

## PERTUZUMABE E TRASTUZUMABE: OS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ALVO DO CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EM MULHERES

Izadora Lima da Cruz , Gabriel Vitor Ribeiro da Silva , Letícia Furtado Alves , Karina Magalhães da Mata , Cleverson Rodrigues Fernandes



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n5p1229-1241>

Artigo recebido em 12 de Abril e publicado em 22 de Maio de 2025

### REVISÃO DE LITERATURA

#### RESUMO

**Introdução:** O câncer de mama metastático, positivo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2), é uma neoplasia maligna da mama que possui um comportamento agressivo com altas taxas de recorrência. No entanto, a tecnologia e o desenvolvimento da terapia alvo com anticorpos monoclonais, trastuzumabe e pertuzumabe, alterou esse cenário, diminuindo consideravelmente as taxas de recaída e prolongando a sobrevida desses pacientes. **Objetivo:** Compreender os efeitos adversos dos anticorpos monoclonais, pertuzumabe e trastuzumabe, causados no tratamento do câncer de mama HER-2-positivo. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, realizada nas bases de dados: PubMed, Embase, Cinahl e Web of Science, por meio de descritores Mesh/Decs e operadores booleanos. Foram selecionados 229 artigos e depois fragmentados em duas etapas: triagem e leitura do texto completo, onde somente 7 publicações se enquadraram nos objetivos do estudo.

**Resultados:** Os estudos indicam uma variedade de efeitos adversos, incluindo anemia, náuseas, vômitos, neuropatia periférica e distúrbios gastrointestinais. É crucial que os profissionais de saúde estejam cientes desses potenciais efeitos adversos e trabalhem em estreita colaboração com os pacientes para gerenciá-los adequadamente.

**Conclusão:** O tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo é eficaz na redução do risco de recorrência e melhora da sobrevida, mas também está associado a uma variedade de efeitos adversos.

**Palavras-chave:** Neoplasias da mama; Receptor ErbB-2; Antineoplásicos; Trastuzumab; Pertuzumab; Efeitos Adversos de Longa Duração.



**PERTUZUMABE E TRASTUZUMABE: OS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ALVO DO CÂNCER  
DE MAMA HER2 POSITIVO EM MULHERES**

Cruz et. al.

1 Departamento, Curso de Medicina, Universidade de Rio Verde (UniRV) campus Formosa, Formosa-GO.

**\*Autor correspondente:** Izadora Lima da Cruz, acadêmica de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniRV). Rua 23, casa 13 na Formosinha. (61) 998795010;

[izadora0305@gmail.com](mailto:izadora0305@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **1 INTRODUÇÃO**

O câncer de mama é uma doença heterogênea associada a fatores genéticos e ambientais que acomete essencialmente mulheres, sendo o tipo de câncer mais incidente nessa população no Brasil e no mundo. Nesse viés, o câncer de mama metastático, positivo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2), responsável por 20-25% de todos os carcinomas de mama é descrito como incurável devido a seu prognóstico ruim associado a sobrevida em 5 anos de 20% a 30%. Essa neoplasia maligna da mama possui um comportamento agressivo com altas taxas de recorrência (LI, 2022).

Entretanto, a tecnologia e o desenvolvimento da terapia alvo com anticorpos monoclonais, trastuzumabe e pertuzumabe, alterou esse cenário, diminuindo consideravelmente as taxas de recaída e prolongando a sobrevida de pacientes com essa doença metastática uma vez que o foco do tratamento nesta fase é o controle da doença e a manutenção da qualidade de vida do paciente. O trastuzumabe e pertuzumabe são drogas monoclonais anti-HER-2 que atuam em dois domínios diferentes de HER-2 e inibem sinergicamente a evolução do câncer de mama HER-2-positivo (CELIK, 2022).

O HER2 é um receptor transmembrana necessário à proliferação e à sobrevida das células normais. Essa proteína tem um papel importante no crescimento e desenvolvimento das células epiteliais em quantidades normais, incluindo as células do tecido mamário. No entanto, em excesso, o câncer de mama subtipo HER2+ é manifestado e adquire uma resistência aos tratamentos quimioterápicos. O câncer de mama metastático pode ocorrer devido ao desenvolvimento dessa doença detectada e tratada em estágio mais precoce ou por um diagnóstico tardio desse câncer. O diagnóstico é executado pela análise da amostra de biópsia e seus resultados orientam o profissional da saúde a respeito do tratamento adequado para cada indivíduo (NADER-MARTA, 2022).

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde, em 2017, o serviço de saúde pública brasileiro, Sistema Único de Saúde (SUS), introduziu como tratamento para câncer de mama HER-2 positivo inicial e localmente avançado (estádio III) em primeira linha, o trastuzumabe. Esse evento marcou o progresso no tratamento do câncer mamário de subtipo HER2+, após esforços de diversos profissionais



da saúde para inclusão desse importante medicamento no SUS, e como consequência desse atraso por muitos anos, milhares de mulheres deixaram de se beneficiar com essa medicação (DORMANN, 2020)

Portanto, este estudo tem como objetivo compreender os efeitos adversos dos anticorpos monoclonais, pertuzumabe e trastuzumabe, causados no tratamento do câncer de mama HER-2-positivo com base na literatura atualmente disponível sobre o tema, já que as informações sobre esse assunto ainda são muito escassas. Dessa forma, é necessário obter mais dados com o intuito de fornecer aos pacientes um acesso maior aos tratamentos mais adequados para manter sob controle esse câncer.

## **2 MATERIAIS E METÓDOS**

Trata-se de uma revisão sistemática protocolada na Open Science Journal (OSF) ([https://osf.io/uh638/?view\\_only=2ae562a8201c4fd5a0543cede7ab49e1](https://osf.io/uh638/?view_only=2ae562a8201c4fd5a0543cede7ab49e1)) e conduzida de acordo com as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) de maneira sintética e ordenada (Matthew, et al., 2021).

Para elaborar a pergunta, foi utilizada a estratégia PICO baseada no da Costa Santos et al. (2007). O foco foi analisar os efeitos adversos do bloqueio duplo com trastuzumabe e pertuzumabe em relação a outros antineoplásicos no tratamento do câncer de mama HER-2-positivo em mulheres. No intuito de sistematizar os resultados de pesquisas de forma sintética e ordenada foram utilizadas como palavras-chaves: “neoplasias da mama”; “receptor erbb-2”; “antineoplásicos”; “trastuzumab”; “pertuzumab”; “efeitos adversos de longa duração”.

A estratégia aplicada foi buscar referências bibliográficas nas bases de dados: PubMed, Embase, Cinahl e Web of Science, por meio de operadores booleanos “OR” e “AND” e descritores selecionados para a busca foram retirados da Biblioteca Virtual em Saúde – Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings Terms (MeSH). Foram selecionados artigos publicados entre 2015 e 2023 nas línguas portuguesa e inglesa que abordassem a temática. Além disso, como critério de complementação, foram consultados dados das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Nessa revisão, 7 artigos foram incluídos para o levantamento bibliográfico em um total de 229 estudos examinados. Em seguida, foi efetuada uma breve leitura dos resumos e dos objetivos de cada um desses artigos, e após essa primeira seleção foi feita uma



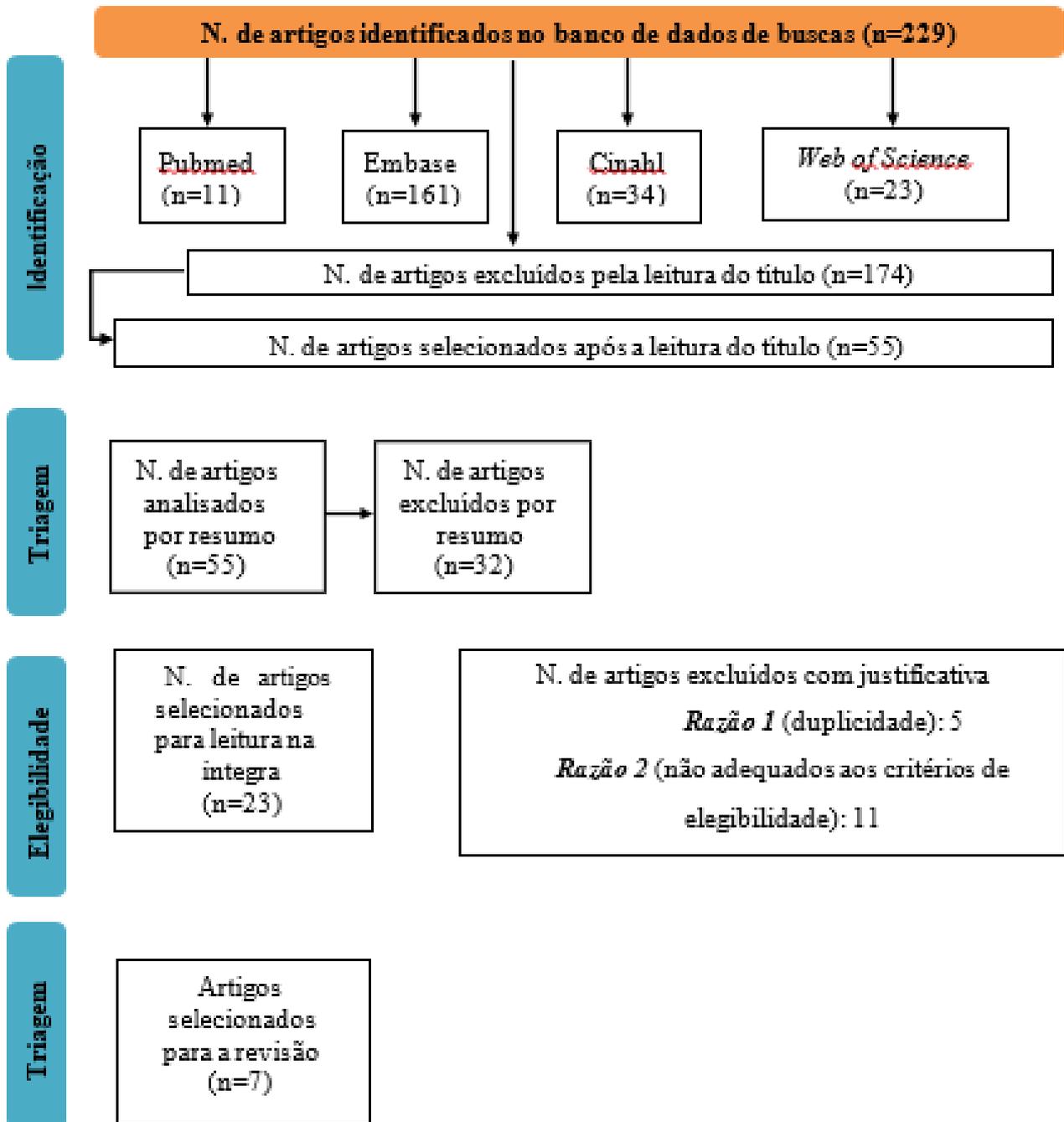
análise de quais artigos se enquadravam dentro dos critérios de inclusão e exclusão do estudo, finalmente exercendo uma leitura completa depois dessa apuração. Os critérios de exclusão foram: estudos que não estavam relacionados ao tema ou que não contemplavam o período entre os anos de 2015 a 2023. Logo, os artigos analisados para a seleção da pesquisa foram: artigos que abordassem a temática, presença de pelo menos dois dos descritores citados, escritos em português ou inglês publicados entre os anos de 2015 a 2023 (Figura 1).

Os artigos foram associados e padronizados segundo a correlação dos temas centrais apresentados: características dos estudos (autor e ano de publicação); características da população estudada (amostra); métodos de coleta de dados, objetivos e desfecho.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram identificados 229 artigos, após a leitura do título foram selecionados apenas 55 para serem analisados por resumo na triagem, dos quais 32 artigos foram excluídos. Na segunda fase, por sua vez, 5 artigos foram excluídos por duplicidade e 9 por não se adequarem aos critérios de legibilidade. A presente revisão, por fim, teve 7 artigos incluídos, sendo representados detalhadamente na Tabela 1 e sua seleção na Figura 1.

**Figura 1 - Fluxograma de pesquisa bibliográfica**



Fonte: Elaborado pelos autores seguindo as orientações do PRISMA de Page et al. (2023)

**Tabela 1 – Estudos sobre efeitos adversos da terapia alvo do câncer de mama HER2 positivo**

Autor/Ano	Metodologia	Amostra	Efeitos Adversos
-----------	-------------	---------	------------------



---

Ayres et al./2015	Coorte retrospectivo	79 pacientes	A incidência de cardiotoxicidade induzida por trastuzumabe desenvolveu-se em 26 (32,9%) pacientes
Moey et al./2018	Coorte retrospectivo	128 pacientes	11% apresentaram redução da Fração de Ejeção (FE), resultando na interrupção do tratamento com trastuzumabe.
Lavasani et al./2023	Ensaio Clínico	45 pacientes	Efeitos adversos (EAs) de grau (G) 3 ( $\geq 2$ pacientes) incluíram 7/45 (16%) dos pacientes com hipertensão; 4/45 (9%) com anemia; e 2/45 (4%) com diarreia, enzimas hepáticas elevadas, fadiga ou erupção cutânea. Os EAs do G4 incluíram 1/45 (2%) dispneia. Os EAs de interesse incluíram um (2%) distúrbio cardíaco do G3 e 26 (58%) do G1 e oito (18%) do G2 neuropatia periférica induzida por quimioterapia. Não foi relatada neutropenia febril.
Zhou M et al./2022	Coorte multicêntrico retrospectivo	188 pacientes	A anemia foi o evento adverso mais comum (63,4%) e o evento adverso de grau 3-4 mais comum foi náusea e vômito (8,5%). Os EAs comuns incluíram anemia, náuseas e vômitos, perda de cabelo, fadiga, neutropenia, transaminite, diarreia, trombocitopenia, alteração na função cardíaca, erupção cutânea, neutropenia febril e alergia a medicamentos, entre os quais a anemia foi o EA mais comum.
González-Santiago et al./2020	Retrospectivo multicêntrico	243 pacientes	Toxicidades de grau 3 e 4 foram relatadas em 33 (18,2%) e 12 (6,6%) pacientes, respectivamente. Nenhuma toxicidade levando à morte foi relatada
Hall et al./ 2019	Coorte retrospectivo	78 pacientes	Em relação a toxicidade: a fração de ejeção não diminuiu além de 10% da linha de base em nenhum paciente. Ocorreu diarreia em 74% dos casos e toxicidade CTCAE grau 3-4 ocorrendo em >2% dos pacientes: diarreia, fadiga e infecção.
Lima Cavalcanti et al./2017	Retrospectivo, quantitativo e descritivo	24 pacientes	3 pacientes (12,5%) apresentaram cardiotoxicidade; 1 paciente apresentou (4,6%) tromboembolismo pulmonar; 1 paciente apresentou (4,6%) disúria; 1 paciente apresentou (4,6%) constipação; 1 paciente apresentou (4,6%); 1 paciente apresentou (4,6%) dor abdominal; 1 paciente apresentou (4,6%) náusea; 1 paciente apresentou (4,6%) odinofagia

---

**Fonte:** Autores seguindo o padrão das Diretrizes Metodológicas, (2021)



O estudo de Ayres et al. (2015) encontrou uma incidência de 32,9% de cardiotoxicidade induzida por trastuzumabe em uma amostra de 79 pacientes. Isso indica que um número significativo de pacientes experimentou efeitos adversos cardíacos durante o tratamento.

Moey et al. (2018) relatam que, em uma amostra de 128 pacientes, 11% apresentaram redução da Fração de Ejeção (FE), o que levou à interrupção do tratamento com trastuzumabe. Essa redução na FE é um efeito adverso preocupante, pois pode afetar a função cardíaca dos pacientes.

Em contraste, Lavasani et al. (2023) conduziram um ensaio clínico com 45 pacientes e relataram uma variedade de efeitos adversos de graus 3 e 4, incluindo hipertensão, anemia, diarreia, enzimas hepáticas elevadas, fadiga, erupção cutânea e dispneia. Além disso, a neuropatia periférica induzida pela quimioterapia foi um efeito adverso comum. No entanto, eles não relataram casos de neutropenia febril, o que pode ser uma informação importante para considerar.

O estudo de Zhou M et al. (2022) envolvendo uma amostra de 188 pacientes mostrou que a anemia foi o evento adverso mais comum, afetando 63,4% dos pacientes. Além disso, náuseas e vômitos foram os eventos adversos de grau 3-4 mais comuns, ocorrendo em 8,5% dos pacientes. Outros efeitos adversos relatados incluíram perda de cabelo, fadiga, neutropenia, transaminite, diarreia, trombocitopenia, alteração na função cardíaca, erupção cutânea, neutropenia febril e alergia a medicamentos.

González-Santiago et al. (2020) realizaram um estudo retrospectivo multicêntrico com 243 pacientes e relataram toxicidades de grau 3 e 4 em 18,2% e 6,6% dos pacientes, respectivamente. No entanto, nenhum evento adverso levou à morte dos pacientes.

No estudo de Hall et al. (2019), que analisou uma amostra de 78 pacientes, observou-se uma ocorrência de diarreia em 74% dos casos, mas nenhuma redução significativa na fração de ejeção cardíaca além de 10% da linha de base foi observada. Os eventos adversos de grau 3-4 mais comuns foram diarreia, fadiga e infecção.

Por fim, o estudo de Lima Cavalcanti et al. (2017) envolvendo 24 pacientes relatou vários efeitos adversos, incluindo cardiotoxicidade, tromboembolismo pulmonar, disúria, constipação, dor abdominal, náusea e odinofagia.

Os resultados desses estudos fornecem uma visão abrangente dos efeitos adversos associados ao tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe em pacientes com câncer. A cardiotoxicidade é uma preocupação significativa, com uma taxa de incidência variando



entre 12,5% e 32,9%. Isso ressalta a importância de monitorar de perto a função cardíaca dos pacientes durante o tratamento com trastuzumabe e considerar estratégias para mitigar a cardiotoxicidade, garantindo que os benefícios do tratamento superem os riscos (Pagnotta et al., 2022).

Além disso, os estudos indicam uma variedade de outros efeitos adversos, incluindo anemia, náuseas, vômitos, neuropatia periférica e distúrbios gastrointestinais. É crucial que os profissionais de saúde estejam cientes desses potenciais efeitos adversos e trabalhem em estreita colaboração com os pacientes para gerenciá-los adequadamente. A identificação precoce e o tratamento dos efeitos adversos podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento (Foldi et al., 2018).

É notável que nenhum dos estudos relatou toxicidades que resultaram em morte, o que é encorajador. No entanto, a presença de toxicidades de Grau 3 e 4 em alguns pacientes destaca a necessidade de uma vigilância constante e de uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios do tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe para cada paciente individualmente. Em última análise, esses estudos ressaltam a complexidade do tratamento do câncer e a importância de uma abordagem personalizada para otimizar os resultados clínicos e minimizar os efeitos adversos (Kyriazoglou et al., 2022).

#### **4 CONCLUSÃO**

Em conclusão, os estudos analisados revelam que o tratamento com pertuzumabe e trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo é eficaz na redução do risco de recorrência e melhora da sobrevida, mas também está associado a uma variedade de efeitos adversos.

Entre esses efeitos, a cardiotoxicidade é uma preocupação destacada, exigindo monitoramento rigoroso da função cardíaca durante o tratamento. Além disso, outros efeitos adversos, como anemia, distúrbios gastrointestinais e neuropatia periférica, também são observados e devem ser gerenciados adequadamente para otimizar a qualidade de vida dos pacientes.

É importante ressaltar que cada paciente é único e pode responder de maneira diferente à terapia alvo. Portanto, é necessário manter uma comunicação aberta entre o paciente e a equipe médica sobre quaisquer preocupações ou efeitos colaterais durante o tratamento.



Em última análise, a decisão de utilizar pertuzumabe e trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo deve ser individualizada, equilibrando os benefícios clínicos com os riscos potenciais, com a prioridade de oferecer um tratamento eficaz e seguro.

## **5 REFERÊNCIAS**

AYRES, L. R. et al. “Trastuzumab induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients attended in a tertiary hospital.” **International journal of clinical pharmacy** vol. 37,2 (2015): 365-72. doi:10.1007/s11096-015-0070-y

CELIK, A. et al. First-Line Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Dual Blockade Including Biosimilar Trastuzumab (SB3): Population-Based Real-World Data From the DBCG. **Breast Cancer (Auckl)**. 2022 Mar 24;16:11782234221086992.

DORMANN, C. “Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Current Treatment Standards and Future Perspectives.” **Breast care (Basel, Switzerland)** vol. 15,6 (2020): 570-578. doi:10.1159/000512328

FOLDI, J. et al. “Single-arm, neoadjuvant, phase II trial of pertuzumab and trastuzumab administered concomitantly with weekly paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) for stage I-III HER2-positive breast cancer.” **Breast cancer research and treatment** vol. 169,2 (2018): 333-340. doi:10.1007/s10549-017-4653-2

GONZÁLEZ-SANTIAGO, S. et al. “Real-world effectiveness of dual HER2 blockade with pertuzumab and trastuzumab for neoadjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (The NEOPETRA Study).” **Breast cancer research and treatment** vol. 184,2 (2020): 469-479. doi:10.1007/s10549-020-05866-1

HALL, B. J. et al. Real-world evidence regarding the efficacy and toxicity of neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab in the management of HER2-positive early-breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**. vol. 37 (2019). Doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.e12108



KYRIAZOGLU, A. et al. “Immunotherapy in HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review.” **Breast care (Basel, Switzerland)** vol. 17,1 (2022): 63-70. doi:10.1159/000514860

LAVASANI, S. M. et al. “Phase 2 prospective open label study of neoadjuvant nab-paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in patients with HER2-positive primary breast cancer.” **Cancer** vol. 129,5 (2023): 740-749. doi:10.1002/cncr.34589

LI, F. et al. Association of HER-2/CEP17 Ratio and HER-2 Copy Number With pCR Rate in HER-2-Positive Breast Cancer After Dual-Target Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. **Front Oncol.** 2022 Mar 4;12:819818.

LIMA CAVALCANTI, I. D.; CABRAL, A. G. S.; SANTOS, R. J. D. (2017). Reações adversas ao uso do anticorpo monoclonal trastuzumabe no tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo. **Ars Pharmaceutica** . 58 (4), 171-174.

MOEY, Melissa; LILES, Darla K.; CARABELLO, Blase. Retrospective Analysis of Cardiac Medications in the Prevention of Cardiotoxicity in Trastuzumab-Treated HER2 Positive Breast Cancer Patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 11S, p. A694-A694, 2018.

NADER-MARTA, G. et al. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. **ESMO open** vol. 7,1 (2022): 100343. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100343

PAGE, M. J., et al. (2023). A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, 46, e112.

PAGNOTTA N, Rea E, Ferrante F, et al 5PSQ-092 Treatment of metastatic HER2+ breast cancer: use of trastuzumab biosimilars in combination with pertuzumab. **European Journal of Hospital Pharmacy** 2022;29:A149.

ZHOU, M et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab in combination with chemotherapy regimen in Chinese patients with HER2-positive early



**PERTUZUMABE E TRASTUZUMABE: OS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ALVO DO CÂNCER  
DE MAMA HER2 POSITIVO EM MULHERES**

Cruz *et. al.*

breast cancer: a real-world retrospective multi-center cohort study. **Ann Transl Med.**  
2022;10(24):1387. doi:10.21037/atm-22-6054