

## **CUIDADOS COM A MAMA PARA SEXUALIDADE IDOSA: APLICAÇÕES DO TRASTUZUMABE E SUA CARDIOTOXICIDADE**

Layslla Caroline Araujo Almeida;<sup>1</sup>  
Dara Rayane da Silva Guedes;<sup>2</sup>  
Renata Maria Vieira Nogueira;<sup>3</sup>  
Valeska da Silva Lucena;<sup>4</sup>  
Suelen Cristina Lima.<sup>5</sup>

### **INTRODUÇÃO**

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres, representando cerca de 28% de novos casos a cada ano e muitas vezes diagnosticado de forma tardia; atinge também os homens, porém raramente, representando apenas cerca de 1% dos casos. Estudos apontam para de 59.700 por ano e 14.388 óbitos, sendo os homens 181, e mulheres 14.206 (INCA, 2018).

Bem como nas outras neoplasias malignas, o carcinoma de mama origina-se de uma multiplicação desordenada de células atípicas, estas derivadas a partir de alterações genéticas, ou por exposição a fatores de risco. Desta forma, essas alterações impedem a apoptose, formando conseqüentemente um tumor (COUTO et al., 2017). O Tratamento feito através de radioterapias e quimioterapias, pode por muitas vezes causar dano às células saudáveis, e procedimentos como cirurgias são invasivos e desconfortáveis aos pacientes.

Para um bom prognóstico é essencial a descoberta precoce frente ao processo neoplásico; durante o tratamento para a neoplasia da mama, se faz necessária uma atenção especial, no que se diz respeito a sexualidade da pessoa tratada, essencialmente a pessoa idosa, visto que, esta por sua vez já necessita de uma certa atenção no âmbito sexual, devido as mudanças corporais e hormonais durante o processo de envelhecimento. Paralelo a isto, temos que certos tratamentos para o câncer de mama podem trazer outros danos, como cardíacos, e

---

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina da Centro Universitário Maurício de Nassau - CG, laisllacaroline@msn.com;

<sup>2</sup> Graduanda pelo Curso de Farmácia da Faculdade Rebouças - CG, renatavogueira2@gmail.com;

<sup>3</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina da FACISA - CG, dararaymedicina@gmail.com;

<sup>4</sup> Doutora pelo Curso de Biotecnologia da UFRPE/RENORBIO - PE, valeskasl@hotmail.com;

<sup>5</sup> Doutora pelo Curso de Biologia Aplicada a Saúde da Universidade Federal de Pernambuco - PE, suelenlima.ip@gmail.com;

que estes são considerados mais graves se ocorrerem em pessoas idosas, pois, o idoso devido ao processo natural senil, possui maior vulnerabilidade e propensão a doenças cardíacas (REIS, 2019).

Visto isso, a engenharia genética vem investindo cada vez mais, em tratamentos mais específicos, através de imunobiológicos, como os anticorpos monoclonais, desenvolvidos para agirem em sítio específico da doença (DIAS et al., 2017). Os Anticorpos monoclonais (AcM) são produzidos através de um clone de linfócito B extraído de um camundongo, posteriormente e cultivado em meio de cultura com células de mieloma para que haja formação de diversos anticorpos específicos para cada epítipo presente no antígeno. São utilizados pela indústria farmacêutica como os biofármacos, que minimizam danos nas demais células saudáveis e também em métodos de diagnósticos (GOES; SILVA; FERREIRA, 2017) e justamente por isso, este método tem sido utilizado por minimizar os efeitos colaterais nas células não alvos.

O trastuzumabe que é um anticorpo monoclonal que vem sendo muito utilizado para câncer de mama, direcionado diretamente contra a porção extracelular do receptor *Human Epidermal growth factor Receptor-type2* HER2. Seu mecanismo de ação ainda é pouco conhecido, porém viu-se que há envolvimento de respostas imunomediadas, inibição de fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K), inibição da clivagem do HER2 e da angiogênese. Além disso as células que recebem o trastuzumabe permanecem na fase G1 do ciclo celular (SILVA, 2016). Entretanto, tem-se observado uma certa cardiotoxicidade em pacientes que utilizaram o trastuzumabe em sua terapêutica contra câncer (MATOS et al., 2016).

Objetivou-se explicar sobre a utilização de anticorpos monoclonais para tratamento do câncer de mama, a exemplo do Trastuzumabe e sua cardiotoxicidade causada ao paciente, paralelo a importância do âmbito sexual para a pessoa idosa, tendo em vista a neoplasia da mama.

## **METODOLOGIA**

Refere-se a uma análise qualitativa, de artigos publicados nas bases de dados SCIELO, REPOSITÓRIOS e INCA, utilizando-se os descritores: Neoplasias; Anticorpos; Toxicidade. Foram incluídos artigos em português, espanhol e inglês, do período de 2011 - 2019; foram selecionados artigos com acesso as suas informações na íntegra, e excluídos artigos com acesso apenas ao seu resumo.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O resultado da pesquisa foi totalizando 15 artigos selecionados para estudo, porém a falta de acesso a todas as suas informações resultou em 12 artigos analisados.

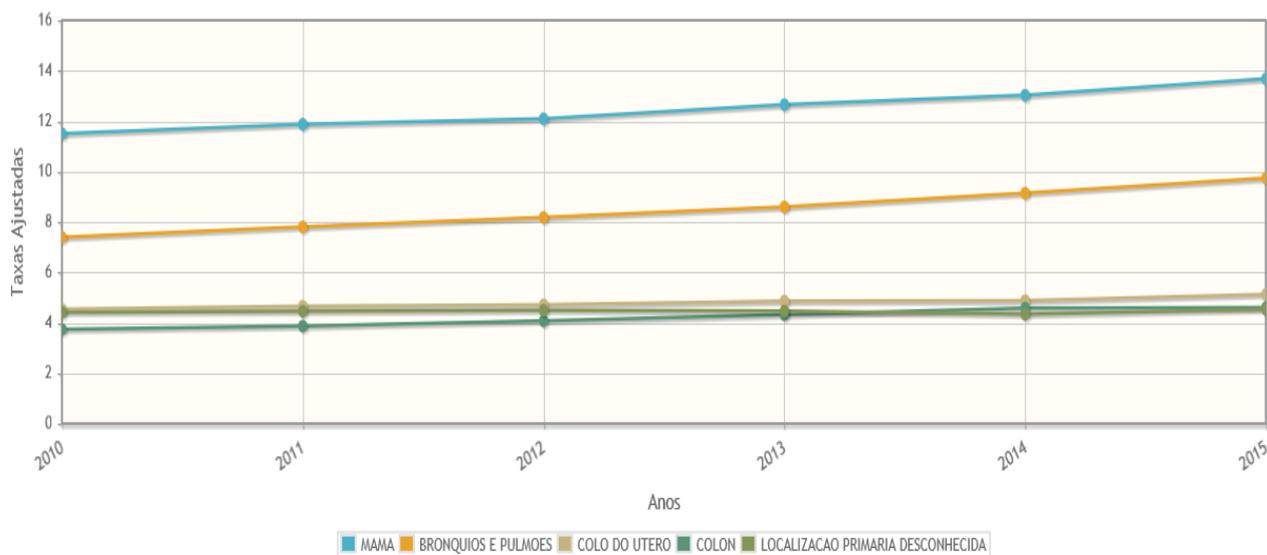
Através da análise feita obteve-se que, a terapia realizada através de anticorpos monoclonais, especialmente para o câncer de mama, melhora significativamente a qualidade de vida do paciente, considerando-se que a mama é um órgão que está diretamente associado com a sexualidade feminina, o uso de terapêuticas que possam evitar a mastectomia torna-se de grande valia especialmente na mulher idosa. Porém efeitos adversos como a cardiotoxicidade, causada pelo trastuzumabe, precisa ser analisada, para prevenção e controle desses danos causados ao coração.

### **Câncer de Mama:**

Carcinomas da mama formam um grupo diverso de lesões que diferem na aparência microscópica e comportamento. Os carcinomas da mama in situ, são ductal ou lobular. Esta distinção é baseada principalmente no padrão de crescimento e características citológicas das lesões, ao invés de sua localização anatômica no sistema ductal-lobular de mama. Os carcinomas da mama invasivos consistem em vários subtipos histológicos: 16 - Ductal Infiltrado - 76% - Lobular invasivo - 8% - Ductal / lobular - 7% - Mucinoso (coloidal) - 2,4% - Tubular - 1,5% - Medular - 1,2% - Papilar - 1%. O tratamento para o câncer de mama está diretamente ligado ao diagnóstico precoce, visando a garantia de vida, e melhora na qualidade desta (SILVA, 2018).

Taxas de mortalidade das 5 localizações mais frequentes em 2015, ajustadas por 100.000 mulheres no Brasil, entre 2010 e 2015 (Gráfico 1). O câncer de mama mostra-se com maior incidência de mortalidade (INCA, 2015).

**Gráfico 1. Incidência dos principais fatores de mortalidade em mulheres no Brasil (2010-2015).**



Fonte- Instituto Nacional de Câncer, INCA. Disponível em <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo04/consultar.xhtml#panelResultado>> (Acesso em 15-05-2019).

### **Anticorpos Monoclonais:**

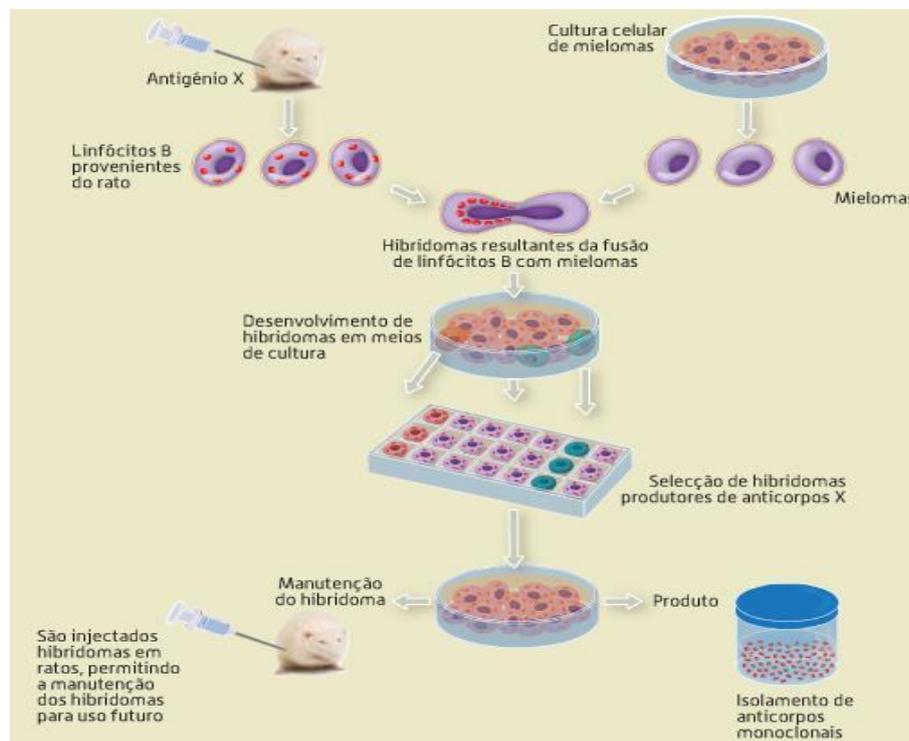
O descobrimento do anticorpo monoclonal foi descrito em 1975, porém seu uso só conseguiu ter início após associação com a engenharia genética, pois os anticorpos presentes no camundongo (murinos) entrando em contato com o sistema imune humano, induzem a produção de anticorpos contra os anticorpos do camundongo, por esse fato, o uso dos anticorpos monoclonais, ficou limitado durante anos apenas para produção de kits para diagnósticos ou pesquisa científica. São produzidos em laboratório a partir de linfócitos B gerados por estes camundongos cujos sistemas imunológicos são anteriormente estimulados por antígenos de interesse (YAMADA, 2011).

As modernas e recentes técnicas de engenharia genética permitem que esses anticorpos sejam humanizados, ou seja, os genes utilizados para produção dessas proteínas sejam modificados, eliminando essa reação imunológica do organismo humano. Dessa forma, são gerados os chamados anticorpos monoclonais humanizados. Esse Anticorpos monoclonais (AcM) são produzidos através de um clone de linfócito B extraído de um camundongo, e posteriormente cultivados em meio de cultura com células de mieloma para que haja formação

de diversos anticorpos específicos para cada epítopo presente no antígeno (Figura 1) (PUCCA et al., 2011).

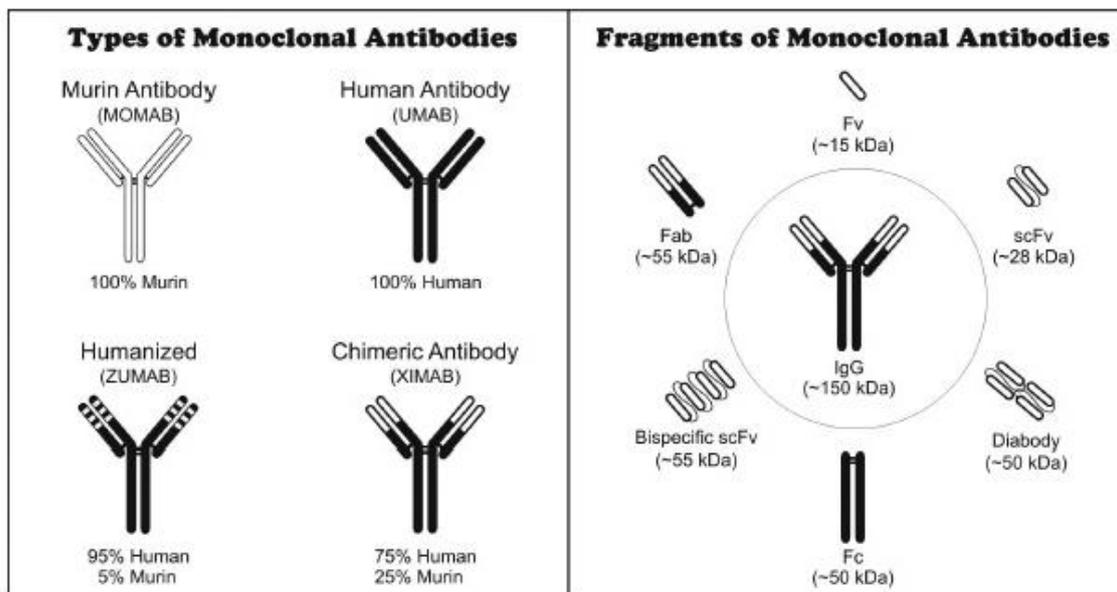
Na oncologia, uma nova geração de medicamentos está baseada na capacidade desses imunobiológicos, em reconhecer antígenos específicos de tumores e induzir uma resposta imune contra as células malignas. Além disso, podem até ser modificados de forma a serem portadores de radioisótopos ou toxinas levando estes as células cancerosas, ampliando seu espectro de aplicação terapêutica (Figura 2) (GOES; SILVA; FERREIRA, 2017).

**Figura 1. Produção de Anticorpos Monoclonais.**



Disponível em <<http://biologia12eportefolio.blogspot.com/p/biotecnologia-no-diagnostico-e-na.html>> (Acesso em 15-05-2019).

Figura 2. Tipos de anticorpos monoclonais e de fragmentos associados.



Fonte: PUCCA et al., (2011).

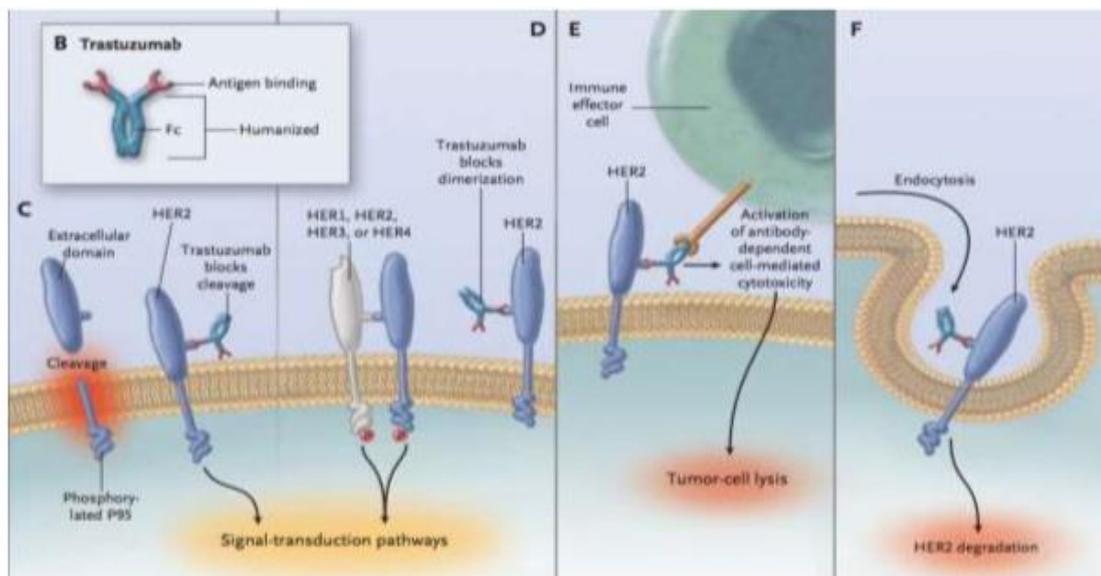
### Trastuzumabe:

A imunoglobulina trastuzumabe, comercialmente denominada Herceptin®, é um anticorpo monoclonal humanizado oriundo de uma recombinação de DNA, que possui grande compatibilidade ao gene HER2, ligando-se ao mesmo. Esta ligação dá-se ao fato do anticorpo, que neste caso é uma imunoglobulina G (IgG), possuir fragmentos humanos, favorecendo esse elo. A produção de um anticorpo humanizado é proveniente de uma cultura celular do ovário do Hamster Chinês. A presença do gene HER2 em tumores malignos de mama é ampliado cerca de 25 a 30%, onde nestes casos a proteína modificada encontra-se nas células em graus exacerbados, vulnerabilizando as mulheres acometidas por este carcinoma a uma forma agressiva da doença, tornando-as susceptíveis a uma sobrevida global curta (DOURADO, 2017).

Diversos anticorpos monoclonais derivados de roedores, direcionados contra a predominância extracelular do composto orgânico HER2, foram identificados como inibidores da proliferação de células tumorais humanas que super expressam HER2. Para reduzir a capacidade de uma indução rápida da resposta imune, tanto in vitro e in vivo, houve consolidação entre um setor de ligação do antígeno a uma região de estrutura humana

imunoglobulina G (IgG) e com isso testes foram realizados contra células lesionadas da mama que super expressam HER2. O Trastuzumabe é um medicamento utilizado para câncer de mama, com funcionalidade seletiva, tendo como principal alvo a predominância extracelular do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) (SILVA, 2016).

**Figura 3. Possível Mecanismo do Trastuzumabe.**



Fonte: SILVA (2016).

### **Cardiotoxicidade:**

Estudos clínicos mostraram que o diagnóstico de insuficiência cardíaca em pacientes com câncer de mama HER2 está relacionado com o uso do fármaco Trastuzumabe, tornando expressiva sua cardiotoxicidade. O uso concomitante ou prévio de antraciclina com este fármaco poderia favorecer o surgimento de cardiopatias e caso o paciente já seja cardiopata, o efeito cardiotóxico exercido pelo Trastuzumabe pode ser potencializado. Na maioria dos casos a cardiotoxicidade exercida por este fármaco não expressa sintomas, porém ela é manifestada por uma diminuição na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), ou seja, redução do tempo de esvaziamento ventricular (MATOS et al., 2016).

Ainda não se tem uma explicação bem esclarecida sobre a atribuição da toxicidade ao trastuzumabe, mas admite-se que em parte, esse efeito deve-se ao bloqueio dos receptores

HER2 realizado pelo fármaco, receptores estes que são apresentados fisiologicamente nos miócitos, que são células que executam relevantes funções na proteção do miocárdio. A avaliação cardiológica é de suma importância para detecção e acompanhamento de cardiopatias derivadas do uso do trastuzumabe, sendo o ecocardiograma o exame mais acessível para tal diagnóstico, devido o baixo custo e a análise satisfatória das funções sistólicas e diastólicas, assim como do pericárdio e valvas cardíacas. Outro método é a ventriculografia radioisotópica, porém é menos utilizado (CAVALCANTI; CABRAL; SANTOS, 2017).

A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia relata que o efeito cardiotóxico associado a quimioterápicos pode apresentar-se de algumas formas clínicas como: miocardiopatia com diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); sintomas relacionados a insuficiência cardíaca, sinais como taquicardias dentre outros (SILVA, 2016).

Estudos mostram que pacientes acometidos pelo câncer de mama HER2 não estão sendo bem acompanhados quanto aos riscos de insuficiência cardíaca e cardiotoxicidade referentes ao uso de trastuzumabe. Uma vez detectado problemas como estes, o tratamento deve ser suspenso e três meses após deve ser realizado um novo ecocardiograma para acompanhar a situação. Caso a fração de ejeção ventricular esquerda ainda encontrar-se reduzida em relação ao valor referencial, deve-se ajustar a dosagem do fármaco (VAZ et al., 2016).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante do exposto, constata-se que a terapia baseada na utilização de anticorpos monoclonais humanizados, constitui grande avanço na cura do paciente, visto que esta atua com especificidade, bem como com a utilização do Trastuzumab, específico para células tumorais que expressam altamente o HER2, no entanto, tratamentos como este pode trazer danos cardíacos, ainda não muito conhecidos, que por consequência influenciam na qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, torna-se necessário um maior acompanhamento desses pacientes e prevenção desses danos sempre que possível, além de apuramento científicos, para conhecimento total de seus mecanismos.

## REFERÊNCIAS

COUTO, Maria Silvia de Azevedo et al. Comportamento da mortalidade por câncer de mama nos municípios brasileiros e fatores associados. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 41, p. e168, 2018.

DIAS, Amanda de Araújo et al. Atualização Sobre os Principais Aspectos Relacionados ao Câncer de Mama.

DILLION LIMA CAVALCANTI, Iago; GUEDES SILVEIRA CABRAL, Analúcia; JOSÉ DOS SANTOS, Rosiel. Reacciones adversas por el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. **Ars Pharmaceutica (Internet)**, v. 58, n. 4, p. 171-174, 2017.

DOURADO, Carla Solange de Melo Escórcio. **ESTUDO DO HER2 POR QPCR E EXPRESSÃO DOS ANTÍGENOS KI-67 E BCL-2 NO CARCINOMA MAMÁRIO**. 2018. Tese de Doutorado.

GOES, Mirela de Abreu; SILVA, Jenifer Mattos da; VALENTE-FERREIRA, Rita de Cássia. **UTILIZAÇÃO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO E NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS**. 2017.

MATOS, Erika et al. A prospective cohort study on cardiotoxicity of adjuvant trastuzumab therapy in breast cancer patients. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 107, n. 1, p. 40-47, 2016.

PUCCA, Manuela Berto et al. Therapeutic monoclonal antibodies: scFv patents as a marker of a new class of potential biopharmaceuticals. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 1, p. 31-38, 2011.

REIS, Ana Paula Alonso; PANOBIANCO, Marislei Sanches; GRADIM, Clícia Valim Côrtes. Enfrentamento de mulheres que vivenciaram o câncer de mama. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, v. 9, 2019.

SILVA, Ana Elisa Ribeiro da et al. Cardiotoxicidade associada ao tratamento adjuvante com trastuzumabe em pacientes com carcinoma de mama= Cardiotoxicity associated with adjuvant trastuzumab in patients with breast cancer. 2016.

SILVA, Igor Marcelo Castro et al. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE DE MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA. 2018.

VAZ, Juliane Pereira et al. Diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo uso do Trastuzumabe em pacientes com de câncer de mama HER2 positivo. 2016.

YAMADA, Taketo. Therapeutic monoclonal antibodies. **The Keio journal of medicine**, v. 60, n. 2, p. 37-46, 2011.