terapia biológica (ou terapia alvo específica) (BINOTTO, 2018).

A cirurgia para o câncer de mama pode ser classificada em: cirurgia conservadora e mastectomia. A cirurgia conservadora consiste em remover o câncer, preservando o tecido mamário saudável. Já a mastectomia equivale a remoção completa da mama (INCA, 2022).

A quimioterapia pode ser caracterizada pela administração de agentes químicos antineoplásicos sobre células tumorais. O tratamento tem como foco destruir as células cancerígenas que estão provocando o crescimento do tumor; porém, ele não só as destrói como também leva ao dano tecidual – em especial de células saudáveis – na área a qual o tratamento é direcionado. Ainda assim, é possível obter um maior controle sobre a doença. No entanto, ao administrar esses medicamentos, as pacientes podem sentir diversos desconfortos físicos, tais como fadiga, dor, aumento de peso, náuseas, vômitos e dispneia (FERREIRA; FRANCO, 2017).

Já a radioterapia utiliza-se radiações ionizantes (raios-x, por exemplo), as quais são um tipo de energia cujo objetivo é destruir as células do tumor ou impedir que elas se multipliquem. Ela é dita como a essência da terapia conservadora do câncer de mama. Entretanto, assim como a quimioterapia, a radioterapia apresenta efeitos colaterais que podem variar entre as mulheres. Os mais comuns são dor e dermatite no local da aplicação (FERREIRA; FRANCO, 2017).

Nos tratamentos sistêmicos a terapia com mAbs vem ganhando um considerável destaque; visto que se apresenta como um tratamento complementar à quimioterapia (KLABUND, 2017; BINOTTO, 2018).

Nos estágios I e II, inicialmente é recomendada a cirurgia local; a qual pode ser conservadora – há a retirada apenas do tumor – ou a mastectomia – com a retirada da mama, com exceção dos músculos do tórax, e sua reconstrução. Quando o contexto é desfavorável à realização da cirurgia, opta-se pelo tratamento através da quimioterapia neoadjuvante. Ela tem como finalidade reduzir o tamanho tumoral de modo que permita tratamentos mais conservadores. Logo em seguida a cirurgia, a radioterapia pode ser indicada como tratamento complementar em determinadas situações (BINOTTO, 2018; INCA, 2019; INCA, 2022).

O tratamento sistêmico será escolhido de acordo com as características tumorais. Esse tratamento é baseado nos receptores hormonais de cada célula neoplásica – no caso, receptor de estrogênio e progesterona – e de HER-2 (fator de crescimento epidérmico humano), podendo haver a orientação para o início da terapia biológica. Em grande parte dos casos, os tumores HER-2 positivos são mais agressivos e apresentam um pior diagnóstico, seguido de um maior risco de recidiva e metástase (SILVA et al., 2019; INCA, 2022).

No estágio III enquadram-se as pacientes com tumores um pouco maiores e ainda passíveis de localização. Nesse caso, o tratamento indicado é o sistêmico, normalmente a quimioterapia, com o intuito de reverter o processo de carcinogênese durante a progressão da doença (BINOTTO, 2018; INCA 2022).

No que diz respeito ao último estágio, o IV, pode-se observar que a principal modalidade de tratamento aplicável é sistêmica. Assim sendo, o objetivo é buscar um equilíbrio entre a resposta tumoral e o prolongamento da sobrevida da paciente (INCA, 2022).

A terapia com mAbs tem sido indicada como uma tecnologia inovadora para o tratamento de alguns tipos de câncer e promissora no que diz respeito à possibilidade de alvejar e matar seletivamente células tumorais. De uma forma bem ampla, a utilização dos mAbs em conjunto às

terapias convencionais têm melhorado de forma significativa a sobrevida das pacientes durante o tratamento. E em específico para o câncer de mama, foram desenvolvidos mAbs humanizados direcionados à proteína HER2, os quais acabam por aumentar o resultado e a eficácia terapêutica desse tipo de câncer (VIDAL et al., 2018).

4 ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

4.1 ANTICORPOS MONOCLONAIS

De modo geral, os mAbs podem ser definidos como imunoglobulinas ou biomoléculas originárias de um único clone de linfócito B (células que compõem o sistema imune), os quais são capazes de produzir anticorpos com características idênticas à célula original. Eles foram desenvolvidos com o intuito de reagir com antígenos específicos (no caso, células tumorais) por meio de reações químicas. Além de serem indicados para o tratamento de alguns tipos de câncer justamente pela característica de preservar as células saudáveis do organismo (DIAS et al., 2020; EINI et al., 2021).

Com relação à estrutura, os mAbs são formados por uma região constante – denominada porção Fc e por uma região variável – denominada porção Fab (Figura 3). A porção Fc é a responsável por se ligar aos receptores das células do sistema imune e aos fatores do sistema complemento, que juntos ativam células com atividades citotóxicas, o que em última instância, acarreta a eliminação da célula tumoral. Já a porção Fab é caracterizada por se ligar precisamente ao antígeno, ou seja, a proteína específica a qual ele foi designado a interagir (MARQUES, 2005; CARVALHO, 2013).

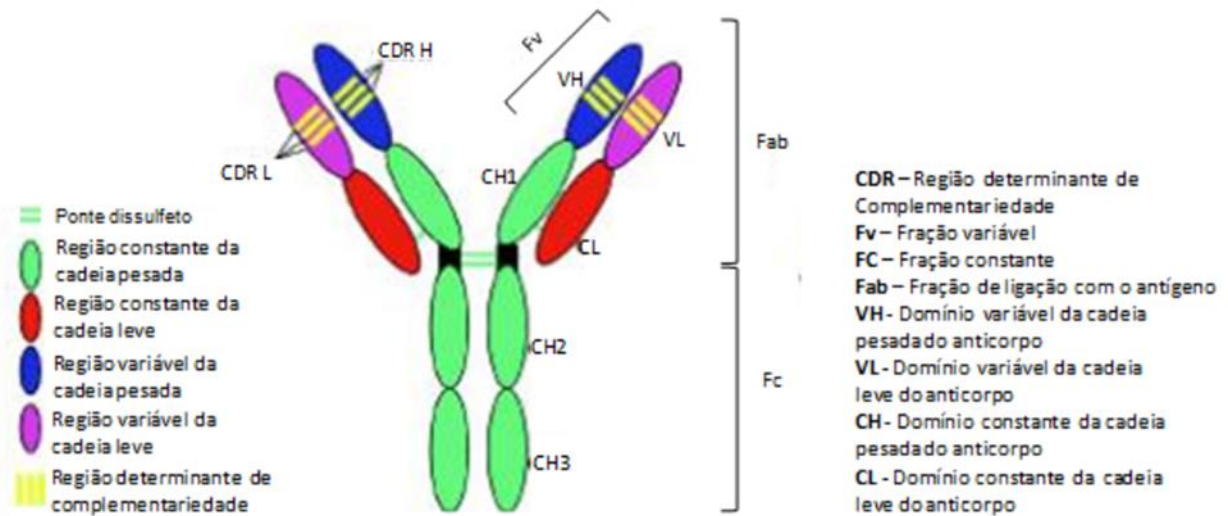


Figura 3. Estrutura básica de um Anticorpo. Fonte: CARVALHO, 2013.

Essas biomoléculas são caracterizadas de acordo com o seu potencial imunogênico; ou seja, com sua capacidade de provocar resposta imunológica. Sendo assim, são tipificados em: murino, quimérico, humano e humanizado. O anticorpo murino apresenta toda sua estrutura originada do anticorpo do camundongo; o quimérico possui a sua região variável correspondente a do anticorpo de camundongo, o humano possui sua sequência totalmente humana (Figura 4). Já o anticorpo humanizado possui apenas a Região Determinante de Complementariedade (CDR) – originada de anticorpos de camundongo. Essa região é considerada hiper variável e é complementar ao epítopo de um antígeno (corresponde a menor porção do antígeno, a qual possui capacidade de gerar resposta imunológica), no caso a célula tumoral que expressa a proteína HER2 positiva (MARQUES, 2005; CARVALHO, 2013).

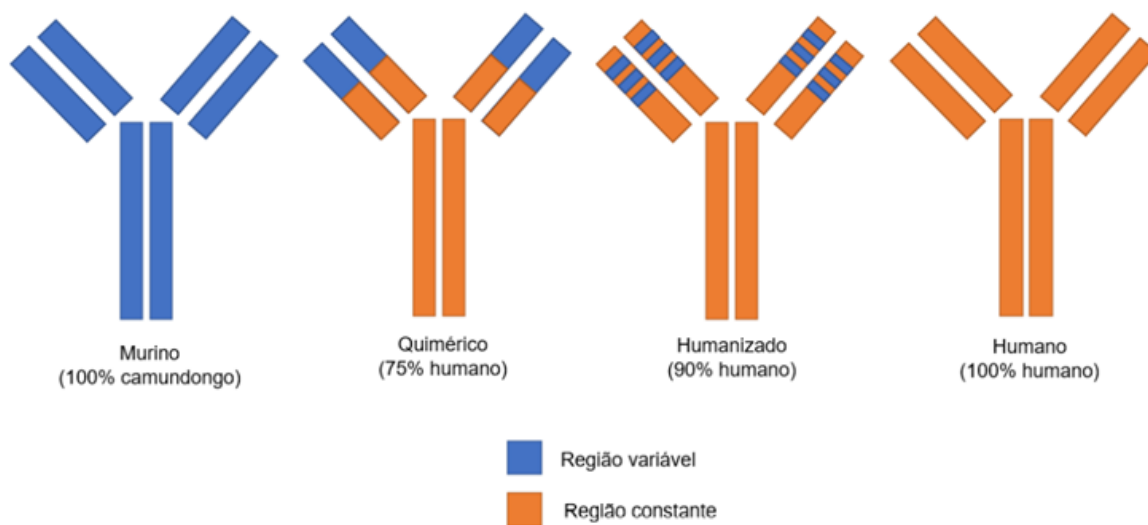


Figura 4. Diagrama da estrutura dos diferentes tipos de anticorpos monoclonais. Fonte: MOURA, 2020.

Ademais, essa molécula proteica é composta por quatro cadeias polipeptídicas, ou seja, cadeias formadas pela junção de 20 ou mais aminoácido. Elas são formadas por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas. Com a implantação da tecnologia de desenvolvimento e produção dos mAbs, o tratamento do câncer vem tornando-se mais eficaz e menos agressivo. O desenvolvimento de anticorpos terapêuticos apresenta o objetivo de os fazerem reagir com antígenos específicos de certos tipos de células; esse mecanismo é capaz de preservar as células saudáveis; e por isso, possuem vantagens quando comparados às terapias citotóxicas padrão (MARQUES, 2005; CARVALHO, 2013).

Os mAbs utilizados na terapia do câncer de mama aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são o biossimiliar do Trastuzumabe, Pertuzumabe e Trastuzumabe entansina (DIAS et al., 2020).

4.1.1 Trastuzumabe

O Trastuzumabe (Herceptin®) é um anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2 positivo utilizado para o tratamento do câncer de mama, o qual foi inicialmente fabricado pela Roche ®. Atualmente, existem produtos biológicos – aqueles produzidos a partir de um organismo

vivo – altamente semelhantes aos medicamentos inovadores, os chamados biossimilares (DIAS et al., 2020).

Um medicamento biossimilar é desenvolvido depois que a patente de um produto biológico expira, o que permite que outras empresas desenvolvam versões parecidas. Como é o caso do biossimilar do Trastuzumabe, que é produzido por Bio-Manguinhos em parceria com duas empresas privadas, a Samsung Bioepis (Empresa Biofarmacêutica) e a Bionovis S.A (Companhia Brasileira de Biotecnológica Farmacêutica) (Ministério da Saúde, 2022).

O mecanismo de ação do Trastuzumabe é baseado na ligação formada entre sua porção Fab com os receptores HER-2 que estão presentes na membrana da célula tumoral. Tais receptores desempenham um papel fundamental na rede de sinalização que impulsiona a proliferação celular. Ao se ligar ao receptor HER-2, o Trastuzumabe irá atuar bloqueando as vias de sinalização intracelular da célula tumoral e irá induzir à apoptose (morte celular). Além disso, o medicamento sinaliza a célula tumoral para o sistema imunológico, principalmente pelo mecanismo conhecido como citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC – *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) (Figura 5). Com isso, ocorre ativação de células natural killer que, por sua vez, expressam o receptor Fc-gama, o qual pode ser ligado ao domínio Fc do Trastuzumabe; colaborando para a morte celular (HERCEPTIN, 2022).

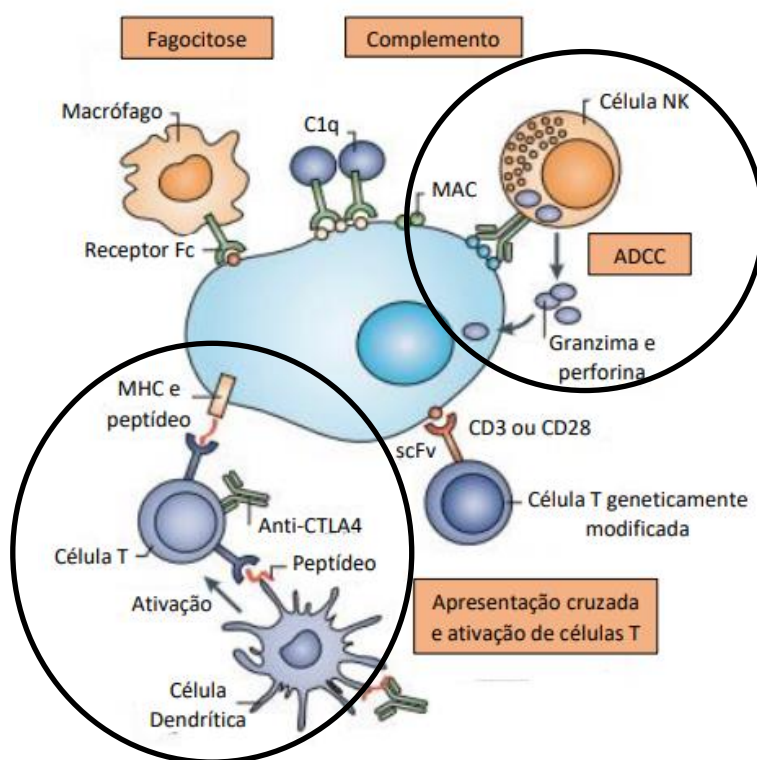


Figura 5. Morte de células tumorais mediadas por anticorpos monoclonais terapêuticos. Destacados os principais mecanismos de ação do Trastuzumabe. Fonte: ANDREW; JEDD; LLOYD, 2012.

Ademais, Testa e Mano (2010), após serem feitos seis estudos randomizados, comprovaram que a utilização do anticorpo monoclonal anti-HER-2 Trastuzumabe (TZM) resultou numa redução significativa de aproximadamente 50% do risco de recidiva da patologia, em pacientes com tumores HER-2 positivos (DIAS et al., 2020; Ministério da Saúde, 2022).

Ele é indicado para pacientes as quais possuem a doença em estágio inicial ou metastático. De modo geral, quando o tratamento é utilizado de forma adjuvante, segue-se com a quimioterapia (QT) baseada ou não em antraciclinas – drogas usadas na quimioterapia, as quais são extraídas da bactéria *Streptomyces* – e com a aplicação do mAb (CONITEC, 2022).

Quando o tumor é operável através da cirurgia conservadora, adota-se o tratamento que visa a retirada do neoplasma, seguido da aplicação da QT adjuvante (Paclitaxel) – esse tipo de quimioterapia é aplicada após a cirurgia; com o intuito de eliminar qualquer vestígio possível de células cancerígenas em conjunto ao Trastuzumabe. Caso não seja possível operar devido ao tamanho do tumor, o tratamento segue pela QT neoadjuvante – é administrada antes da cirurgia e visa a redução do tumor – combinada ao Trastuzumabe (Figura 6). Os resultados são satisfatórios em ambas as vias de tratamento. Na QT adjuvante os benefícios de sobrevida livre de doença invasiva são de 93% e sobrevida global de 95% em três anos de acompanhamento. Já na QT neoadjuvante observa-se um risco de evolução pejorativo de <5% (TESTA, Laura; MANO, Max.S, 2011; CONITEC, 2022).

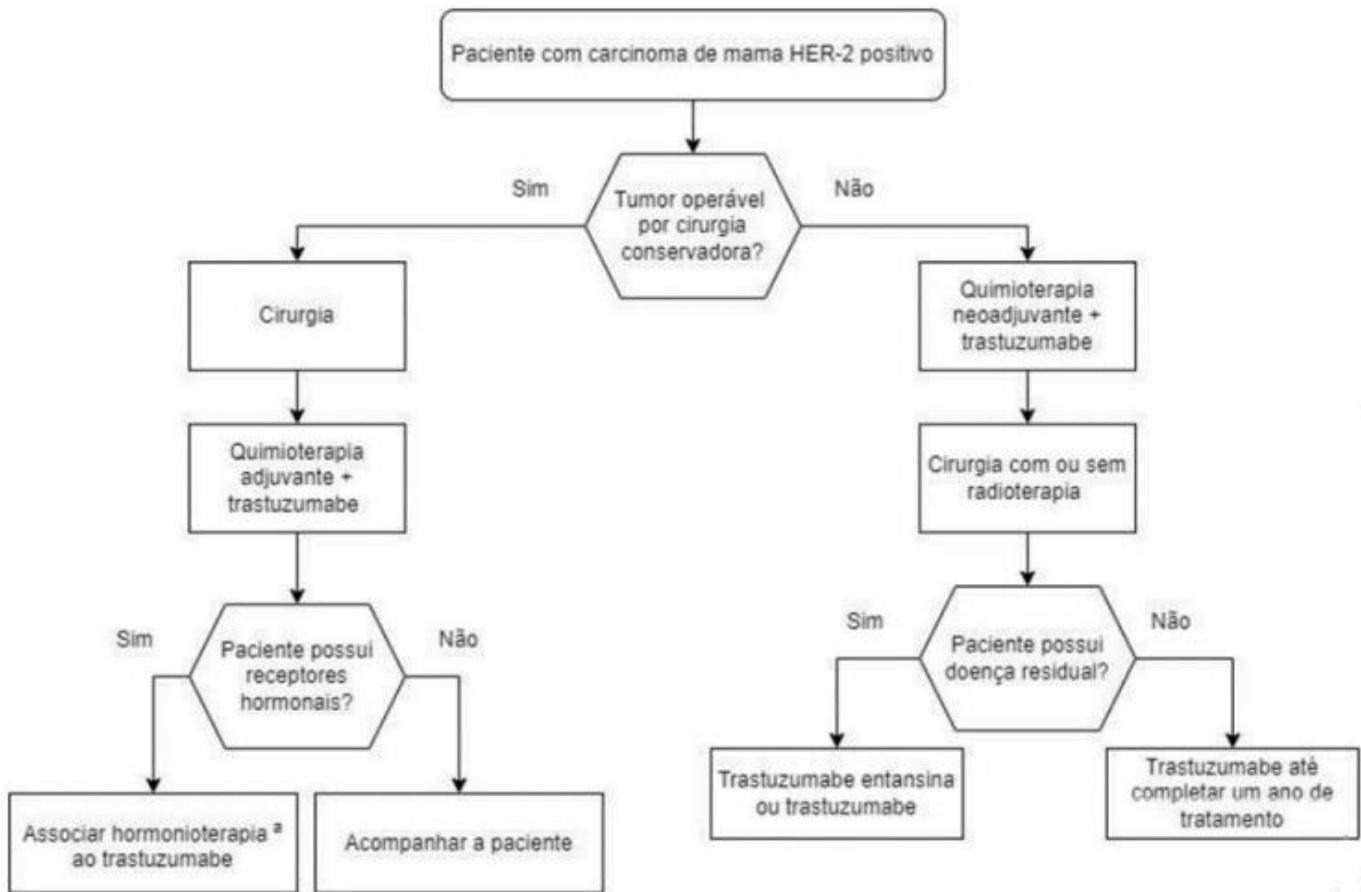


Figura 6. Tratamento da paciente com carcinoma de mama HER-2 positivo. Fonte: CONITEC, 2022.

4.1.2 Pertuzumabe

O Pertuzumabe (Perjeta®) é um anticorpo monoclonal humanizado, o qual possui toda a sua estrutura de origem humana – com exceção da porção CDR, a qual é originada de camundongos. De acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA) – agência regulatória dos Estados Unidos –, o Perjeta®, é indicado para o Câncer de Mama Metastático (*Metastatic Breast Cancer – MBC*) em combinação com o Trastuzumabe e a quimioterapia (Docetaxel) para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo que não receberam terapia anti-HER2 prévia ou quimioterapia para doença metastática. Já para os casos de Câncer de Mama Precoce (*Early Breast Cancer – EBC*) é ministrado em combinação com Trastuzumabe e a quimioterapia voltada para o tratamento neoadjuvante (antes da cirurgia) de pacientes com o receptor HER2+, localmente avançado,

inflamatório ou em estágio inicial (quando o tumor se encontra maior que 2 cm de diâmetro ou sendo linfonodo positivo) como parte completa do tratamento (SLIWKOWSKI; MELLMAN, 2013; FDA, 2017).

De fato, os anticorpos dirigidos a HER2 são muito eficazes no tratamento desse tipo de câncer em combinação com quimioterapia convencional. Como o Trastuzumab e o Pertuzumab se ligam a diferentes regiões de HER2 (Figura 7), a terapia com anticorpos duplos deve permitir o antagonismo simultâneo de ambas as formas ativadas de HER2 (SLIWKOWSKI, 2013).

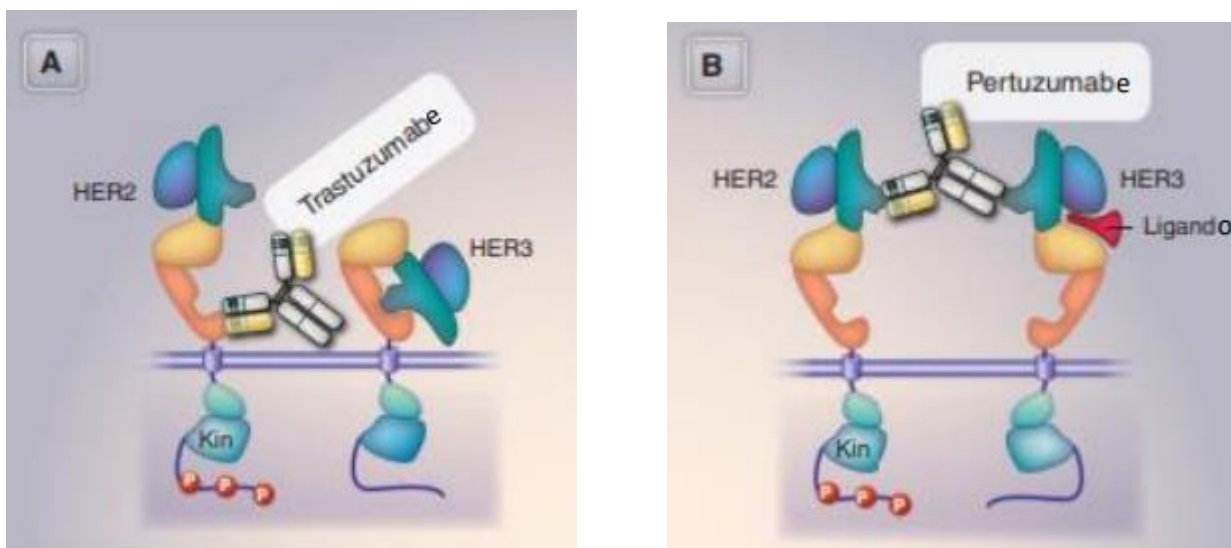


Figura 7. Ligação de epítipo de anticorpos terapêuticos anti-HER2. Fonte: (SLIWKOWSKI, 2013).

4.1.3 Trastuzumabe Emtansina ou Ado-Trastuzumabe Emtansina (T-DM1)

O Trastuzumabe emtansina (Kadcyla®) é um conjugado anticorpo-droga (*Antibody Drug-Conjugates* – ADC); isto é, uma molécula composta por um anticorpo monoclonal (Trastuzumabe – T) quimicamente conjugado a uma droga quimioterápica, o taxano (DM1). Ele foi desenvolvido com o intuito de prolongar a sobrevivência de pacientes livres da progressão tumoral, as quais possuem câncer de mama HER2-positivo metastático ou em estágio localmente avançado irresecável (correspondem aos tumores que se disseminaram ou que estão localizados em regiões de difícil acesso para serem removidos cirurgicamente); por isso é tido como um tratamento paliativo. E que por sua vez, tenham recebido tratamento prévio com Trastuzumabe e um Taxano (DIAS; KUDO; GARCIA, 2020; CONITEC, 2022).

O fármaco foi projetado com a finalidade de inibir os microtúbulos presentes nas células cancerígenas por meio da ligação com os receptores HER2 (Figura 8). Penetrando, por sua vez, nas células tumorais e liberando o DM1; mediante a disponibilização da substância antineoplásica dentro da célula, ocorre a morte celular (KADCYLA, 2022).



Figura 8. Mecanismo de ação do Ado-trastuzumabe emtansina. Fonte: KADCYCLA, 2022.

4.2 METODOLOGIAS DE DESENVOLVIMENTO

Os mAbs podem ser desenvolvidos através de diferentes métodos, os quais destacam-se a técnica de hibridoma, o *phage display*, a dos camundongos humanizados e a engenharia de anticorpos.

4.2.1 Hibridoma

O método de hibridoma é o mais clássico. Essa técnica *in vivo* consiste na geração de anticorpos específicos para um único epítipo do antígeno através da fusão entre os anticorpos de camundongos imunizados e as células de mieloma (células tumorais, as quais possuem capacidade de se replicar abundantemente). Esse processo se dá mediante a inoculação do antígeno desejado no camundongo (Figura 9) com o intuito de induzir a expansão das células B específicas para aquele antígeno. Após a formação da imunidade humoral – a qual é mediada pelos linfócitos B maduros, produzindo anticorpos altamente específicos –, as células esplênicas (macrófagos mononucleares, situados no baço ou no tecido esplênico) são escolhidas e as células B, produtores de anticorpos específicos, são fundidas com as células de mieloma – capazes de se proliferarem indefinidamente (GOULET; ATKINS, 2020).

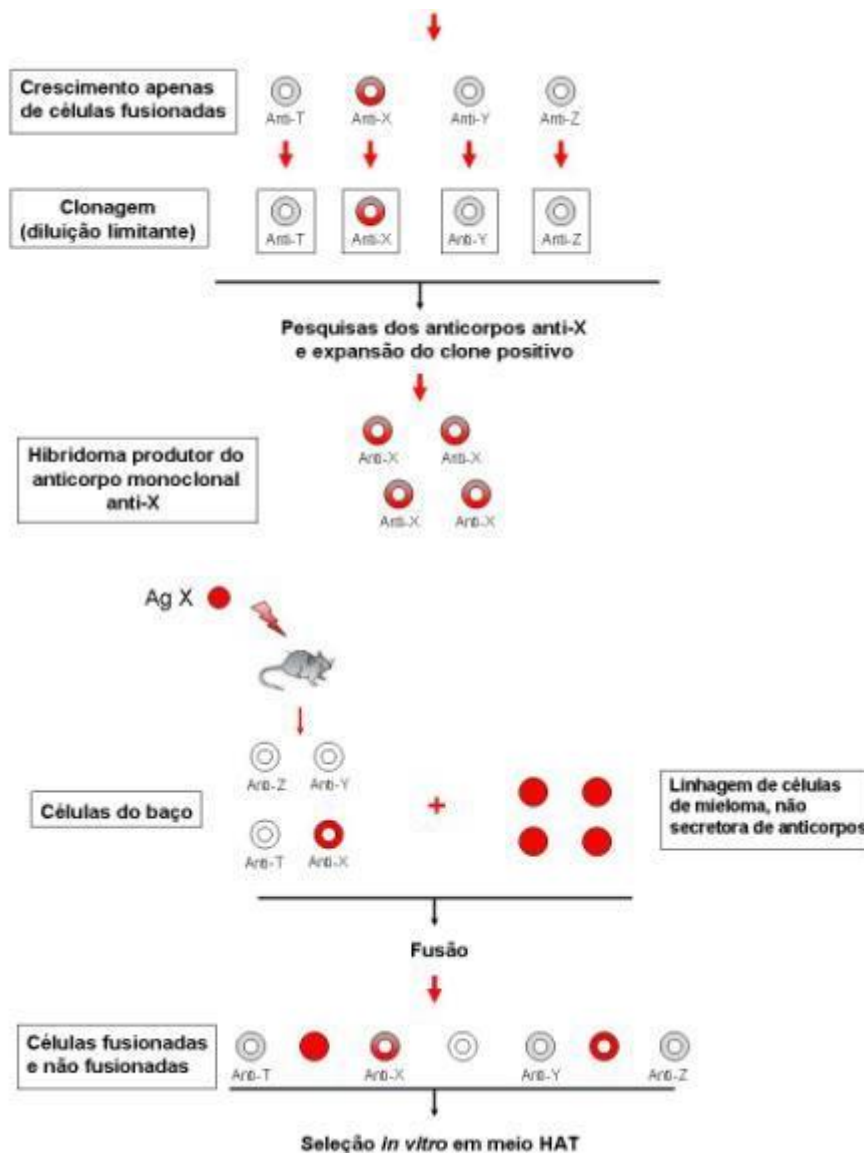


Figura 9. Desenvolvimento de um hibridoma. Fonte: UFSM, 2004.

O produto resultante dessa fusão celular são as células de hibridoma. Elas serão isoladas através do crescimento em meio de cultura composto por hipoxantina-aminopterina-timina (HAT); permitindo a proliferação seletiva de células do seguinte modo: as células híbridas ou fusionadas serão capazes de crescer nesse meio por conseguirem suprir sua carência enzimática devido a fusão com os linfócitos B. Já as células de mieloma não fundidas – as quais são modificadas para não terem o gene para a enzima HGPRT (do inglês, *Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase*) que possibilita a produção dos nucleotídeos necessários para a replicação do DNA –

acabam morrendo; assim como, as células B primárias não fundidas. Geralmente, após 1 ou 2 semanas de crescimento em meio HAT é possível observar esses resultados (UFSM, 2004; GOULET; ATKINS, 2020).

Sendo assim, as células de hibridoma são selecionadas e classificadas em novas culturas a partir de células individuais ao empregar o método de diluições limitantes, o qual faz-se possível encontrar uma concentração que tenha uma única célula híbrida por poço da placa de cultura. Adiante, elas poderão então ser testadas com relação à especificidade estimada por intermédio da realização de ensaios, tais como radioimunoensaio (RIA) ou ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). Os hibridomas identificados são clonados e os mAbs são isolados (UFSM, 2004).

No entanto, ao longo do tempo, surgiram certas divergências relacionadas ao uso de proteínas de camundongos em humanos, as quais levaram a uma alta na incidência de imunogenicidade. Justamente pelo fato de os anticorpos monoclonais murinos serem vistos pelo sistema imunológico humano como um ser estranho, o organismo humano começa a produzir anticorpos humanos anti anticorpos de camundongo (HAMA). Fato esse que induz sua eliminação; além de acarretar a inúmeras lesões em alguns órgãos, por exemplo, os rins (CORDEIRO et al., 2014).

Com o intuito de minimizar os efeitos indesejáveis dos mAbs murinos, algumas estratégias foram desenvolvidas visando o aumento da semelhança destas imunoglobulinas com as de origem humana, tendo como finalidade a diminuição da atividade imunogênica do medicamento. Dentre elas está a humanização dos anticorpos, os quais podem ser tipificados como humanos, quiméricos e humanizados, como foi discutido no decorrer deste capítulo (CARVALHO, 2013).

4.2.2 *Phage Display*

A tecnologia de *phage display* (exibição de fagos) é a primeira e mais utilizada tecnologia para a seleção de anticorpos *in vitro*. Ela foi inicialmente desenvolvida em 1985, pelo químico, George P. Smith, e posteriormente aprimorada de acordo com os avanços da biologia molecular (LU et al., 2020).

De acordo com Gomes (2018), o processo baseia-se na clonagem de sequências gênicas de peptídeos (estrutura formada a partir da ligação de duas ou mais moléculas de aminoácidos) ou proteínas no genoma de bacteriófagos filamentosos; e na expressão dessas proteínas nas superfícies dos fagos (Figura 10) juntos com a proteína de seu capsídeo.

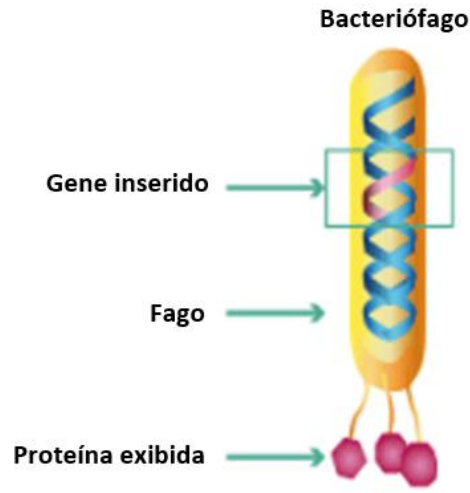


Figura 10. Composição do bacteriófago. O gene de interesse (rosa) é clonado na proteína do gene 3 (g3p) do DNA do fago, o que resulta na exibição do produto da proteína rosa (anticorpo, peptídeo) na superfície do fago como uma fusão polipeptídica. Fonte: SINO BIOLOGICAL, 2022.

O primeiro passo para a aplicação dessa tecnologia é a seleção e construção de uma biblioteca de genes de anticorpos que possam ser clonados no hospedeiro de interesse, no caso, o bacteriófago – também denominado fago (*phage*). Há duas metodologias para a formação de bibliotecas genômicas: a partir de doadores doentes (designada como biblioteca imune) e de doadores saudáveis (intitulada como biblioteca *naïve*); a qual é utilizada no processo (GOULET; ATKINS, 2020).

Ao coletar amostras de células mononucleares do sangue desses doadores, ocorre a extração do seu RNA. Logo após a extração do material genético, é feita a amplificação específica das cadeias leves (VL – domínio variável da cadeia leve) e das cadeias pesadas (VH – domínio variável das cadeias pesadas) dos mAbs, através de primers sinalizadores que irão selecionar apenas a região de interesse e as fundir com o gene do hospedeiro, representado pela bactéria *Escherichia coli*. Com isso, são feitas combinações de cadeias leves e pesadas (VL e VH), na configuração de fragmento variável da cadeia simples (scFv) ou Fab, que irão ser exibidas na superfície do bacteriófago (CARVALHO, 2013; GOULET; ATKINS, 2020).

Dessa forma, quando produzido, a bactéria irá exibir o fragmento do anticorpo na sua superfície e levará consigo o gene que codifica o seu anticorpo correspondente; ou seja, o fenótipo e genótipo estarão diretamente ligados (CARVALHO, 2013).

No esquema a seguir, (1) a biblioteca de fagos é incubada com o antígeno de interesse imobilizado. (2) Em seguida os fagos que não foram ligados são removidos por meio da lavagem da superfície; (3) os fagos ligados são eluídos (soltos). (4) A bactéria é infectada com o fago eluído ou sem fago auxiliar para a amplificação dos que foram selecionados. (5) As células são plaqueadas seletivamente e novamente amplificadas. Todo o processo é realizado de 2 a 3 vezes, o que gera um resultado de diversos fragmentos de anticorpos ou peptídeos para o antígeno desejado (LU et al., 2020; Sino biological, 2022).

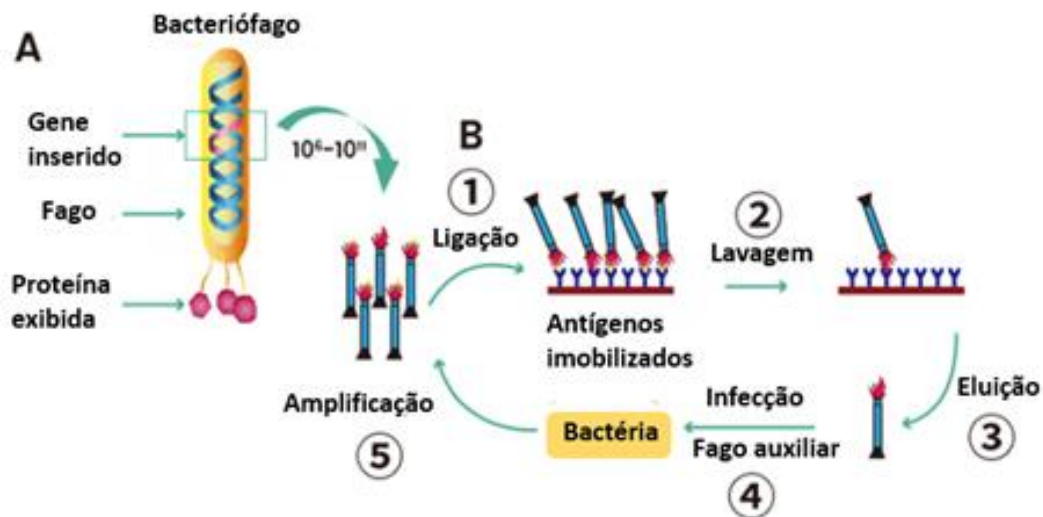


Figura 11. Esquema da técnica de *phage display*. Fonte: SINO BIOLOGICAL, 2022.

4.2.3 Camundongos Humanizados

Outra estratégia para a produção de anticorpos totalmente humanos é a transgenia em camundongos. Essa técnica fundamenta-se na inativação dos genes das imunoglobulinas do camundongo e a inserção de grandes segmentos de genes de imunoglobulinas humanas, não rearranjados, no biomodelo. Os anticorpos humanos mostraram-se ativos no organismo dos camundongos ao observar o sistema de recombinação e expressão genética; o que acabou por colaborar para o melhoramento da maturação da afinidade das imunoglobulinas. Isso devido aos

linfócitos B desses camundongos já possuem os receptores que foram uma vez codificados pelos genes de imunoglobulinas humanas; fazendo com que as células B dos camundongos produzissem altos níveis de um diverso conjunto de anticorpos completamente humanos a partir de linhagens de células estabelecidas (MARQUES, 2005; MACEDO, 2018).

Com isso, infere-se que camundongos transgênicos podem ser imunizados contra o antígeno de interesse, incluindo certos tipos de células e proteínas humanas; assim como produzirem anticorpos humanos com alta especificidade – dispensando as etapas que envolveriam o processo de humanização do anticorpo (MACEDO, 2018).

4.2.4 Engenharia de Anticorpos

A engenharia de anticorpos é uma área que provém do conjunto de estratégias para o melhoramento do potencial terapêutico das imunoglobulinas. A necessidade do aperfeiçoamento dessas biomoléculas acarretou o desenvolvimento de técnicas inovadoras que possibilitaram a manipulação das alterações dessas proteínas. Tais como o aprimoramento de características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (as quais são, respectivamente, a avaliação do que o organismo faz com o fármaco e os mecanismos de ação do fármaco no organismo); aumento pela especificidade e afinidade pelo antígeno; redução da imunogenicidade; aumento da função efetora; simplificação do processo produtivo, entre outros (TILLER; TESSIER, 2015).

Ademais, com os avanços da tecnologia de DNA recombinante, pode-se obter estudos para que seja possível o desenvolvimento de anticorpos biespecíficos – correspondem a uma classe de moléculas produzidas de forma artificial, as quais são aptas de ligar-se ao mesmo tempo a dois alvos diferentes – e de anticorpos conjugados a drogas (ADC) – como por exemplo, Traztuzumabe emtansina (Kadcyla®), o qual foi discutido ao longo do capítulo (MACEDO, 2018).

4.3 PRODUÇÃO

O processo de produção desses biofármacos¹ inicia-se com a geração de um anticorpo por meio da imunização de um animal ou por bibliotecas genômicas. Seguidos da identificação e

¹ São denominados, pela ANVISA, como moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação, inserção de outro

aprimoração do código genético dessa biomolécula; bem como a elevada produção e seleção dos clones obtidos (PIMENTEL et al., 2013).

Após fazer a identificação dos clones mais produtivos, são estabelecidas algumas etapas de expansão e caracterização, nas quais é selecionado o clone que tem a maior capacidade produtiva para que possa ser gerado o chamado Banco de Células Mestre (ou Banco Mestre). Ele é definido como um conjunto de células derivadas de um único tecido ou de uma única célula, formado por algumas ampolas criopreservadas². Sendo assim, os frascos são descongelados e expandidos a fim de formar o Banco de Trabalho, cuja cultura de células é preparada a partir do banco de células mestre, sob condições de cultivo definidas, preservada e usada para iniciar a produção (PIMENTEL et al., 2013).

O sistema para fabricação desses produtos é dado por duas etapas principais, sendo o crescimento celular (*upstream*) seguido da recuperação e purificação (*downstream*) (Figura 12).

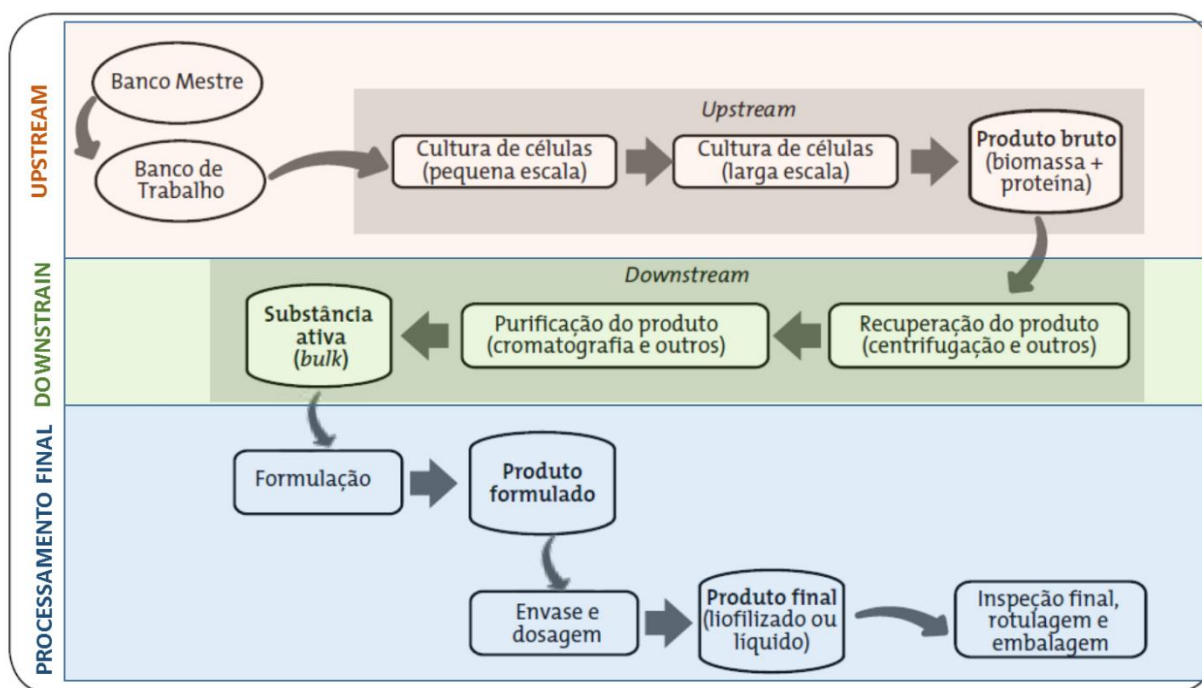


Figura 12. Etapas do processo de produção de um anticorpo. Fonte: PIMENTEL et al., 2013 – BNDS.

material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada.

² Preservadas em nitrogênio líquido ou gasoso

4.3.1 Crescimento Celular (*upstream*)

Esta etapa é iniciada por meio do descongelamento de uma ampola que parte do Banco de Trabalho, do crescimento celular em meio de cultura e do escalonamento – o qual se estende desde pequenos volumes a níveis de biorreatores de produção (a princípio, são utilizados biorreatores de pequenas escalas). No sistema de cultura de células, devem ser monitorados parâmetros como o pH, a temperatura e a concentração de gases; por conta de serem primordiais para o êxito do cultivo de células animais (PIMENTEL, et al., 2013).

O processo de propagação celular é classificado em duas categorias: batelada e contínuo. No cultivo em batelada há o preenchimento do reator com a quantidade desejada de matéria-prima, é efetuada o processo e em seguida os produtos são removidos. Ele pode ser tipificado em batelada (*batch*) ou simples – no qual ao adicionar as células no reator, não há qualquer manutenção de substrato no meio – ou em alimentado (*feed batch*) – têm-se a adição de substrato ao longo do cultivo, à medida em que eles são consumidos pelas células (CARVALHO, 2013; PIMENTEL, et al., 2013).

O cultivo contínuo é caracterizado pela não ocorrência de perturbações ou paradas no decorrer do processo de larga escala de produção; e pela contínua adição de meio de cultivo e remoção da biomassa – “resíduo” do processo, contendo células. Esses procedimentos são executados de forma proporcional; mantendo o volume do reator constante. Além disso, o cultivo contínuo também pode ser feito de forma a reter as células na saída do reator; evitando seu descarte, bem como a redução da produtividade. Essa técnica é designada como perfusão e apresenta-se em grande crescimento em escalas de bancada, piloto e de produção (CARVALHO, 2013; PIMENTEL, et al., 2013).

Para a realização de procedimentos como este, utilizam-se biorreatores tipo coluna *Airlift*. Esse tipo de biorreator é caracterizado por uma agitação pneumática; ou seja, a agitação e homogeneização do meio é dada pela injeção de ar. Além disso, são reatores simples, de baixo custo e fáceis de operar. Ademais, o sistema *Airlift* destaca-se por manter as células em suspensão uniformemente – devido aos movimentos cíclicos do líquido –, diminuindo a tensão de cisalhamento e aumentando o grau de mistura do meio. Impedindo que ocorra a sedimentação de células no fundo do biorreator (MENNA, 2010).

Por ambos os cultivos se obtêm, ao final do processo, a biomassa impura; na qual encontra-se a proteína de interesse e os demais componentes do meio de cultivo. Essa proteína precisa ser purificada, dando assim sequência a outra etapa da produção, o *downstream*.

4.3.2 Recuperação e Purificação (*downstream*)

A etapa de purificação (*downstream*) tem como propósito atingir o nível de pureza exigido da proteína, conservando suas propriedades farmacêuticas. Garantindo que o produto cumpra com todas as normas de qualidade para que, enfim, seja empregado como um agente farmacológico (PIMENTEL, et al., 2013).

Ao adquirir uma proteína na etapa de *upstream*, torna-se necessário a realização de estudos (visando a formação de estratégias para o processo de purificação) que envolvam as diferenças na análise das propriedades físico-químicas da proteína de interesse; e dos contaminantes que estão no meio de cultivo. Essas diferenças podem estar associadas com a localização da proteína – se ela se encontra dentro da célula ou no meio de cultura, junto aos contaminantes –, na solubilidade, entre outros. Por exemplo, caso ela seja encontrada no interior da célula, há protocolos específicos a serem seguidos para extraí-las antes do processo de purificação; tal como a destruição da célula para que a proteína seja externalizada. É necessário destacar que, no decorrer de todo o processo de desenvolvimento e produção dos mAbs, são realizados testes de controle de qualidade. Eles têm como objetivo principal assegurar que o produto que está sendo produzido, chegue até sua última etapa em perfeitas condições; cumprindo com todas as suas funções. visando a para que o produto atenda precisamente as normas da ANVISA (PIMENTEL, et al., 2013).

A recuperação do produto é a fase na qual a proteína é separada da massa celular. Em seguida, a solução que contém o produto passa pelas etapas de cromatografia – algumas delas são as cromatografias de troca catiônicas, aniônicas, por membrana, entre outras – com o intuito de separar e purificar a proteína das impurezas do processo. As demais etapas visam a remoção do DNA residual e a desativação de possíveis partículas virais que possam estar presentes; adquiri-se então, a substância ativa de um biofármaco (CARVALHO, 2013; PIMENTEL, et al., 2013).

É necessário destacar que, no decorrer de todo o processo de desenvolvimento e produção dos mAbs, são realizados testes de controle de qualidade, os quais têm como finalidade assegurar que o produto produzido está em conformidade com os padrões mínimos de qualidade exigidos.

4.3.3 Processamento Final

Ao chegar na etapa do processamento final, a proteína recombinante (Insumo Farmacêutico Ativa – IFA) passa pelo processo de formulação, na qual ela é transformada para outro estado físico, de acordo com a forma farmacêutica pretendida. Permitindo assim, a administração clínica do medicamento. No caso, essa administração é realizada por via intravenosa (PIMENTEL, et al., 2013).

Ademais, após a formulação do produto, ele é envasado e dosado. Seguido do processo de liofilização – retirada de água do produto – têm-se a inspeção e a correta rotulagem para que ele seja, enfim, comercializado (PIMENTEL, et al., 2013).

5 O MERCADO BRASILEIRO DE MABS E TERAPIAS CONVENCIONAIS X ANTICORPOS MONOCLONAIS

5.1 MERCADO BRASILEIRO DE MABS

Por ser um tratamento alvo-específico e que causa um menor impacto à saúde a quem ele é administrado, os anticorpos monoclonais têm sido indicados como uma tecnologia inovadora e promissora de certos tipos de câncer, no que diz respeito a morte seletiva de células tumorais. A importância dos mAbs é evidente, tendo-se em vista a procura, e a absorção dos já lançados, pelo mercado mundial. Em 2013, as vendas globais de anticorpos monoclonais atingiram em torno de 75 bilhões de dólares, cerca de 50% do total de vendas de biofármacos, correspondendo a 41ª classe mais lucrativa dentre os medicamentos biológicos (MACEDO, 2018; VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

Segundo Medice, (2018), entre 1999 e 2015, no Brasil, os gastos somente com tratamentos oncológicos cresceram de R\$ 470 milhões para R\$ 3,3 bilhões em valores nominais sendo que dois terços destes gastos assistenciais estão associados somente à quimioterapia.

Entre 2015 e 2019, os órgãos federais adquiriram cerca de 2 milhões de unidades de mAbs para oncologia, e os gastos com estes medicamentos chegaram a R\$ 3 bilhões, mostrando uma tendência de alta (MOSEGUI; VIANNA; CATÃO, 2020).

Os mAbs voltados para o tratamento da neoplasia da mama feminina foram discutidos ao longo desta monografia e destacam-se pelos seus mecanismos de ação voltados para um alvo específico – o receptor HER2 positivo (Quadro 3). O Trastuzumabe, Pertuzumabe e Trastuzumabe entansina são fornecidos através do SUS à população e são produzidos por empresas públicas com parcerias privadas, as quais estão vinculadas ao Ministério da Saúde.

Quadro 3. Anticorpos monoclonais aprovados pela ANVISA para o tratamento da neoplasia maligna da mama feminina.

Anticorpos Monoclonais para o tratamento do câncer de mama			
Anticorpos	Nome comercial	Tipo	Alvo terapêutico
Pertuzumabe	Perjeta®	Humanizado	HER2
Trastuzumabe	Herceptin®/ Biossimilares	Humanizado	HER2
Trastuzumabe emtansina	Kadcyla®	Humanizado	HER2

Fonte: Elaboração própria.

5.2 TERAPIAS CONVENCIONAIS X ANTICORPOS MONOCLONAIS

Como foi abordado no capítulo 1, os tratamentos para a neoplasia maligna da mama são escolhidos para cada paciente de acordo com estágio em que a doença se encontra. Pode-se caracterizá-los em tratamentos locais e sistêmicos, os quais são empregados mAbs como adjuvantes.

A seguir, tem-se a representação das vantagens e desvantagens dos tratamentos convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia, os quais são empregues toxinas (Quadro 4); assim como a aplicação adjuvante dos anticorpos monoclonais. Sendo estabelecida uma relação de comparação entre ambos os tratamentos.

Quadro 3. Quadro comparativo entre as estratégias terapêuticas para a neoplasia maligna da mama feminina.

Tratamentos convencionais X Tratamentos com mAbs		
	Tratamentos convencionais	Tratamentos com mAbs
Vantagem	Destruição de células tumorais	Destruição das células tumorais, tratamento alvo-específico, podem ser produzidos em larga escala, apresentam menor toxicidade
Desvantagem	Tratamento sem especificidade/ inespecífico	Alto custo
Custos no ano de 2022	714 milhões de reais para 4,2 milhões de tratamentos	15-25 mil reais por tratamento
Acessibilidade	Fornecidos pelo SUS	Fornecidos pelo SUS
Danos	Destruição de células saudáveis, sintomas como: náusea, indisposição, dermatite, queda de cabelos, fadiga, dor, etc.	Não apresentam danos significativos

Fonte: Elaboração própria.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser a neoplasia maligna mais ocorrente entre o gênero feminino no mundo, tratamentos mais eficazes e menos agressivos para o câncer de mama têm sido pautas cada vez mais debatida entre os órgãos de saúde mundiais. Tendo em vista os impactos que os tratamentos convencionais geram na saúde física, psicológica e social das pacientes, foi necessário o aprofundamento em estudos e pesquisas que pudessem desenvolver métodos que minimizassem os efeitos colaterais da administração de agentes químicos no organismo humano.

O emprego dos tratamentos locais não deixa de ser relevante durante o processo terapêutico pelo qual a paciente está sendo submetida; no entanto, eles sozinhos, não apresentam uma melhora

significativa do quadro de saúde delas (levando em consideração sua qualidade de vida). Com isso, devido aos avanços nas áreas da biologia molecular e da engenharia de anticorpos, pode-se aprimorar alguns dos tratamentos. Fazendo com que eles sejam mais precisos e eficazes, sem acometer – de forma significativa – o bem-estar das pacientes.

Dentre os novos tratamentos utilizados na terapia da neoplasia malignas da mama, destaca-se a técnica de aplicação de mAbs como adjuvantes aos tratamentos locais (radioterapia e quimioterapia). Ademais, existem diferentes métodos para o desenvolvimento dessas imunoglobulinas, as quais podem ser aperfeiçoadas de acordo com os níveis de imunogenicidade e especificidade desejados. São eles: a elaboração de mAbs através de camundongos transgênicos; a técnica de hibridoma (atualmente, pouco utilizada); o *phage display*; a engenharia de anticorpos.

Entretanto, apesar de ser uma área em constante crescimento, o mercado de anticorpos monoclonais vem sendo associado a grandes custos. Por isso, questiona-se como os sistemas universais de saúde poderiam contornar a situação e promover o acesso de toda a população a esses biofármacos.

No Brasil, a produção dos mAbs é dada por meio de empresas públicas e parcerias privadas, as quais estão vinculadas ao Ministério da Saúde. Como por exemplo, a produção do trastuzumabe – anticorpo monoclonal indicado para o tratamento do câncer de mama – o qual é desenvolvido por intermédio de Bio-Manguinhos/ Fiocruz e a Bionovis S.A (Companhia Brasileira de Biotecnológica Farmacêutica). Possibilitando assim, a redução dos custos e o alcance desses produtos biológicos à população de forma gratuita através do Sistema Único de Saúde.

7 REFERÊNCIAS

BINOTTO, Monique. **Qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de mama em quimioterapia**: desenvolvimento de formulário de dados e informativo para pacientes. BDTD, 2018. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/188978>>. Acesso em: 10 fev. 2022.

CAMPANA, Hellen. **Perfil de mulheres com câncer de mama**. BDTD, 2007. Disponível em: <<http://repositorio.uem.br:8080/jspui/handle/1/2430>>. Acesso em: 17 fev. 2022.

CARVALHO, André. Estudos Clínicos e Patentes de Anticorpos Monoclonais para o Tratamento do Câncer: Um Estudo Exploratório. Arca, FIOCRUZ, 2013. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/25072>>. Acesso em: 08 fev. 2022.

CODEIRO, Maria Lúcia; SILVA Natasha; VAZ Michelle; NÓBREGA Franklin. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. Rev. Saúde e ciência, nº 3, p. 252-262, dez. 2014. Disponível em: <<https://rsctemp.sti.ufcg.edu.br/index.php/RSC-UFCG/article/download/189/126>>. Acesso em: 10 nov. 2022.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, p. 40-43, ago. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220919_rrcarcinoma_mama.pdf>. Acesso em: 18 out. 2022.

DELMONICO, Lucas; ALVES, Gilda; AMARAL, Luiz F.P. **A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico**. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, rev Hupe, v. 14, ago. 2015. ISSN p. 1676-8280. Disponível em: <<https://doi.org/10.12957/rhupe.2015.17928>>. Acesso em: 13 out. 2022.

DIAS, Debora; KUDO, Carina; GARCIA, Daniel. **Impacto dos medicamentos biossimilares utilizados na imunoterapia contra o câncer de mama no Brasil**. Brazilian Journal of Natural Sciences, v.3, n.1, 2020, p.274 – 288. Disponível em: <<https://www.bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/80>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

EINI, M.; ZAINODINI, N.; MONTAZERI, H.; MIRZABEIGI, P.; TARIGHI, P. **A Review of Therapeutic Antibodies in Breast Cancer**. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 363–380, 2021. DOI: 10.18433/jpps31864. Disponível em:

<<https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/31864>> Acesso em: 30 set. 2022.

ESPALLARGAS, Diana Bomeny. **A mulher e o câncer: a vida após diagnóstico e tratamento oncológico**. USP, 2015. Disponível em: <<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47133/tde-22022016-150104/pt-br.php>>. Acesso em: 20 out. 2022.

FERREIRA, R. G. FRANCO, L. F. de R. **Efeitos colaterais decorrentes do tratamento quimioterápico no câncer de mama**: revisão bibliográfica. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, v. 15, n. 2, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v15i2.3759>>. Acesso em: 12 mar. 2022.

FIOCRUZ, Fundação Oswaldo Cruz. **Produtos**. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/biofarmacos/portfolio-de-biofarmaco>>. Acesso em: 16 jun. 2022.

GOMES, Carlos. **Desenvolvimento de novos vetores para produção de bibliotecas de anticorpos pelo sistema do phage display**. USP, 2018. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/05/996644/tesedefendidacarloshenriquerodriguesgomes.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2022.

GOULET, Dennis R; ATKINS, William M. **Considerations for design od antibody-based therapeutics**. Journal of pharmaceutical sciences, Elsevier, 2020. Disponível em: <[https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(19\)30364-8/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(19)30364-8/fulltext)>. Acesso em: 23 ago. 2022.

HERCEPTIN, Trastuzumabe. **Prescribing information**, 2022. Disponível em: <<https://www.herceptin.com/hcp/treating-HER2-cancer.html>>. Acesso em: 13 jun. 2022.

HOLLAND. J. C. Historical Overview. In: HOLLAND, J. C.; ROWLAND, J. H. **Handbook of Psychoncology**. 2ed. New York: Oxford University Press, 1989, p.10. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=tBVF4i1AfvoC&lpg=PA3&ots=QDWk8A_4YL&dq=HOLLAND%20J.C.%20historical%20overview%2C%20handbook%20of%20psycho%20oncology%201989&lr&hl=pt-BR&pg=PA10#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 24 set. 2022.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. **Incidência**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>>. Acesso em: 11 fev. 2022.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa de 2020: incidência de câncer no Brasil.** INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2022.

KADCYCLA, Ado-trastuzumabe emtansine, 2022. Disponível em: <<https://www.kadcyla.com/early-breast-cancer/about-kadcyla/what-is-it.html>>. Acesso em: 13 set. 2022.

KLABUND, Giselle. **Perfil de Utilização do Trastuzumabe no Tratamento do Câncer de Mama.** BDTD, 2017. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11422/7848>>. Acesso em: 25 jan. 2022.

LU, Ruei; HWANG, Yu; LIU, I; LEE, Chiu; TSAI, Han; LI, Hsin; WU, Han. **Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases.** Journal of biomedical science, 2020. Disponível em: <<https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0592-z>>. Acesso em: 12 ago. 2022.

MACEDO, Maria. **Estratégias e inovações aplicadas ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais.** Universidade de São Paulo, 2018. Disponível em: <<https://repositorio.usp.br/directbitstream/3f02fedb-97c8-4325-ad61-05018ad79352/2954353.pdf>>. Acesso em: 21 nov. 2022.

MARQUES, Carlos Humberto. **Aspectos fundamentais à implantação da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais humanizados com potencial aplicação terapêutica.** Arca/ Fiocruz, 2005. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/5781#:~:text=https%3A//www.arca.fiocruz.br/handle/icict/5781>>. Acesso em: 06 jun. 2022.

MEDICI, A. C. **Custo do Tratamento do Câncer no Brasil: Como Melhorar o Foco.** Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/323879334>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

MENNA, Sergio R. O. **Modelagem de um biorreator do tipo airlift para cultivo de microorganismos.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul, LUME, 2010. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/35178>>. Acesso em: 22 out. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Produtos - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados (PDP),** Governo Federal, jun. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt->

br/midias/consultas/relatorios/2022/20220919_rrcarcinoma_mama.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2022.

MOSEGUI, Gabriela; VIANNA, Cid; CATÃO, Thaís. **Perfil de compras federais de anticorpos monoclonais oncológicos no Brasil: análise de 2015 a 2019**. Rev. Brazilian Journals Publicações de Periódicos, Curitiba, v. 4, n. 3, p. 11055 – 11062, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-113>>. Acesso em: 25 nov. 2022.

OLIVEIRA, Márcia Melo de; MONTEIRO, Ana Ruth Macêdo. **Mulheres mastectomizadas: ressignificação da existência**. Scielo, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-07072004000300009>>. Acesso em: 12 mar. 2022.

PIMENTEL, M. C. E.; SILVA, C. M. da.; PEDER, L. D. de. **O uso de anticorpos monoclonais no tratamento do câncer de mama: uma revisão da literatura**. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, [S. l.], v. 7, n. 10, p. 842–852, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i10.2621. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2621> . Acesso em: 27 out. 2022.

PIMENTEL, Vitor; GOMES, Renata; LANDIM, André; MACIEL, Maurício; PIERONI, João. **O desafio de adensar a cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no Brasil**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 38, p. 190 -195, set. 2013. Disponível em: <<http://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/4521>>. Acesso em: 23 nov. 2022.

TESTA, Laura; MANO, Max. S. Revista brasileira de mastologia, São Paulo: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo da Universidade de São Paulo (USP), 2011, v. 20, n. 4, p. 190-198. Disponível em: <https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2015/06/Mas_v20n4_190-198.pdf>. Acesso em: 24 set. 2022.

ROBBINS & Cotran. **Patologia** – Bases patológicas das doenças. 9ª ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2016.

SANTOS, Rosaly V. dos et al. **Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais**. Rev. Bras. Alerg. Imunopatol., Curitiba, v. 29, n. 2, p.77-85, nov. 2006. Disponível em: <<http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/saf/resumo-8.pdf>>. Acesso em: 12 jan. 2022.

SILVA, Eliane Cristina et al. **Tratamento do câncer de mama associado ao uso de drogas na imunoterapia**. Revista Eletrônica do Centro Universitário de Jales (REUNI). Ed. 2019. Disponível em: <<http://reuni.unijales.edu.br/>>. Acesso em: 16 out. 2022.

SINO Biology. **Phage Display Overview**. Disponível em: <<https://www.sinobiological.com/resource/antibody-technical/phage-display-antibody>>.

Acesso em: 01 nov. 2022.

SLIWKOWSKI, Mark X.; MELLMAN, Ira. **Antibody therapeutics in cancer**. rev. Science, v. 341, p. 1192-1198, set. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24031011/>>. Acesso em: 27 ago. 2022.

TESTA, Laura; MANO, Max.S. **Quimioterapia em câncer de mama**. rev. Bras. Mastologia, São Paulo, v. 20, n. 4, p. 190-198, nov. 2011. Disponível em: <https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2015/06/Mas_v20n4_190-198.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2022.

UFSM, Universidade Federal de Santa Maria. **Anticorpos monoclonais**. Departamento de Microbiologia e Parasitologia, 2004. Disponível em: <<http://jararaca.ufsm.br/websites/imunologia/7120b8e7f0ef80f24b2af695fb21cf19.htm>>.

Acesso em: 16 nov. 2022.

VIDAL, Thais et al. **O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer**. Scielo, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00010918>>. Acesso em: 08 fev. 2022.

VIANNA, Ana Márcia. **Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama em quimioterapia neoadjuvante**. TEDE, 2015. Disponível em: <<http://bdtd.famerp.br/handle/tede/355>>. Acesso em: 24 set. 2022.