

Artigo Original

Open Access

Perfil de segurança ao Trastuzumabe deruxtecano em pacientes com neoplasia maligna de mama HER2+ avançada: estudo de farmacovigilância ativa

Laís Gimenez GAMA¹ , Carolina Jogaib CABO¹ 

¹Américas Centro de Oncologia Integrado, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.

Autor correspondente: Gama LG, laisgimenez03@hotmail.com

Data de submissão: 06-02-2025 Data de reapresentação: 26-03-2025 Data de aceite: 16-05-2025

Revisão por pares duplo cego

Resumo

Objetivo: Analisar o perfil de segurança do medicamento Trastuzumab deruxtecano e descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna de mamas avançadas classificadas como HER2 positivo. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo observacional, aprovado por Comitê de ética em pesquisa, no qual foram avaliados, através do sistema de gestão hospitalar, pacientes com neoplasia de mama HER2 positivo submetidos a quimioterapia à base de Trastuzumab deruxtecano, no período de março/2022 a março/2024, sendo coletados os eventos adversos apresentados, dados clínicos e epidemiológicos, bem como informações referentes ao tratamento. Os eventos observados nos tratamentos prévios foram considerados a fim de evitar viés de correlação. A causalidade foi avaliada pelo Algoritmo de Naranjo e a gravidade pela metodologia *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. **Resultados:** Foram selecionados 45 pacientes, sendo 3 excluídos devido à perda de seguimento. Do grupo de pacientes analisados, 33% não apresentaram intercorrências e nem queixas advindas do Trastuzumab deruxtecano e protocolos anteriores. Alguns pacientes apresentaram mais de um evento adverso, sendo todos considerados. Entre os observados, destacam-se: náuseas e vômitos (78,6%), seguidas de astenia (46,4%), alopecia (32,1%), constipação (21,4%), mucosite (14,3%) e inapetência (10,7%). Quanto ao perfil de causalidade, verificou-se que 31,5% foram classificadas como definidas e 68,5% como prováveis, sendo a maioria classificada como grau 1 (67,1%). **Conclusão:** Os resultados refletem concordância com a literatura, no que diz respeito ao perfil, gravidade e causalidade dos eventos. Sugere-se a realização de estudos de vida real com população mais amplos e por um maior período a fim de avaliar o perfil de segurança a longo prazo.

Palavras-chave: trastuzumabe deruxtecano, eventos adversos a medicamentos, câncer de mama HER2+, farmacovigilância, segurança de medicamentos.

Security profile of Trastuzumab deruxtecan in patients with advanced HER2+ breast cancer: an active pharmacovigilance study

Abstract

Objective: To analyze the safety profile of the drug Trastuzumab deruxtecan and describe the clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with advanced breast cancer as HER2 positive. **Methods:** This is a retrospective observational study, approved by the Research Ethics Committee, in which patients with HER2 positive breast cancer undergoing chemotherapy based on Trastuzumab deruxtecan were evaluated through the hospital management system, from March/2022 to March/2024, finding the adverse events presented, clinical and epidemiological data, as well as information regarding the treatment. The events presented in previous treatments were considered in order to avoid brightness bias. Causality was assessed by the Naranjo Algorithm and severity by the Common Terminology Criteria for Adverse Events methodology. **Results:** 45 patients were selected, 3 of which were excluded due to loss of follow-up. Of the group of patients analyzed, 33% did not report any complications or complaints arising from Trastuzumab deruxtecan and previous protocols. Some patients presented more than one adverse event, all of which were considered. Among the observations, the following stand out: nausea and vomiting (78.6%), followed by asthenia (46.4%), alopecia (32.1%), constipation (21.4%), mucositis (14.3%) and loss of appetite (10.7%). Regarding the causality profile, it was found that 31.5% were defined as definite and 68.5% as probable, with the majority defined as grade 1 (67.1%). **Conclusion:** The results reflect agreement with the literature regarding the profile, severity and causality of the events. It is suggested that real-life studies be conducted with a larger population and for a longer period to evaluate the long-term safety profile.

Keywords: trastuzumab deruxtecan, adverse drug events, HER2+ breast cancer, pharmacovigilance, drug safety.



Introdução

Mundialmente o câncer de mama é o mais incidente e com maior taxa de mortalidade entre as mulheres^{1,2}. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o triênio 2023-2025, o câncer de mama é o mais incidente nas mulheres após o de pele não melanoma³, com cerca de 74 mil casos novos previstos até o ano de 2025.

Dentre os subtipos de câncer de mama mais comuns podemos citar aqueles que apresentam a superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), com aproximadamente 15%-20% das ocorrências, que quando em excesso estimula o câncer a crescer e se tornar mais agressivo^{1,2}.

Atualmente os tratamentos para esse subtipo têm sido bastante estudados e apresentam importantes marcos evolutivos. O padrão da primeira linha de tratamento do câncer de mama metastático HER2+ foi aprovado através do estudo CLEOPATRA, que correlaciona o uso de uma dupla terapia de anticorpos monoclonais anti-HER2, como pertuzumabe associado a trastuzumabe e um quimioterápico da família dos taxanos. Quando há impossibilidade de realizar a quimioterapia, estudos sugerem o uso de trastuzumabe entansina (T-DM1), podendo ser utilizado como segunda linha se recorrência de doença em menos de 6 meses⁴.

Uma nova possibilidade de segunda linha de tratamento com o medicamento trastuzumabe deruxtecano (T-DXd) foi aprovada pela FDA em dezembro de 2019, com base nos resultados do estudo de fase 2 *DESTINY-Breast01*. Posteriormente, o estudo *DESTINY-Breast03* reforçou a eficácia do T-DXd, levando à sua aprovação no Brasil em 2021. O medicamento foi indicado para pacientes previamente tratados com terapias anti-HER2, seja no contexto metastático, neoadjuvante ou adjuvante, que apresentaram recorrência da doença durante ou até seis meses após a conclusão do tratamento, sendo o T-DM1 a opção subsequente recomendada^{4,5}.

O trastuzumabe deruxtecano é um complexo conjugado de anticorpo e droga (ADC), composto por um anticorpo monoclonal humanizado e um potente inibidor da topoisomerase I, o deruxtecano. Indicado para o tratamento de tumores sólidos que expressam HER2, seu mecanismo de ação inicia com a ligação do anticorpo ao receptor HER2 na superfície das células tumorais, facilitando a internalização do complexo ADC. Uma vez dentro da célula, o fármaco é liberado após clivagem lisossomal e inibe a topoisomerase I, resultando em danos ao DNA e induzindo apoptose. Além disso, o anticorpo pode mediar a citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC) e bloquear a sinalização da via fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K), crucial para o crescimento e sobrevivência das células tumorais⁶⁻⁹.

A segurança do T-DXd avaliada através dos estudos *DESTINY-Breast01*, *DESTINY-Breast03* e no Estudo de Fase 1 DS8201-A-J101 demonstrou que os eventos mais relatados ($\geq 20\%$) foram diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição da hemoglobina, diminuição da contagem de neutrófilos, fadiga, vômitos, alopecia, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase, diminuição da contagem de plaquetas, constipação, diminuição do apetite, anemia, diarreia, hipocalemia, tosse, doença pulmonar intersticial (DPI), pirexia e pneumonite^{9,10}.

A incorporação de novos medicamentos para tratamentos oncológicos implica a busca por conhecimento do perfil de segurança a curto, médio e longo prazo com intuito principal de possibilitar a identificação dos possíveis eventos adversos e seu adequado

manejo. Além disso, não foram encontrados dados na literatura em relação ao perfil de segurança do T-DXd no Brasil, especialmente em um cenário de vida real, que difere do perfil recrutado em estudos clínicos randomizados, sendo de grande relevância para a melhor compreensão do seu uso na prática clínica. Sendo assim, propomos esse estudo de avaliação retrospectivo observacional de dados de segurança dos pacientes tratados com T-DXd em uma clínica oncológica privada do Rio de Janeiro.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional, no qual pacientes diagnosticados com neoplasia de mama HER 2+ que receberam quimioterapia à base de T-DXd como segunda ou terceira linha de tratamento, foram monitorados no período de março/2022 a março/2024 a fim de determinar o perfil de segurança do medicamento.

Local do estudo

O estudo foi conduzido em uma rede de clínicas privadas certificada internacionalmente pela *Quality Oncology Practice Initiative* e *Joint Commission International*, sendo composta por seis unidades localizadas no estado do Rio de Janeiro, e reconhecida como referência no tratamento de pacientes oncológicos.

População

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, diagnosticados com neoplasia maligna metastática de mama HER2+ e em tratamento com T-DXd na instituição. Foram excluídos indivíduos em uso concomitante de outras terapias antineoplásicas, a fim de minimizar viés de confundimento na avaliação dos eventos adversos, bem como aqueles cujos médicos prescritores pertenciam a instituições externas, devido à impossibilidade de acesso integral aos dados clínicos. Como consultas e exames realizados por profissionais externos não são registrados nos prontuários institucionais, essa limitação poderia introduzir viés na análise, restringindo a interpretação apenas às informações das consultas multiprofissionais institucionais, o que comprometeria a sua integralidade.

A seleção dos pacientes foi realizada a partir de um relatório de consumo do medicamento, gerado pelo sistema de gestão hospitalar institucional, que centraliza a gestão da assistência farmacêutica de toda a instituição em uma única plataforma e integra informações detalhadas sobre o histórico clínico dos pacientes através do prontuário eletrônico. A partir desse relatório, foram identificados os pacientes em tratamento com o T-DXd durante o período de análise e em seguida, seus prontuários foram revisados para garantir a aplicação dos critérios de elegibilidade.

Coleta de dados

As variáveis analisadas incluíram idade, sexo, presença de comorbidades, eventos adversos, início do uso do T-DXd, uso de medicamentos de suporte quimioterápico, tratamentos oncológicos prévios, eventos adversos relacionados aos tratamentos prévios e intervenções, quando aplicável.

Para garantir a confiabilidade das informações, os dados epidemiológicos foram extraídos dos prontuários eletrônicos, que reúnem tanto os dados epidemiológicos, como idade, sexo e presença de comorbidades quanto o histórico clínico, incluindo diagnósticos, exames laboratoriais, tratamentos realizados e registros detalhados das consultas médicas e multiprofissionais.

A identificação dos eventos adversos foi realizada a partir de duas fontes principais. Primeiramente, foram analisados os relatórios de farmacovigilância extraídos do sistema de gestão hospitalar, os quais documentam notificações registradas pela equipe multiprofissional. Complementarmente, foram avaliados as evoluções médicas e os registros da farmácia clínica, que incluem as queixas relatadas pelos pacientes ao longo do tratamento. Ressalta-se que, na instituição as intervenções relacionadas à análise e ao manejo de eventos adversos são documentadas no prontuário eletrônico, assegurando a rastreabilidade e a continuidade do acompanhamento.

Análise dos dados

Após a coleta de dados, as informações foram organizadas e tabuladas em uma planilha Excel, facilitando a visualização, análise e interpretação dos dados. Foi realizada uma análise descritiva das variáveis clínicas e epidemiológicas, com apresentação das frequências absolutas e relativas.

A análise do perfil epidemiológico incluiu o levantamento e a caracterização das principais variáveis, sendo analisados e quantificados os dados sobre idade, sexo, comorbidades e outras condições clínicas relevantes.

Os eventos adversos de tratamentos prévios foram considerados a fim de evitar viés na análise de causalidade durante o uso do T-DXd. Além disso, comorbidades pré-existentes e o uso concomitante de medicamentos de suporte foram analisados, a fim de garantir que os eventos fossem atribuídos com maior precisão ao medicamento em estudo. A análise das variáveis se deu durante o período em que o paciente estava em curso de tratamento a fim de realizar uma avaliação causa temporal. Sendo assim, eles foram analisados utilizando duas metodologias padronizadas e integradas à rotina institucional: o Algoritmo de Naranjo e o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Embora o Algoritmo de Naranjo apresente limitações no contexto oncológico, ele é amplamente utilizado para avaliar a probabilidade de causalidade de reações adversas a medicamentos, sendo a metodologia aplicada na instituição e empregada no estudo. Por meio de perguntas objetivas, a soma das respostas classifica a reação em uma das cinco categorias de probabilidade: definida, provável, possível, duvidosa e condicional¹¹. O uso concomitante de medicamentos de suporte foi considerado um possível fator de confusão e para mitigar esse viés, os medicamentos foram classificados até o nível 2 do sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*), método utilizado para padronizar os fármacos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas, e foram considerados na análise dos eventos, com o objetivo de distinguir sua relação com os eventos possivelmente atribuídos ao T-DXd.

A gravidade dos eventos foi determinada pelo CTCAE, uma metodologia utilizada na oncologia para a classificação de eventos adversos e periodicamente atualizada para refletir os avanços nas terapias oncológicas. Desenvolvido pelo *National Cancer Institute* (NCI) e pelos *National Institutes of Health* (NIH), ele utiliza uma escala de graduação para categorizar a gravidade dos eventos, variando de grau 1 (leve) a 5 (fatal), contribuindo para decisões clínicas mais seguras¹².

Aspectos Éticos

Solicitamos dispensa de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pois trata-se de uma pesquisa retrospectiva, que contempla a descrição de dados clínicos coletados e armazenados como parte das rotinas institucionais, sem intervenções. O Presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa sob número: 69820423.3.0000.5533.

Resultados

Foram identificados 110 pacientes com câncer de mama HER2+ avançado em tratamento com T-DXd. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 45 foram selecionados, excluindo-se aqueles com acompanhamento médico externo ou em tratamento quimioterápico concomitante para evitar vieses nas análises dos eventos adversos. Posteriormente, foram excluídos três devido à perda de seguimento, sendo elegíveis para o estudo 42 pacientes (tabela 1).

Tabela 1. Perfil epidemiológico de pacientes elegíveis em tratamento com Trastuzumabe deruxtecano (N=42) (Rio de Janeiro/Brasil, 2022-2024).

Variáveis	Total	
	n	%
Sexo		
Masculino	1	2,4
Feminino	41	97,6
Idade		
30 a 49 anos	7	16,7
50 a 69 anos	31	73,8
70 a 89 anos	3	7,1
acima de 90 anos	1	2,4
Comorbidades gerais		
Ansiedade	2	5,4
Constipação	1	2,6
Diabetes	5	13,2
Epilepsia	1	2,6
Hipercolesterolemia	4	10,5
Hipertensão	16	42,2
Hiperuricemia	1	2,6
Hipotireoidismo	4	10,5
Insuficiência cardíaca	1	2,6
Lombalgia	1	2,6
Osteoporose	1	2,6
Asma	1	2,6

A análise do perfil epidemiológico revelou que a maioria dos pacientes era do sexo feminino (97,6%), enquanto apenas 2,4% eram do sexo masculino. A faixa etária predominante foi entre 50 e 69 anos (73,8%), seguido de 16,7% entre 30 e 49 anos e 7,1% entre 70 e 89 anos. Apenas 2,4% dos pacientes tinham mais de 90 anos. A avaliação das comorbidades identificou um total de 38 achados, valendo ressaltar que alguns pacientes apresentavam

Tabela 2. Reações adversas mais prevalentes nos pacientes (n=28) em tratamento com T-Dxd e suas classificações de gravidade e causalidade (Rio de Janeiro/Brasil, 2022-2024).

Variáveis	Total	
	n	%
Reações adversas		
Sim	28	66,7
Não	14	33,3
Reações adversas relacionadas (n= 28 pacientes)		
Alopecia	9	32,1
Fraqueza	13	46,4
Aumento transaminases	1	3,6
Cefaleia	2	7,1
Cólica abdominal	1	3,6
Constipação	6	24,1
Diarreia	2	7,1
Disgeusia	1	3,6
Dormência	1	3,6
Epigastria	2	7,1
Inapetência	3	10,7
Leucocitose	1	3,6
Leucopenia	1	3,6
Mucosite	4	14,3
Náuseas e vômitos	22	78,6
Plaquetopenia	2	7,1
Prurido	1	3,6
Tonteira	1	3,6
Gravidade		
Grau 1	49	67,1
Grau 2	21	28,8
Grau 3	3	4,1
Causalidade		
Definida	23	31,5
Provável	50	68,5

mais de uma condição clínica. A hipertensão arterial foi a mais frequente (42,2%), seguida pelo diabetes mellitus (13,2%) e hipotireoidismo e hipercolesterolemia, ambas com prevalência de 10,5%. (tabela 1).

Entre os 42 pacientes analisados, 66,7% apresentaram pelo menos um evento adverso ao tratamento, sendo as mais frequentes náuseas e vômitos (78,6%), fraqueza (46,4%), alopecia (32,1%), constipação (21,4%), mucosite (14,3%) e inapetência, leucopenia e mucosite (10,7% cada). Não foram identificados casos de Doenças Pulmonares Intersticiais (DPI) na população analisada (tabela 2).

A avaliação da causalidade das reações adversas, realizada por meio do Algoritmo de Naranjo, revelou que a maioria foi classificada como provável ou definida. Dentre elas, 31,5% foram consideradas “definidas” e 68,5% “provavelmente relacionadas” ao medicamento (tabela 2). Destacaram-se as náuseas e vômitos, com 50% de causalidade provável, e 21,4% de alopecia e 28,6% náuseas e vômitos como definida (tabela 3).

A tabela 4 apresenta a classificação e frequência de pacientes que apresentaram algum evento e que estavam em uso de medicamentos de suporte, categorizados segundo a classificação ATC de 2º nível. Dentre as classes mais utilizadas, os antieméticos (A04) foram os mais utilizados (71,4%), seguidos pelos corticosteroides (H02) e analgésicos (N02), ambos com 60,7%. É importante ressaltar que o paciente pode utilizar mais de um medicamento de suporte, dependendo das necessidades clínicas e orientações médicas. Vale destacar que entre os pacientes que apresentaram constipação (n=6), 83,3% faziam uso de antieméticos e 16,7% de analgésicos.

Em relação à gravidade dos eventos, a maioria foi classificada como Grau 1 (67,1%), seguidas por grau 2 (28,8%) e grau 3 (4,1%), sendo este último correspondente a efeitos de maior gravidade, que podem levar à hospitalização ou a uma incapacidade significativa (tabela 2).

Tabela 3. Classificação da gravidade e causalidade de cada evento adverso observado nos pacientes (n=28) em tratamento com T-Dxd (Rio de Janeiro/Brasil, 2022-2024).

Variáveis	Gravidade						Causalidade			
	Grau 1 (n=49)		Grau 2 (n=21)		Grau 3 (n=3)		Definida		Provável	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alopécia	3	10,7	6	21,4	-	-	6	21,4	3	10,7
Fraqueza	9	32,1	4	14,3	-	-	2	7,1	11	39,3
Cefaleia	2	7,1	-	-	-	-	-	-	2	7,1
Aumento transaminases	-	-	1	3,6	-	-	-	-	1	3,6
Cólica	-	-	1	3,6	-	-	-	-	1	3,6
Constipação	6	21,4	-	-	-	-	-	-	6	21,4
Diarreia	2	7,1	-	-	-	-	2	7,1	-	-
Disgeusia	-	-	1	3,6	-	-	1	3,6	-	-
Dormência	1	3,6	-	-	-	-	-	-	1	3,6
Epigastria	1	3,6	1	3,6	-	-	1	3,6	1	3,6
Inapetência	1	3,6	1	3,6	-	-	1	3,6	2	7,1
Leucocitose	1	3,6	-	-	1	3,6%	-	-	1	3,6
Leucopenia	1	3,6	-	-	-	-	-	-	1	3,6
Mucosite	4	14,3	-	-	-	-	1	3,6	3	10,7
Náuseas e vômitos	15	53,6	5	17,9	2	7,1%	8	28,6	14	50
Plaquetopenia	2	7,1	-	-	-	-	-	-	2	7,1
Tonteira	1	3,6	-	-	-	-	-	-	1	3,6
Prurido	-	-	1	3,6	-	-	1	3,6	-	-

Os tipos de maior gravidade foram leucocitose e náuseas e vômitos (Grau 3) enquanto as de Grau 2 incluíram episódios de náuseas e vômitos, fraqueza, alopecia, cólica abdominal, epigastralgia, aumento de transaminases, inapetência e prurido (tabela 3). Adicionalmente, 25% dos pacientes que apresentaram algum tipo de evento adverso necessitaram de redução de dose para continuidade do tratamento.

Tabela 4. Classificação dos medicamentos de suporte segundo os grandes grupos sistêmicos da classificação ATC até 2º ordem e correlação com episódios de constipação (Rio de Janeiro/Brasil, 2022-2024).

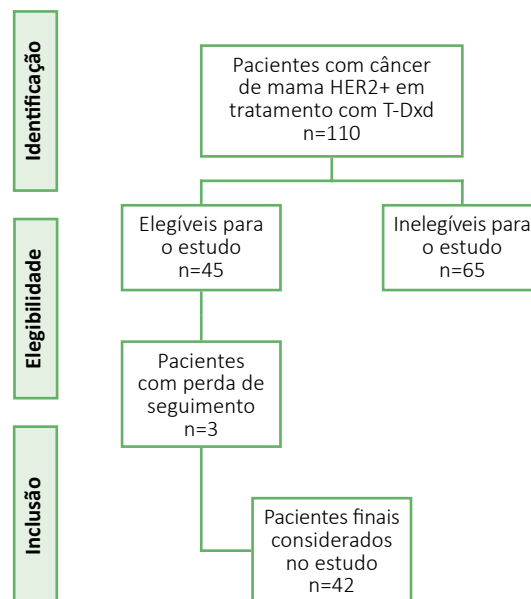
Classificação ATC 2º nível	Total	
	n	%
A04 (antieméticos e antinauseantes)	20	71,4
R06 (antihistaminicos de uso sistêmico)	1	0,03
H02 (corticosteroides sistêmicos)	17	60,7
N05 (psicolépticos)	1	0,03
N02 (analgésicos)	17	60,7
A06 (constipação)	2	7,14
A02 (distúrbios gástricos)	9	32,1
A07 (antidiarreicos, anti-inflamatórios/anti-infecciosos intestinais)	9	32,1
A03 (distúrbios funcionais gastrointestinais)	6	21,4
N06 (psicoanalépticos)	1	0,03
Grupo ATC	Constipação (n=6)	
A04	5	83,3
N02	1	16,7
Total	6	100,0

Discussão

Os achados deste estudo fornecem uma análise detalhada do perfil de segurança do T-Dxd na população estudada, considerando suas características clínicas e epidemiológicas. Os eventos de óbito ocorridos logo após o primeiro ciclo de tratamento, atribuídos à progressão da doença, não foram avaliados. Esses casos foram tratados como perda de seguimento, uma vez que a obtenção de dados que permitissem estabelecer uma correlação direta entre o tratamento e o desfecho foi limitada, dificultando uma análise precisa da causalidade. Sendo assim, entre os pacientes analisados, 66,7% apresentaram pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento (tabela 1), sendo náuseas/vômitos (78,6%), fraqueza (46,4%) e alopecia (32,1%) os mais frequentes. Destaca-se que náuseas/vômitos figuraram entre os eventos de maior gravidade (Grau 3) (tabela 2), e 25% dos pacientes que desenvolveram eventos adversos necessitaram de redução de dose.

O aumento da expectativa de vida tem contribuído significativamente para o crescimento dos casos de câncer na população. Nos estudos *DESTINY-Breast*, observou-se predominância de pacientes do sexo feminino, com uma média de idade em torno de 55 anos⁴. Em relação às características epidemiológicas analisadas, o perfil da nossa amostra está alinhado com a literatura, que indica uma população majoritariamente composta por mulheres, especialmente na faixa etária de 50 a 69 anos, a qual representa 73,8% dos casos. Esse perfil também é consistente com outros estudos realizados em hospitais de referência em oncologia, que destacam a prevalência do câncer de mama entre o sexo feminino¹.

Figura 1. Fluxograma de seleção de pacientes para o estudo (Rio de Janeiro/Brasil, 2022-2024).



Dentre as comorbidades prévias observadas, a hipertensão foi a mais prevalente, com 42,2%, seguida de diabetes com 13,2% e hipotireoidismo com 10,5% dos pacientes (tabela 1). Esses dados são coerentes com outros estudos que evidenciam a associação entre a idade e comorbidades como hipertensão e diabetes. Especificamente, os achados de Douberin *et al.* (2019) indicam uma prevalência de 65,2% de hipertensão e 36,5% de diabetes em pacientes com câncer de mama, enquanto Cruz *et al.* (2021) reportaram 53,7% de hipertensão e 20,9% de diabetes. Tais resultados corroboram a relação robusta entre o câncer de mama e a presença dessas comorbidades, particularmente em populações mais idosas^{13,14}.

Nos estudos *DESTINY-Breast*, eventos adversos mais comuns ao tratamento com T-Dxd foram náusea (75,8%), fadiga (58,3%), vômito (43,7%) e alopecia (39,9%)⁴. No presente estudo, 33,3% dos pacientes não relataram intercorrências relacionadas ao T-Dxd, sugerindo boa tolerância ao tratamento em uma parte da população. Entre os pacientes que apresentaram eventos adversos, as mais frequentes foram náuseas e vômitos (78,6%), seguidas de astenia (46,4%), alopecia (32,1%), constipação (24,1%), mucosite (14,3%) e inapetência (10,7%). Esses resultados estão em consonância com os achados dos estudos, reforçando o perfil de segurança do medicamento na população do estudo.

A doença pulmonar intersticial (DPI) é uma reação adversa relevante do T-Dxd, com incidência entre 10% e 14%. No entanto, no presente estudo não foram identificados pacientes com comorbidades pulmonares prévias, nem registros clínicos de suspeita ou confirmação de DPI, podendo sugerir que a ausência de fatores predisponentes possa estar relacionada a redução do risco dessa toxicidade. Contudo, o tamanho da população do estudo, quando comparado ao tamanho da população dos estudos clínicos, pode ser considerado um fator limitante para detectar eventos de menor incidência e exigindo cautela na extrapolação dos resultados. Vale destacar que os estudos clínicos enfatizam a importância do diagnóstico precoce para minimizar sua gravidade, ressaltando a necessidade de um monitoramento rigoroso durante o uso do T-Dxd.

Os medicamentos de suporte foram classificados conforme a ATC, sendo essa classificação adotada para analisar os medicamentos prescritos para uso após os ciclos de quimioterapia, com o objetivo de avaliar possíveis influências sobre os eventos e minimizar vieses na análise daqueles associados ao T-Dxd. Ressalta-se que não foi realizada avaliação de causalidade com Algoritmo de Naranjo, sendo a correlação baseada nos mecanismos de ação e nos eventos descritos em bula. Além disso o padrão institucional de suporte administrado previamente à quimioterapia não foi considerado, uma vez que esse protocolo é comum a todos os pacientes submetidos ao tratamento, o que impediria uma avaliação comparativa diferencial.

Em uma análise mais detalhada sobre os episódios de constipação, que afetaram 21,4% dos pacientes, observou-se uma possível correlação com o uso de medicamentos de suporte, especialmente antieméticos (A04), uma vez que 83,3% dos pacientes que apresentaram constipação faziam uso concomitante dessa classe terapêutica. Esse achado sugere que a constipação pode estar relacionada não apenas ao T-Dxd, mas também aos medicamentos de suporte à quimioterapia, os quais possuem evidências de impacto sobre a motilidade intestinal.

Portanto, o aumento da queixa de constipação pode ser um indicativo de que o manejo de medicamentos adjuvantes deve ser cuidadosamente monitorado e considerar alternativas terapêuticas pode ser uma estratégia importante para reduzir esse evento adverso e melhorar o conforto dos pacientes.

A análise realizada através do algoritmo de Naranjo revelou que 31,5% das reações adversas foram classificadas como “definidas”, sugerindo uma possível correlação entre o T-Dxd e as reações observadas. Já 68,5% das reações foram classificadas como “prováveis”, sugerindo uma associação, embora outros fatores, como comorbidades ou tratamentos de suporte, possam estar envolvidos. Embora esse algoritmo seja uma ferramenta útil e muito utilizada, apresenta limitações que podem subestimar a causalidade no contexto oncológico, pois considera a reaplicação do medicamento como critério para estabelecer causalidade, que pode não ser viável devido ao risco de eventos adversos adicionais¹¹. No estudo, foi mantida a escolha do algoritmo, buscando garantir consistência e alinhamento com o padrão de análise institucional.

A análise de gravidade e severidade realizada através da metodologia CTCAE revelou que a maioria dos eventos foi classificado como grau 1 (67,1%), sugerindo efeitos leves que geralmente não requerem interrupção do tratamento. No entanto, 28,8% foram grau 2, implicando a necessidade de intervenção médica, enquanto apenas 4,1% foram grau 3, sugerindo efeitos graves que podem levar à hospitalização ou incapacidade persistente. Esse perfil de gravidade sugere que, embora o T-Dxd seja geralmente bem tolerado, é essencial um monitoramento constante para identificar precocemente quaisquer eventos que possam exigir ajustes terapêuticos.

Embora a metodologia utilizada seja eficaz na avaliação da toxicidade, ela não diferencia de forma precisa reações adversas de eventos adversos gerais, o que poderia dificultar a interpretação dos achados em estudos de causalidade¹². Para minimizar esse viés, a análise adotou a relação temporal entre o início dos sintomas e a administração do T-Dxd. Além disso, a subjetividade na classificação da gravidade e a limitação do método na identificação de efeitos tardios poderiam comprometer a precisão dos resultados¹². Para reduzir essa influência, foram realizadas revisões em pares, assegurando maior concordância entre os avaliadores e a limitação quanto a classificação de efeitos tardios não impactou este estudo, uma vez que a análise foi restrita ao período de tratamento.

Segundo dados das evoluções médicas e do histórico de prescrições nos prontuários eletrônicos, 25% dos pacientes que apresentaram eventos adversos necessitaram de redução de dose para garantir a continuidade do tratamento. Esse valor é próximo aos 20,9% reportados nos estudos clínicos do T-Dxd e essa diferença pode refletir as condições da prática clínica, sugerindo consistência com os dados previamente divulgados sobre o medicamento⁴.

Embora as fontes de consulta e coleta dos dados de interesse do estudo, sejam fontes confiáveis, tendo em vista se tratar de um prontuário eletrônico devem-se levar em consideração a possibilidade de subnotificação dos eventos adversos e/ou a ausência de relato de algum evento adverso como uma limitação do estudo. Além disso, uma análise mais robusta, com o uso de múltiplas fontes de dados e um período de observação maior, seria fundamental para a detecção de eventos como a doença pulmonar intersticial e outras potencialmente não identificadas.

Conclusão

Os resultados deste estudo contribuem para o entendimento do perfil de segurança do T-Dxd em uma população de vida real no Brasil, corroborando dados da literatura e detalhando a frequência e a gravidade dos eventos adversos na população analisada. Náuseas, fraqueza, alopecia e constipação foram os eventos mais frequentes, sendo 67,1% de gravidade leve. A análise de causalidade indicou que 31,5% das reações observadas foram classificadas como “definidas” e 68,5% como “prováveis”, reforçando a possibilidade de relação temporal entre o uso do fármaco e os eventos observados.

Além de validar achados prévios, este estudo avança ainda no conhecimento ao correlacionar a ocorrência de eventos adversos com o uso de medicamentos de suporte, destacando a importância de estratégias farmacológicas para minimizar toxicidades e otimizar a tolerância ao tratamento. A necessidade de intervenções precoces e de ajustes terapêuticos individualizados também foi evidenciada, com redução de dose em 25% dos pacientes devido à toxicidade.

Diante das limitações do estudo, recomenda-se a realização de investigações futuras com metodologias mais abrangentes, incluindo múltiplas fontes de dados, população mais extensa e períodos de seguimento mais longos. Essas abordagens poderão fornecer uma avaliação mais robusta da segurança do T-Dxd, auxiliando na otimização da gestão dos eventos adversos e no aprimoramento do cuidado oncológico.

Fonte de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesses em relação a este artigo.

Colaboradores

Os autores Gama LG e Cabo CJ participaram da elaboração do projeto, revisão crítica do conteúdo intelectual e da análise e interpretação dos dados, assim como a redação do artigo. Todos os autores são responsáveis por todos os aspectos do trabalho e pela garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Referências

1. Dafni U, Grimani I, Xyrafas A, Eleftheraki AG, Fountzilas G. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(3):621-631. doi:10.1007/s10549-009-0630-8
2. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer.* 2005;104(8):1742-1750. doi:10.1002/cncr.21359
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Incidência: Apresenta dados de incidência do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2022. Available in: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>. Accessed on: January 14, 2025.
4. Cortés J, González-Martín A, Ferte C, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (TDM1) in patients with HER2+ metastatic breast cancer: results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022
5. Modi S, Saura C, Yamashita T, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510.
6. Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval Drugs. 2020;80(5):501-508. doi:10.1007/s40265-020-01281-4.
7. Aggarwal N, Sloane BF. Cathepsin B: multiple roles in cancer. *Proteomics Clin Appl.* 2014;8(5-6):427-437. doi:10.1002/prca.201300105
8. Doi T, Shitara K, Naito Y, *et al.* Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1512-1522. doi:10.1016/S1470-2045(17)30604-6
9. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, *et al.* DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-5108. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
10. Alder L, Sammons S, Van Swearingen AED, Anders CK. Systemic management of brain metastases in HER2+ breast cancer in 2022. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2022;20(5):325-336.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
12. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Available in https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Accessed on: January 20, 2025.
13. Cruz LAP, Mialich MS, da Silva BR, *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis em mulheres com câncer de mama. *Revista Científica de Enfermagem.* 2021; 11(34):100-109. doi:10.24276/rrecien2021.11.34.100-109.
14. Douberin CA, Silva LSR, Matos DP, *et al.* Principais comorbidades associadas à neoplasia mamária em tratamento quimioterápico. *Revista de Enfermagem UFPE.* 2019;13(5):1295-9. doi:10.5205/1981-8963-v13i5a238540p1295-1299-2019.