



CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ADRIANA MARIA DA CONCEIÇÃO SANTOS  
CARLOS ANTONIO SOARES DA SILVA  
TACIANA TAVARES VIANA

**TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO VIA ORAL DO  
CÂNCER DE MAMA POR ABEMACICLIBE**

RECIFE, 2023

ADRIANA MARIA DA CONCEIÇÃO SANTOS  
CARLOS ANTONIO SOARES DA SILVA  
TACIANA TAVARES VIANA

**TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO VIA ORAL DO CÂNCER DE MAMA POR  
ABEMACICLIBE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Disciplina TCC do Curso de Bacharelado em  
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -  
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão  
do curso.

Orientador(a): Profª MSc. Isabella Coimbra Vila Nova

RECIFE, 2023

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S237t Santos, Adriana Maria da Conceição.  
Tratamento quimioterápico via oral do câncer de mama por  
abemaciclibe / Adriana Maria da Conceição Santos; Carlos Antonio Soares  
da Silva; Taciana Tavares Viana. - Recife: O Autor, 2023.  
32 p.

Orientador(a): MSc. Isabella Coimbra Vila Nova.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Câncer de mama. 2. Inibidor de ciclina. 3. Terapia hormonal. I.  
Silva, Carlos Antonio Soares da. II. Viana, Taciana Tavares. III. Centro  
Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, que permitiu que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar, e que meus objetivos fossem alcançados durante a realização deste trabalho.

Aos meus parentes e amigos, por todo apoio e ajuda, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam minha ausência, e assim participaram direta ou indiretamente na construção do meu aprendizado.

Meus queridos professores, pelos conselhos e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação acadêmica profissional ao longo do curso, e se empenharam em guiar meu aprendizado.

Aos colegas de curso, com os quais convivi ao longo desses anos, pelo companheirismo e troca de experiências que me permitiram crescer como pessoa e formando.

## RESUMO

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais comum que acomete as mulheres, atrás apenas dos cânceres de pele que não causam melanoma. Nesse cenário, a mais recente opção de terapia para pacientes com câncer de mama avançado e metastático do tipo RH+/HER2- é o uso de inibidores de quinase dependentes de ciclinas (CDK4/6), os quais agem de forma específica no ciclo celular, associados a terapia endócrina convencional. Desta forma, o objetivo do presente estudo é relatar esse inovador tratamento quimioterápico com os CDK's e descrever de que forma o tratamento adjuvante à terapia endócrina aumentam a sobrevida livre de progressão da doença com menores índices de toxicidade. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com base em artigos publicados nas bases *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)* e *National Library of Medicine (MEDLINE)*. De acordo com as principais diretrizes das sociedades Americana e Europeia de oncologia, a aprovação desse novo tratamento tem embasamento nas pesquisas do MONARCH (I, II e III) sendo considerado padrão ouro em relação as terapias padronizadas e convencionais..

**Palavras-chave:** Câncer de mama, Inibidor de ciclina, Terapia hormonal.

## **ABSTRACT**

Breast cancer is the second most common neoplasm that affects women, behind only skin cancers that do not cause melanoma. In this scenario, the most recent therapy option for patients with advanced and metastatic breast cancer of the RH+/HER2- type is the use of cyclin-dependent kinase inhibitors (CDK4/6), which act specifically on the cell cycle, associated with conventional endocrine therapy. Thus, the objective of the present study is to report this innovative chemotherapy treatment with CDK's and describe how the adjuvant treatment to endocrine therapy increases progression-free survival of the disease with lower levels of toxicity. A bibliographical research was carried out based on articles published in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), US National Library of Medicine, National Institutes of Health (PubMed) and National Library of Medicine (MEDLINE). According to the main guidelines of the American and European societies of oncology, the approval of this new treatment is based on MONARCH research (I, II and III) being considered the gold standard in relation to standardized and conventional therapies.

**Keywords: Breast cancer, Cyclin inhibitor, Hormone therapy.**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AUC</b>	Área sobre a curva de concentração sanguínea versus tempo
<b>CDK 4/6</b>	Quinases dependentes de Ciclinas
<b>CV</b>	Concentração Venosa
<b>CL</b>	Clearence (filtração hepática e/ou renal)
<b>C<sub>máx</sub></b>	Pico de concentração máxima da droga e/ou metabólito
<b>CYP</b>	Citocromo P450 (enzimas em sua maioria hepáticas)
<b>DesCS</b>	Descritores em Ciências da Saúde
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>HR+</b>	Receptor hormonal positivo
<b>HER2-</b>	Proteínas receptoras da membrana celular
<b>IA</b>	Inibidores de Aromatase
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências e Saúde
<b>MEDLINE</b>	National Library of Medicine
<b>PubMed</b>	US National Library of Medicine National Institutes of Health
<b>Rb</b>	Retinoblastoma
<b>SciELO</b>	Scientific Electronic Library Online
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia interna e externa das mamas.....	13
Figura 2 - Diferença entre células normais e cancerígenas.....	14
Figura 3 - Ação da morte celular programada .....	15
Figura 4 - Progressão do câncer e metástase.....	17
Figura 5 - Biópsia de mama com carcinoma lobular in situ .....	18
Figura 6 - Abemaciclibe.....	19
Figura 7 - Molécula do Abemaciclibe.....	22
Figura 8 - Esquema representativo do processo de seleção dos estudos.....	26
Figura 9 - Fluxo para a entrada de um novo medicamento no mercado Brasileiro.....	33



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>13</b>
3.1 Anatomia das mamas.....	13
3.2 Alteração da célula normal em cancerígena.....	14
3.2.1 Carcinogênese.....	15
3.3 Progressão do câncer e metástase.....	16
3.4 Lesões mamárias.....	17
3.5 O Abemaciclibe no tratamento do câncer de mama.....	18
3.6 Estudos clínicos para o desenvolvimento do Abemaciclibe..	19
3.7 Características farmacológicas.....	21
3.8 Propriedades farmacocinéticas.....	22
3.8.1 Absorção.....	22
3.8.2 Metabolismo.....	22
3.8.3 Excreção.....	23
3.8.4 Ajustes da dose.....	23
3.9 Abemaciclibe como adjuvante na hormonioterapia.....	24
<b>4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....</b>	<b>25</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>27</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>35</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Sendo o principal tipo de neoplasia que mais acomete as mulheres, porém também acomete homens (1%) sendo mais raro. O câncer de mama se caracteriza como o crescimento desordenado de células anormais, originando a formação de tumores malignos em sua maioria, podendo ter origem genética ou heridária. Tornando-se assim, a forma de câncer mais temida entre as mulheres, por acometer uma parte do corpo valorizada pela própria mulher, e onde em muitas culturas a mama desempenha um papel significativo para a sua identidade e sexualidade (RUGO, 2020).

Silva e colaboradores (2021), apontam que os principais fatores de riscos; fatores que aumentam a chance de uma pessoa desenvolver uma determinada doença, são idade, ser pertencente do gênero feminino, porém homens também podem vir a desenvolver a doença e etnia branca.

Após o diagnóstico do câncer de mama, é necessário determinar a extensão da doença, se está no meio do estágio ou se o quadro é avançado e que tipo de tumor a paciente está acometida. Diante disso o tratamento pode incluir cirurgia, radioterapia, utilizadas para tratamento local e a quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica para tratamento sistêmico (PIEZZO, *et al.*, 2020).

O processo de proliferação contínuo é a principal característica das células tumorais, contendo 4 etapas no ciclo da proliferação celular, sendo eles; (1) S onde ocorre a replicação do DNA; (2) G2 durante o qual as células se preparam pra mitose; (3) M onde ocorre a mitose, ou seja, a divisão celular; (4) G1 durante o qual as células se preparam para replicar novamente o DNA (JOHNSTON, 2019).

Comumente utilizado adjuvante a hormonioterapia ou em monoterapia, o Abemaciclibe é uma molécula oral que interrompe o ciclo celular, inibindo a mitose na fase G1/S, debelando as células tumorais, sendo o mais potente inibidor quinases dependentes de ciclina (CDK 4/6) da sua classe (SOUZA, 2020). Com um desempenho significativo em casos de metástase, apresenta como efeitos colaterais, fadiga e desordens gastrointestinais, como diarreias, nos primeiros meses de uso da medicação, e em raros os casos, surgimentos de eventos tromboembólicos (NEVEN, *et al.*, 2021).

Em decorrência do aumento de número dos casos de câncer de mama, onde apresentam uma curva ascendente para os próximos anos e por se manterem

constantes, sendo o que acomete mais mulheres e o segundo mais mortal, se torna benéfico o estudo dos inibidores quinase dependentes de ciclinas (VARGAS, 2019).

Uma ferramenta importante é a gestão técnica da assistência farmacêutica, que é um conjunto de atividades farmacêuticas interdependentes que visam alcançar alta qualidade, o acesso e uso racional de medicamentos, que incluem seleção, programação, aquisição, distribuição, armazenamento e dispensação de medicamentos, já que esses medicamentos tem um custo significativamente alto (OSMO, 2015).

A organização dos serviços de apoio necessários é essencial para o pleno desenvolvimento da assistência farmacêutica reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que reconhece o farmacêutico como o profissional mais qualificado para a realização de ações que visem à melhoria do acesso e à promoção do uso racional dos medicamentos (CASTRO, 2020).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Explicar sobre o Câncer de Mama avançado e/ou metastático e avaliar através dos estudos MONARCH (I, II E III) as evidências científicas a respeito da eficácia do Abemaciclibe, como adjuvante na hormonioterapia com inibidores de aromatase (IA) no tratamento do Câncer de Mama avançado ou metastático com receptor hormonal positivo (HR+) e da proteína HER2-.

### **2.2 Objetivos específicos**

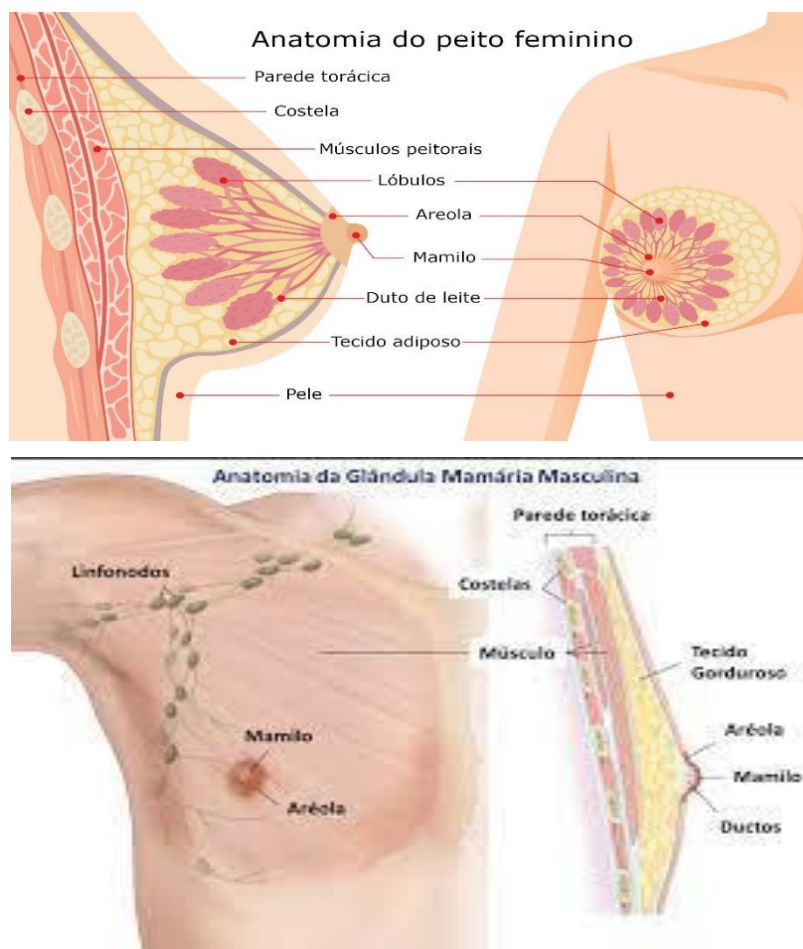
- Abordar a respeito o uso do Abemaciclibe no tratamento do câncer de mama e seus benefícios em relação a taxa de resposta tumoral;
- Apresentar as características farmacológicas do Abemaciclibe e o mecanismo de ação no controle do câncer de mama;
- Avaliar o uso do Abemaciclibe e seus benefícios em taxa de resposta tumoral.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Anatomia das mamas

As mamas estão localizadas na parede anterior do tórax (Figura 1), e são estruturas complexas constituídas por tecido glandular, rodeadas de tecido adiposo e estroma (tecido conjuntivo de sustentação que envolve os ductos e lobos além de vasos sanguíneos e vasos linfáticos). Interiormente composta por lobos, lóbulos, alvéolos, ductos e tecido fibroso que sustenta as glândulas mamárias, e exteriormente pela pele, aréola e mamilo (RODRIGUES, 2019).

**Figura 1-** Anatomia interna e externa das mamas



Fonte: (JUNQUEIRA, 2017)

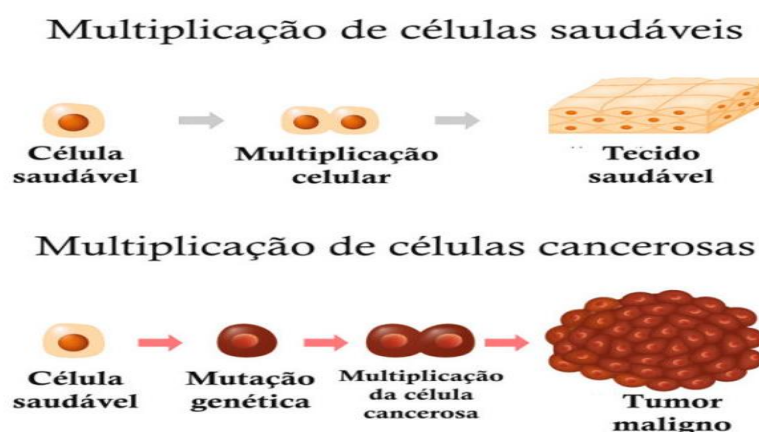
As glândulas mamárias são glândulas sudoríparas, onde sua anatomia muda de acordo com a idade da mulher, a fase do ciclo menstrual e o status reprodutivo, de modo que elas têm uma estrutura dinâmica. Ativadas no pós parto, período puerperal, durante este período, a prolactina, um hormônio produzido pela glândula pituitária, estimula a produção de leite, enquanto a ocitocina, um hormônio produzido pelo hipotálamo, estimula a produção de leite (BATISTON, 2016).

### 3.2 Alteração da célula normal em cancerígena

O ponto de partida se dá pelo surgimento de uma mutação genética decorrente de alterações hereditárias ou induzido por fatores ambientais, como agentes físicos, biológicos e químicos, que se acumulam ao longo da vida, ocorrendo uma alteração no DNA celular, onde a célula passa a receber informações erradas para suas atividades. Tais alterações podem ocorrer em genes especiais, designados proto-oncogenes, e que originalmente são inativos em células normais, e quando ativados, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes, responsáveis pela cancerização de células normais (ARAÚJO, 2019).

A multiplicação descontrolada das células cancerizadas (Figura 2), acumulam-se formando um tumor com potencial de invadir os tecidos adjacentes adquirindo capacidade de se desprender do seu sítio de origem e migrar pela corrente sanguínea para outros órgãos num processo de Metástase (TEIXEIRA, 2020).

**Figura 2-** Diferença entre células normais e cancerígenas



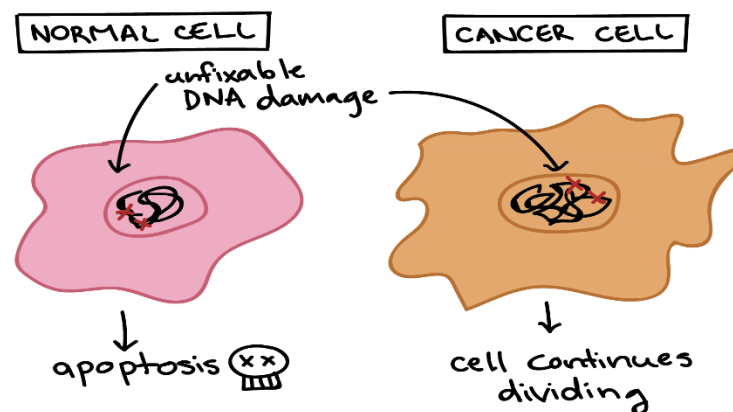
Fonte: (MANCINI, 2021)

### 3.2.1 Carcinogênese

O câncer é um termo que abrange mais de 100 tipos de doenças malignas, e consiste na proliferação descontrolada de células que eram previamente normais, mas com tendência a serem agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores que podem se espalhar por todo o corpo (SOUZA, 2017).

Caracteriza-se em um crescimento descontrolado de células normais que adquirem características anormais, originadas por mutações no seu material genético. Tal mutação afeta o ciclo natural da morte celular (apoptose), que é um processo natural e vital do organismo para eliminar células supérfluas ou defeituosas, onde o processo da morte celular se inicia quando a célula detecta algo de errado. Quando esse processo é interrompido (não ocorre a apoptose), as células defeituosas sobrevivem e formam os tumores (Figura 3), e que se tornam uma ameaça ao organismo (SOUZA, 2023).

**Figura 3-** Ação da morte celular programada



Fonte: (GRANZOTTO, 2019)

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese, primeiro estágio, e que podem ser desencadeados por vários fatores, sendo eles internos e externos. Em geral, se dá lentamente e que pode levar vários anos para que o tumor seja detectável/ visível e ocorram as primeiras manifestações clínicas. Porém, existem tumores que são bastante agressivos e que se desenvolvem em semanas ou dias (SOUZA, 2023).

A gênese tumoral é um processo complexo, originado no desequilíbrio em controlar a proliferação celular, onde uma célula normal sofre alterações na expressão gênica que proporciona vantagens de crescimento sobre as demais células. Cada célula cancerosa tem uma bioquímica e uma morfologia descaracterizada no que diz respeito à célula normal, tornando-se um processo lógico e coordenado, onde a célula normal sofre alterações e adquire mutações (MESSORA, 2017).

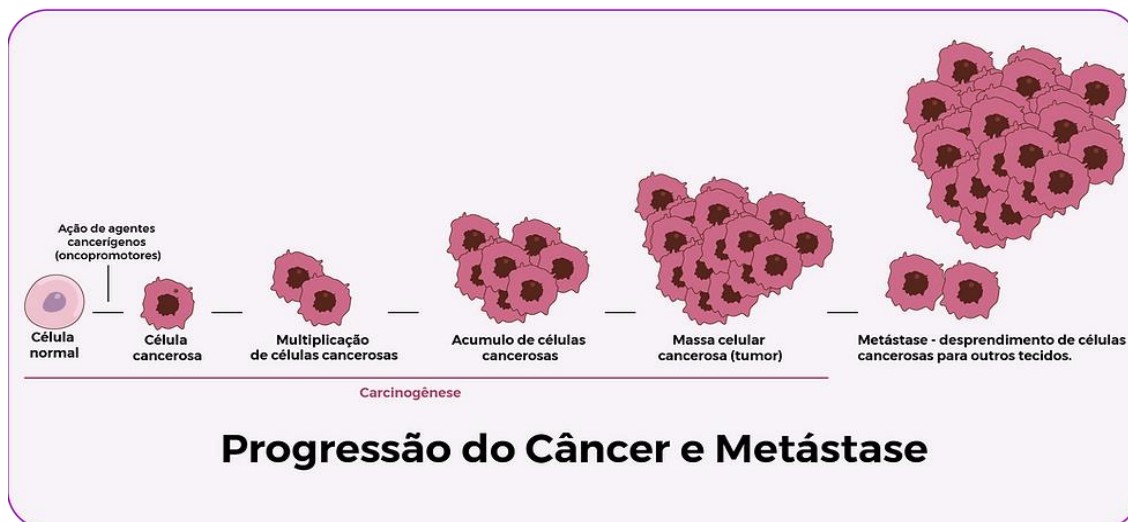
Iniciado o processo patológico, a célula anormal forma um clone e começa a se proliferar, adquirindo características invasivas, infiltram-se nos tecidos adjacentes e adentram-se pelos vasos sanguíneos e linfáticos, onde disseminam-se à outras regiões do corpo, sendo chamado de metástase. Neste estágio o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença (GUIMARÃES, 2020).

### **3.3 Progressão do câncer e metástase**

O processo de carcinogênese passa por 3 estágios, sendo o primeiro o estágio de iniciação, onde as células já se encontram geneticamente alteradas, porém o tumor não é identificado nessa fase. No estágio 2, denominado promoção, as células alteradas sofrem o efeito dos agentes cancerígenos especificados de oncopromotores, onde é transmutada em célula maligna lentamente e gradual. Para que esse processo ocorra é essencial um contato longo e contínuo com o agente cancerígeno, que muitas vezes é interrompido com a suspensão desse contato nesse estágio (SARTORI, 2018). Já no terceiro e último estágio, a progressão, caracterizando-se pela duplicação descontrolada e irreversível das células alteradas (Figura 4), onde o câncer já instalado, permanece evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença, agora promovida pelos agentes oncoaceleradores ou carcinógenos (OLIVEIRA, 2023).



**Figura 4- Progressão do câncer e metástase**



Fonte: (SANTOS, 2016)

Geralmente, os cânceres de mama acometem as células dos ductos mamários e são constituídos por tumores epiteliais que se desenvolvem nessas células, sendo o mais comum (carcinoma ductal). Os cânceres que se originam nos lóbulos da mama são menos comuns que o primeiro (carcinoma Lobular), e frequentemente acomete ambas as mamas. Menos comuns são os cânceres não epiteliais das células de suporte do estroma (Angiossarcoma, sarcomas primários do estroma, tumor filóide) (SANTOS, 2019). E ainda, se tem o carcinoma inflamatório de mama é um câncer mais raro e normalmente se apresenta de forma agressiva, comprometendo toda a mama, deixando-a vermelha, inchada e quente (ZUCCA, 2018).

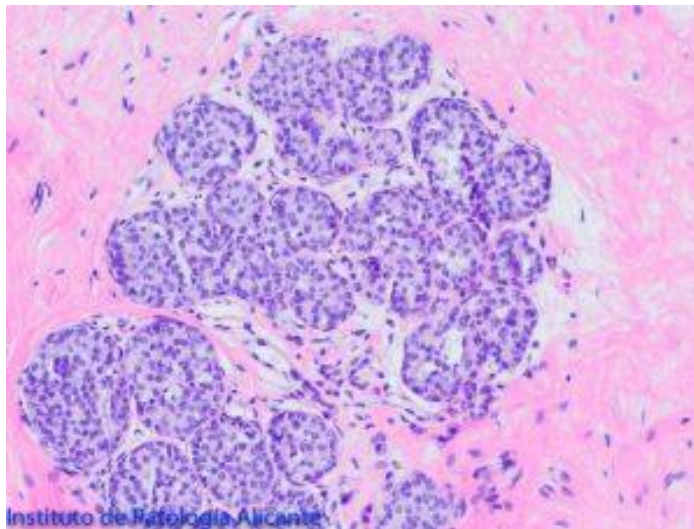
### 3.4 Lesões mamárias

As lesões mamárias podem ser divididas em quatro categorias: lesões benignas, lesões proliferativas com risco de progressão ou associadas a carcinoma infiltrante e carcinomas infiltrantes; o quarto grupo são as neoplasias não epiteliais, que são muito mais raras (CANTÚ, 2019).

Referente as lesões benignas podem ser citadas o fibroadenoma, papilomas, hiperplasia ductal sem atipia e adenose. Já nas proliferativas, as hiperplasias ductal

atípica, carcinoma lobular in situ (Figura 5) e o carcinoma ductal in situ são alguns tipos de lesões dessa categoria. Outro tipo de lesão são as de carcinoma invasivos ou infiltrantes, a exemplo do tipo medular, metaplásico, mucinoso e tubular. Outros tipos de câncer de mama são os sarcomas, linfomas e tumores hematopoiéticos (OLIVEIRA, 2018).

**Figura 5-** Biópsia de mama com carcinoma lobular in situ



Fonte: (IPALICANTE, 2017)

### 3.5 O Abemaciclib no tratamento do câncer de mama

A maioria das pacientes com câncer de mama metastático tem receptores hormonais que são positivos e geralmente são tratados com terapias endócrinas, como um inibidor da aromatase. Considerando que a resistência endócrina afeta quase todos os pacientes, a atenção da saúde pública tem se concentrado em encontrar novas estratégias para contorná-la (ARONOWITZ, 2015).

Na carcinogênese mamária e na resistência à terapia hormonal, as quinases 4 e 6 dependentes de ciclina (CDK 4 e CDK 6) interagem com catalisadores de ciclina do tipo D para atuar na progressão do ciclo celular. Um dos dois principais componentes transcricionais do receptor de estrogênio é a ciclina D1. Que interage com os receptores de estrogênio, e é essencial para a transição da fase G1 para a fase S de maneira CDK4/ciclina D-dependente (MURAD, 2016).

Recentemente foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em outubro de 2017, o medicamento Abemaciclibe ( Verzenio,Eli Lilly) (Figura 6), que é um inibidor de CD4/6 , e que em combinação com a terapia endócrina (Tamoxifeno ou outro tipo inibidor de aromatase), assegura a consistência da eficácia de abemaciclibe tanto em regime adjuvante para redução do risco de recorrência e metástase, no panorama do câncer de mama inicial de alto risco, quanto em tratamento de quadros avançados de câncer de mama HR+/HER2- (HORTOBAGYI, 2016).

**Figura 6-** Abemaciclibe



Fonte: (ROSENBAUM, 2022)

### **3.6 Estudos clínicos para o desenvolvimento do Abemaciclibe**

No estudo Monarch1, a eficácia do abemaciclibe como monoterapia foi comprovada a partir da análise de 132 mulheres com câncer de mama metastático HR+/HER2-, com alto risco de recorrência ( $\geq 4$  linfonodos axilares positivos ou 1 a 3 linfonodos axilares positivos e doença grau 3 ou tumor  $\geq 5$  cm, e um subgrupo com 1-3 linfonodos axilares e Ki-67  $\geq 20\%$ ), e anteriormente submetidas a tratamento quimioterápico. Nessa etapa, as pacientes receberam 200mg de abemaciclibe via oral duas vezes ao dia até o desenvolvimento progressivo da doença ou toxicidade incontrolável (ROBERTSON, 2016). A taxa de resposta objetiva foi de 19,7%, com benefício clínico de 42%, sobrevida livre de progressão de 6 meses e sobrevida global de 17,7 meses, com curvas que permanecem se distanciando após 4 anos de

tratamento, ou seja, o benefício mantém-se além do período de tratamento em si, com redução de risco da doença invasiva (33,6%) e redução de recorrência à distância (MYCOCK, 2021).

No estudo Monarch2, o abemaciclibe (150mg/dia) foi administrado em associação com o fulvestranto (injeção mensal), que atua por inibição do estímulo hormonal para que as células cancerígenas não se proliferem, ao mesmo tempo em que bloqueia o mecanismo de divisão celular. Foram reunidas 669 pacientes com câncer de mama avançado HR+ e HER2-, com progressão após terapia endócrina, demonstrou alto benefício clínico. Os resultados indicaram uma redução de 45% do risco relativo de morte ou de progressão da doença quando comparado com o fulvestranto isolado, além de um bom perfil de segurança (MAYER, 2021).

O MONARCH3, foi um estudo randomizado, duplo-cego, com 493 mulheres, que avaliou a combinação de IA (inibidores de aromatase) com abemaciclibe comparado à monoterapia com IA para o tratamento em primeira linha, onde as pacientes que realizaram o tratamento com IA associado ao Abemaciclibe apresentaram uma sobrevida livre de progressão em 28 meses, em relação aquelas que usaram o IA (Anastrozol/Letrozol) em monoterapia com resultado de 14 meses, e assim, demonstrou em ganho na sobrevida livre da doença invasiva em 46% (10 meses) (HORTOBAGYI, 2019).

Esses dados foram muito semelhantes aos dos outros CDK4/6 com um perfil de toxicidade diferente (o abemaciclibe apresenta maiores taxas de fadiga e diarreia, e menores taxas de toxicidade hematológica em comparação com palbociclibe e ribociclibe). Esta aprovação teve como embasamento os resultados de análises sobre a eficácia para o Abemaciclibe, onde representam o primeiro avanço no tratamento adjuvante do câncer de mama HR+/HER2- em muito tempo, e no atual cenário, tem o potencial de tornar-se um novo padrão de tratamento para a doença (ZHANG, 2020).

Baseando-se nesses estudos, o medicamento é o terceiro inibidor seletivo de quinases 4 e 6 dependentes da ciclina (CDK4 e CDK6), sendo o mais ativo, e que em combinação com a terapia endócrina IA (inibidores de aromatase), assegura a consistência da eficácia em regime adjuvante do câncer de mama precoce ou avançado para redução do risco de recorrência e metástase, bem como em monoterapia após exposição prévia a terapia hormonal e quimioterapia anteriores para a doença metastática. Os inibidores de quinase dependentes de ciclina (CDK4 e

CDK6) exercem papel essencial nas vias de regulação da progressão do ciclo celular, permitindo a transição entre diferentes fases (GOETZ, 2017).

E sua ativação procede de moléculas que são sintetizadas e degradadas durante o ciclo celular – as ciclinas. Todavia, sua inibição assegura que células doentes não sofram divisão celular, evitando que se proliferem e morram, rompendo o ciclo de crescimento tumoral. É uma droga que atua quando há resistência à terapia endócrina nas pacientes portadoras de câncer de mama avançado metastático e deve ser utilizada como primeira ou segunda linha de tratamento (KOVAC, 2020).

### 3.7 Características farmacológicas

Abemaciclibe é um inibidor de quinase com nome químico pela nomenclatura da IUPAC: *2- Pirimidinamina, N-[5-[(4-etil-1-piperazinil) metil] -2-piridinil] -5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(1-metiletil) -1H-benzimidazol-6-il]*, sintetizado em 4 etapas: usando um acoplamento de Suzuki, em seguida por aminação e finalizando com uma aminação redutiva. Abemaciclibe (Figura 7) possui a fórmula empírica (C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>) e um peso molecular de 506,59 e N° de Registro no Ministério da Saúde (MS) **1126001990050** (ANVISA,2021).

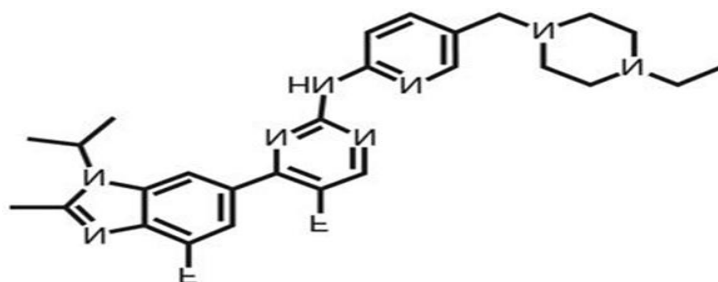
Cada comprimido revestido contém: abemaciclibe.....50,100, 150 ou 200 mg  
Excipientes: croscarmelose sódica, lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício e estearilfumarato de sódio. Mistura de cor bege (50 mg, 200 mg): álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho. Mistura de cor branca (100 mg): álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco. Mistura de cor amarela (150 mg): álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

Possuindo como forma de apresentação, comprimidos revestidos com 50 ou 100 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 comprimidos, ou com 150 ou 200 mg, em embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos (SOUZA, 2020).

O Abemaciclibe é um inibidor das quinases 4/6 dependentes da ciclina D (CDK4 e CDK6) sendo mais ativo em ensaios enzimáticos, no câncer de mama age promovendo a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb), a proliferação celular e supressão do crescimento tumoral. Em receptores hormonais positivos (RH+) a

inibição prolongada do alvo pelo Abemaciclib previne e repele a fosforilação da Rb e o retorno ao ciclo celular, resultando em senilidade e apoptose (GARCÍA, 2021).

**Figura 7 - Molécula do Abemaciclibe**



Fonte: CâncerQuest

### 3.8 Propriedades farmacocinéticas

#### 3.8.1 Absorção

Lenta por apresentar alta ligação às proteínas plasmáticas (albumina sérica humana e à glicoproteína alfa-1-ácida) independente da concentração e com tempo máximo de 8H, com biodisponibilidade absoluta de 45% (intervalo de confiança de 90%: 40-51%). Na variação de doses terapêuticas de 50 a 200 mg, o aumento na exposição plasmática (AUC) e na  $C_{máx}$  é proporcional à dose. O estado de equilíbrio foi alcançado em 5 dias após a administração repetida duas vezes ao dia (ELLIS, 2015).

#### 3.8.2 Metabolismo

O metabolismo hepático é a principal via de *clearance* de Abemaciclibe, onde é metabolizado em diversos metabólitos, primariamente pelo citocromo P450 (CYP)

3A como principal via metabólica. Os metabólitos adicionais, são em sua maioria ativos com potência semelhante à de Abemaciclibe (SLEDGE, 2020).

### 3.8.3 Excreção

Verificou-se que o clearance (filtração) hepático (CL) médio geométrico para Abemaciclibe foi de 22,8% na concentração venosa (CV 39,8%) e que a meia-vida média de eliminação plasmática foi de 24,8 horas (CV 52,1%). Estima-se que aproximadamente 81% das doses de [14C] -abemaciclibe foram excretadas nas fezes e 3,4% na urina, com a maior parte da dose proveniente de metabólitos eliminados nas fezes. (SEKI, 2019).

As propriedades farmacocinéticas podem ser comprometidas em decorrência de fatores como Insuficiência Hepática grave, onde a meia-vida de Abemaciclibe aumentou de 24 para 55H. Nesse caso, é recomendada uma diminuição na frequência posológica para uma única administração diária (SKINNER, 2020).

### 3.8.4 Ajustes da dose

O tratamento de algumas reações adversas pode exigir a interrupção da dose e/ou a sua redução. Se a redução for necessária, é sensato diminuir a dose em 50 mg por vez. Toda via, é aconselhável descontinuar o uso do Abemaciclibe para os pacientes que não conseguirem tolerar 50 mg duas vezes ao dia (TORRES, 2017).

**Quadro 1** - Modificação da dose recomendada para reações adversas

Nível de dose	Dose de Abemaciclibe Combinação com terapia endócrina	Dose de Abemaciclibe Agente único
Dose inicial recomendada	150 mg duas vezes ao dia	200 mg duas vezes ao dia
Primeira redução da dose	100 mg duas vezes ao dia	150 mg duas vezes ao dia

Segunda redução da dose	50 mg duas vezes ao dia	100 mg duas vezes ao dia
Terceira redução da dose	-	50 mg duas vezes ao dia

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

### 3.9 Abemaciclibe como adjuvante na hormonioterapia

A análise dos estudos apresentados demonstrou a eficácia do uso do abemaciclibe na involução do câncer de mama, sendo recomendado como adjuvante na hormonioterapia convencional com os inibidores de aromatase (Anastrozol, Letrozol ou o Exemestano. Tal análise, demonstrou que o Abemaciclibe promove e o aumento da sobrevida livre de progressão da doença (período após a realização de uma intervenção terapêutica, o quadro permanece estável) e reincidivas. Entretanto, foi verificado que o uso destes medicamentos pode levar a uma maior ocorrência de eventos adversos. Esta associação no tratamento de primeira linha de tumores de mama metastáticos com receptor hormonal positivo HR+/HER2, demonstrou alta eficácia em relação as terapias padronizadas disponíveis pelo SUS (GONÇALVES, 2021).

Os dados da meta-análise realizada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e Eli Lilly e Company, expressaram que a sobrevida livre da progressão em mulheres em pós-menopausa que fizeram uso do Abemaciclibe e Anastrozol/Letrozol como primeira linha de tratamento foi superior a 13 meses (intervalo de confiança 95% - 10 e 16 meses) em relação as mulheres em pré, peri e pós-menopausa em primeira ou segunda linha de tratamento com Abemaciclibe e Fulvestranto, possuindo uma diferença média superior a 7meses (intervalo de confiança 95% - 4 e 10meses) (LEI, 2020; TOI *et al*, 2021). Foi analisada uma diferença significativa entre os dois grupos, onde o grupo que realizou tratamento com Abemaciclibe em associação com o Anastrozol/Letrozol apresentou sobrevida global em 25 meses comparado ao tratamento monoterápico com Anastrozol/Letrozol. Toda via, o tratamento com Abemaciclibe e Fulvestranto apresentou sobrevida global em 43 meses, comparado ao tratamento monoterápico com Fulvestranto que apresentou sobrevida global de 31 meses (LI, 2020)



## 4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Na elaboração deste trabalho, foram avaliados os estudos a respeito do Câncer de Mama avançado e/ou metastático do tipo RH+HER2- e o processo da carcinogênese em pacientes tratados com terapia endócrina convencional em associação aos inibidores de quinase dependentes de ciclinas (CDK 4/6). A pesquisa tem aspecto qualiquantitativo, onde foram avaliados os estudos clínicos e científicos em relação ao desenvolvimento dos CDK's 4/6, como farmacocinética, mecanismo de ação e eficácia e outros aspectos (percentuais), onde o ganho em relação a sobrevida livre da progressão (SLP) e/ou recidiva afetaram positivamente a vida dos pacientes em uso desses medicamentos.

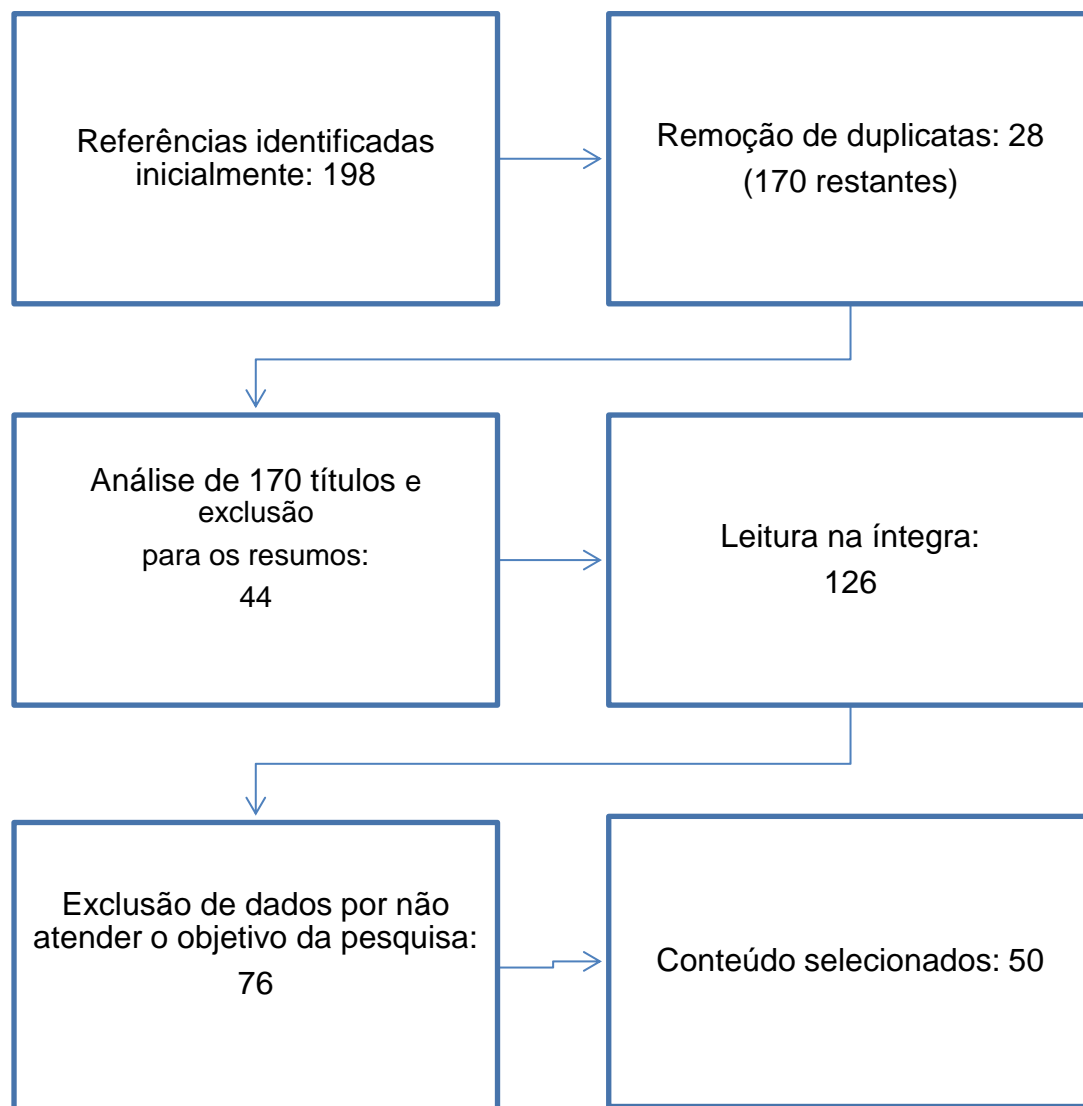
A identificação dos estudos incluídos nesta pesquisa bibliográfica, foram estratégias de busca detalhada em bancos de dados informatizados e com base em livros, revistas, dissertações, e principalmente artigos publicados nas bases *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)* e *National Library of Medicine (MEDLINE)*, entre os anos de 2015-2023, utilizando-se os termos descritores em ciências da saúde (DesCS) com o objetivo de ampliar as possibilidades de pesquisa sobre Câncer de Mama, Terapia Hormonal e Inibidor de Ciclinas e seus correspondentes.

Como critérios de inclusão para este delineamento, foram considerados os ensaios clínicos randomizados, o uso de um ou mais esquemas de hormonioterapia e pacientes com carcinoma em estado avançado/metastático.

De posse dos conteúdos escolhidos, foi iniciada uma análise exploratória para triagem dos dados relacionados ao objetivo proposto e realizado um fluxograma para elaboração das etapas (Figura 8). Foram analisados criteriosamente o conteúdo exposto e área temática apresentada, e os métodos empregados nos dados foram essenciais para a conclusão e esclarecimento deste trabalho.

Este estudo dispensa a necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a submissão ao Conselho de Ética, pois trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada exclusivamente com dados consistentes e publicados de acordo com conteúdo científico a que se propõe esse trabalho em caráter acadêmico.

**Figura 8-** Esquema representativo do processo de seleção dos estudos.



**Fonte:** Autores, 2023.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após uma abrangente pesquisa, inicialmente foram identificados 198 conteúdos nas bases de dados *PubMed*, *Medline*, *LILACS*, *SciELO* e bancos de dados.

Após a identificação de 198 artigos, foram removidas as duplicatas (28), ficando para a análise de título 170 artigos. Fazendo a análise de títulos foram excluídos (44), restando 126 artigos para realização de análise de resumos. Posteriormente, foram selecionados para a leitura na íntegra 126 artigos, e nessa etapa foram excluídos 76 trabalhos. Finalmente, 50 estudos foram selecionados para compor a presente revisão, e que abordassem apenas o tratamento com o Abemaciclibe como adjuvante a Terapia Endócrina nos casos de Câncer de Mama avançado tipo HR+HER2-. Em seguida, foram descritos os principais artigos no Quadro 2.

**Quadro 2-** Principais artigos escolhidos para os resultados

TÍTULO	Referências	Resultados
<b>MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer</b>	GOETZ MP., <i>et al</i> 2017.	O estudo concluiu que a combinação de abemaciclibe e um IA aumentou a SLP significativamente, quando comparado com a monoterapia com IA. Assim, o uso de abemaciclibe e IA demonstrou ser um tratamento inicial eficaz com um perfil de segurança tolerável para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH+/HER2-.

<p><b>MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer</b></p>	<p>JOHNSTON, S <i>et al.</i>, 2019.</p>	<p>A pesquisa demonstrou que as pacientes que receberam a combinação de abemaciclibe e IA não esteroide apresentaram melhores taxas de sobrevida livre de progressão.</p>
<p><b>The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine TherapyMONARCH 2: A Randomized Clinical Trial.</b></p>	<p>SLEDGE, G. W <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>MONARCH 2 foi um estudo de fase 3 global, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou abemaciclibe ou placebo mais fulvestranto em mulheres com câncer de mama avançado RH+/HER2-.</p>
<p><b>MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2-advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study</b></p>	<p>ZHANG, Q. Y., <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>A combinação de abemaciclibe e terapia endócrina revelou avanços significativos na SLP em uma população de mulheres na pós-menopausa dos países estudados. Os dados somam à totalidade de evidências que comprovam os benefícios do abemaciclibe em populações desses países, que geralmente não estão inclusos na maioria dos estudos com inibidores de ciclina.</p>
<p><b>Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2- negative</b></p>	<p>NEVEN, P. <i>et al.</i>, 2021.</p>	<p>Foi realizada uma análise de subgrupo do estudo MONARCH 2 da população na prémenopausa que compreendeu pacientes com</p>

<p><b>advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial.</b></p>		<p>sangramento menstrual natural que receberam um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), como goserelina, pelo menos 4 semanas antes da data de início do tratamento em estudo e durante toda a duração do estudo.</p>
<p><b>Abemaciclib in combination with endocrine therapy for East Asian patients with RH+, HER2- advanced breast cancer: MONARCH 2 &amp; 3 trials.</b></p>	<p>TOI, M <i>et al.</i>, 2021.</p>	<p>Avaliou a eficácia, segurança e farmacocinética (PK) de abemaciclibe em combinação com terapia endócrina (TE) em pacientes do Leste Asiático com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo (RH+) e receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-).</p>

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2023)

Conforme os dados apurados nesse trabalho à respeito do Câncer de Mama, há indicativos de uma crescente tendência a esse aumento para os próximos anos no Brasil, pois é classificado como o segundo tipo de neoplasia que mais leva a óbito, principalmente as mulheres na pré-menopausa e menopausa. Por ser multifatorial, o diagnóstico precoce tem impacto direto na escolha do tratamento e nos índices de mortalidade por essa neoplasia, e que ao decorrer dos anos os serviços de ensino e pesquisa aliados à tecnologia, contribuem para a redução das taxas de morbidade e mortalidade por meio de exames preventivos (exame clínico das mamas e mamografia) e tratamentos como a quimioterapia, radioterapia e mastectomia nos casos em que a doença já foi detectada. Quando diagnosticado e tratado no início, o prognóstico tem uma grande margem de êxito e importância, podendo contribuir para sua determinação, além de consistir em um marcador associado à sobrevida global que permite indicar como se desenvolverá o

curso clínico da doença na paciente. Em face do diagnóstico, é discutido entre médico e paciente a melhor opção terapêutica levando em consideração os riscos e efeitos colaterais (COSTA et al., 2020).

A classificação histológica para o carcinoma epitelial é dividida em Carcinoma in situ e invasivo, e sua consistência de malignidade depende do tipo de receptores que a célula apresenta ou não em sua membrana. Esses receptores são identificados à partir de uma amostragem de células através de uma biópsia, onde alguns tipos de células neoplásicas possuem (um ou ambos) receptores de estrogênio e progesterona presentes na superfície externa das células da mama, e quando esses hormônios se ligam a esses receptores exacerbam o crescimento do tumor, porém são menos agressivos do que os tumores com alta expressividade da proteína HER2 (HER2+) presente na membrana das células epiteliais (internas), com tendência a se desenvolver mais rapidamente do que outros tipos de carcinomas mamários, mas em contrapartida são mais propensos ao tratamento com a terapia-alvo conhecida como inibidores de quinases (CDKs). No entanto, tumores que apresentam a proteína HER negativa (HER2-), ou seja, a quantidade da proteína está em níveis normais são mais suscetíveis a terapia-alvo (ZUCCA-MATTHES et al.,2018).

Nesse contexto, atualmente existem no mercado farmacêutico uma gama de medicamentos para a terapêutica sistêmica no tratamento das neoplasias mamárias que utiliza compostos químicos isolados ou combinados e que afetam diretamente a função celular. Tumores com altos índices de células em divisão celular, geralmente apresentam melhor resposta a terapia. A classificação dos quimioterápicos tem relação com o ciclo celular podendo ser específicos (atuam numa fase específica do ciclo celular, a mitose) e inespecíficos (atuam em qualquer fase do ciclo celular), onde o tratamento quimioterápico pode ser administrado por vias distintas, como: intra venosa, intra muscular, subcutânea, transdèrmica e oral (ZUCCA-MATTHES et al.,2018).

Com o propósito de esclarecer a finalidade do uso dos medicamentos quimioterápicos e seu mecanismo de ação no combate ao câncer de mama, este trabalho teve ênfase nos medicamentos orais, onde temos os inibidores de aromatase (IA) e os inibidores de quinase (CDK 4/6), e que administrados paralelamente ou em monoterapia, se mostraram eficazes em debelar a doença principalmente em estágios

mais avançados ou metástase. E nesse cenário, pacientes que foram diagnosticadas com carcinoma de mama do tipo HR+/HER2- que fizeram uso do Abemaciclibe (150 mg duas vezes ao dia) como adjuvante na terapia endócrina, apresentaram um aumento significativo na sobrevida livre de progressão e estadiamento da doença cujo tumor regrediu total ou parcialmente mesmo após o tratamento.

Consideravelmente, o Abemaciclibe é um potente inibidor seletivo de CDK 4/6 e que apesar de ser um medicamento recente (EUA,2017; JAPÃO,2018, BRASIL,2019), sobrepuja algumas terapias convencionais em relevância medicinal, em menores efeitos colaterais e tempo de uso, proporcionando aos pacientes uma melhor qualidade de vida segundo o Dr Gilberto Amorim Coordenador Nacional de Oncologia Mamária D'Or, 2019 (Goetz, M.P. et al., 2022).

Por ser um medicamento oral (pode ser administrado concomitante ou não com alimentos), nesse caso, é lentamente absorvido pelo organismo. Sofre metabolismo de primeira passagem, onde é metabolizado em vários metabólitos e primariamente pelo citocromo P450(CYP) que é uma heme-proteína envolvida na biotransformação de diversos compostos endógenos e exógenos. Deficiência nesse citocromo altera a biodisponibilidade do abemaciclibe, onde o tempo de meia vida que é 24H aumenta para 55H, ocasionando na ligação prolongada à albumina sérica diminuindo a concentração de fármaco livre. Nesse caso, a conduta adequada é diminuir a frequência das doses para uma vez ao dia ou a critério médico. Seu mecanismo de ação consiste primordialmente em regular a progressão do ciclo celular promovendo a inibição na divisão e proliferação das células neoplásicas quebrando o ciclo de crescimento tumoral (ZUCCA-MATTHES et al.,2018).

Mesmo diante dos resultados favoráveis e eficazes quanto ao tratamento com Abemaciclibe, o medicamento ainda não está disponibilizado pelo SUS, mesmo em detrimento da gravidade e da necessidade de iniciar o tratamento em tempo hábil. Porém, o alto custo do medicamento ressalta que a aquisição de novas drogas está de acordo com a realidade econômica de cada país, mesmo diante de uma robusta evidência quanto aos inibidores de CDKs em comparação com os com os inibidores de aromatase (IA) em monoterapia, contribui esperançosamente para respostas favoráveis apontando para uma medicina de maior precisão e com mais opções

terapêuticas revertendo as alterações que desencadeiam a doença, com mais eficácia e menos toxicidade do que a terapêutica convencional.

Na área oncológica, o SUS abrange de forma integrada quando se trata do financiamento do tratamento medicamentoso juntamente com o Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, porém o repasse das verbas para esses medicamentos só poderá ser realizado mediante inserção no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SAI-SUS) e autorizados no Sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC). Para se ter direito ao tratamento quimioterápico pelo SUS, primeiramente é necessário que haja um laudo médico fundamentado onde o paciente foi submetido a outros tratamentos anteriores e comprovada a ineficácia. Infelizmente, nem sempre é possível o acesso a esses medicamentos com rapidez, onde os custos são bastante elevados, com uma estimativa desses custos ao longo do tratamento seriam cerca de R\$ 159 milhões a R\$ 2,5 bilhões, acarretando um alto impacto no orçamento do SUS. Em alguns casos, o único meio de ter direito ao tratamento é através de intervenção judicial, em posse de todos os documentos e registros de seu histórico médico comprovando a necessidade do uso do medicamento fazendo valer os direitos previstos na Constituição Federal de 1988, onde:

“Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.”

De acordo com a Lei N°8080/1990, o Ministério da Saúde assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que é responsável por toda alteração referente a novos medicamentos (Figura 7), recomenda inicialmente a não incorporação do Abemaciclibe e outros inibidores de quinase pelo SUS, em reunião ordinária da Comissão em agosto de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou além da eficácia ser superior aos medicamentos já disponibilizados na rede, o impacto orçamentário seria elevado para o SUS. Porém, em uma Consulta Pública (opiniões, sugestões e críticas) de n°077 em setembro de 2021 sobre o tema, um total de 99,4% discordou da preliminar da Conitec, alegando



a falta de opções de tratamento, bem como efetividade em comparação aos disponibilizados pelo SUS.

Em contrapartida, as empresas que produzem os inibidores de CDKs como o Abemaciclibe e outros, encaminharam novas avaliações da evidente eficácia desses medicamentos propondo valores (estimados entre R\$ 10.297,00 com 30comp. e R\$ 17 a 20mil reais com 60comp.) que pudessem ser incorporados no orçamento do SUS, inclusive o potencial na sobrevida global dos pacientes. E em segunda instância, o Plenário em reunião Ordinária (novembro de 2021) reconsiderou o entendimento sobre a efetividade do tratamento e as análises econômicas, e com base na recomendação da Conitec, o Ministério da Saúde em uso de sus atribuições legais, decidiu pela incorporação dos inibidores de quinase para o tratamento do câncer de mama avançado/metastáticos com HR+HER2- baseados em evidências científicas publicadas em literatura, onde constará as características do fármaco com respaldo do seu registro na ANVISA (CONITEC,2021).

**FIGURA 9 – Fluxo para a entrada de um novo medicamento no mercado Brasileiro**



Fonte: Conitec, 2021; Iterfarma,2020.

No cenário atual, mesmo em vista dos benefícios e eficácia comprovados dos inibidores de quinase (CDK 4/6), e sendo o mais alto padrão para o tratamento do Câncer de Mama (avançado/metastático) tipo RH+HER2-, o Abemaciclibe ainda não se encontra disponível pelo SUS apesar de ser autorizado desde novembro /2021 com o aval da CONITEC e ANVISA, o governo recebeu seis meses para que o processo fosse concluído e a disponibilização fosse acatada pelo SUS. Porém, esse prazo venceu desde junho/2022 e aguarda resolução. Em nota oficial, o Ministério da Saúde informou que a atual gestão retomou o processo para incorporar e disponibilizar os inibidores de quinase (CDK 4/6) pelo SUS, e assim garantir a qualidade da assistência aos pacientes portadores de câncer de mama em todo Brasil (Ministério da Saúde, abril/2023).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo possibilitou uma explanação a respeito da incidência do Câncer de Mama avançado e metastático, tipo HR+/HER2-, e avaliou as evidências consistentes apresentadas pelos estudos (MONARCH 1, 2 e 3) e metanálises relacionados ao tratamento da carcinogênese, onde uma nova classe de medicamentos quimioterápicos denominada Inibidores de Quinase dependentes de Ciclinas (CDK 4/6), e que aplicados em monoterapia e/ou como adjuvante na terapia hormonal com os Inibidores de Aromatase (IA), comprovaram sua eficácia com aumento muito significativo na sobrevida livre da progressão da doença, bem como na recidiva e sobrevida global dos pacientes que receberam o tratamento com os CDK's 4/6 em relação aos tratamentos convencionais disponíveis no mercado, sendo considerado atualmente padrão ouro no cenário de primeira linha de acordo com o Ministério da Saúde e órgãos competentes.

Por ter um mecanismo de ação específico, atuando no ciclo celular diretamente na fase G1 para S bloqueando sua progressão e suprimindo o crescimento tumoral resultando em senescência e apoptose. Esse mecanismo de ação e a baixa toxicidade é o que difere o Abemaciclibe dos tratamentos usuais, além de seus benefícios em relação a qualidade de vida e rotina dos pacientes.

Em virtude do alto impacto orçamentário considerável, mesmo tendo em vista a comprovação de sua eficácia, os inibidores de quinase ainda não estão disponíveis pelo SUS, e ainda enfrenta resistência mesmo no sistema privado, o que acarreta o avanço da doença e diminuiu as chances de cura aos pacientes submetidos anteriormente a outros tratamentos sem êxito, causando um desfecho negativo nesse cenário. Conseqüentemente, o paciente pode ir a óbito por não dispor de tratamento em tempo hábil.

Em suma, os inibidores de quinase receberam o aval da ANVISA e autorizada a incorporação pela CONITEC e no rol da ANS, sendo aprovada desde 2021, porém a incorporação está atrasada há um ano. O posicionamento do Ministério da Saúde é de que, foi iniciada novas etapas de retomada do processo antes de chegar ao SUS, e ainda não sabe informar quanto tempo vai durar esse processo e nem quando os

medicamentos estarão disponíveis, e que envolve a atualização de novas diretrizes diagnósticas e terapêuticas para garantir a qualidade da assistência em todo Brasil.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO NETO, L. A. **Prevenção do câncer no Brasil: mudança conceitual e continuidade institucional no século XX**. 2019. Tese (Doutorado em História das Ciências e da Saúde) – Casa de Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.

ARONOWITZ, R. **Risky Medicine: our quest to cure fear and uncertainty**. Chicago: University of Chicago Press, 2015.

BATISTON AP, Moraes ATJ, Arnez A, et al. Conhecimento e prática de médicos e enfermeiros sobre detecção precoce do câncer de mama. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**. 2016.

CANTÚ GD. **Rastreamento do câncer de mama no município de Sério/RS no período de 2016 a 2018**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS; 2019.

CASTRO, Claudia Garcia S. O. Uma proposta de ontologia para a Assistência Farmacêutica a partir das páginas da Revista Ciência & Saúde Coletiva. **Ciência & Saúde Coletiva**, v 25, n 12:4887-4916, 2020.

ELLIS, M. J., *et al.* Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis from the Phase II FIRST Study. **J. Clin. Oncol.**, v 33 n 32, 2015.

GARCÍA-Trevijano Cabetas, M., *et al.* Real-world experience of palbociclib and ribociclib: novel oral therapy in metastatic breast cancer. **Int. J. Clin. Pharm.**, v 43, n 4, 2021.

GOETZ MP, *et al.* MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. **J Clin Oncol**. 2017.

GONÇALVES, Heloísa H. R. BARROS, Alfredo C. S. D. Abemaciclib adjuvante combinado com hormonioterapia para câncer de mama inicial de alto risco.

**Mastoweb.** 2021.

GRANZOTTO, Fernando. Câncer e o ciclo celular. 2019. Disponível em:< <https://pt.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/stem-cells-and-cancer/a/câncer> >. Acesso em: abril. 2023.

GUIMARÃES, AMANDA S., *et al.* PREVENÇÃO E DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: REVISÃO INTEGRATIVA. **Braz. J. Surg. Clin. Res.** v, 32. n, 3. 2020.

HORTOBAGYI, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., & Yap, Y. S. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, **Advanced Breast Cancer. N. Engl. J. Med.**, 2016.

HORTOBAGYI GN, *et al.* Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. **Ann Oncol.** 2019.

IPALICANTE. Câncer de mama. 2017. Disponível em: <[ipalicante.com/câncer-de-mama/](http://ipalicante.com/câncer-de-mama/)> Acesso em abril. 2023.

JOHNSTON, S., *et al.* MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. **Breast Cancer**, v 5, n 5. 2019.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J.; ABRAHAMSOHN, P. **Histologia básica: texto e atlas.** 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KOVAC, A., Matos, E., *et al.* Efficacy and safety of selective cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors in hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer - results from a real-world setting. **Cancer Treat. Res. Commun.** 2020.

LEI, W., Li, H., *et al.* Efficacy and Safety of Fulvestrant 500mg in Hormone-receptor Positive Human Epidermal Receptor 2 Negative Advanced Breast Cancer: A Real-world Study in China. **J. Cancer**, v 11 n 22, 2020.

LI, J., Huo, X., *et al.* Association of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors with survival in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Netw. Open**, 3(10), 2020.

MANCINI, Natália. O tempo varia conforme as características da célula cancerosa. Por isso, é importante realizar exames de rotina. 2021. Disponível em: < <https://revista.abrale.org.br/em-quanto-tempo-o-desenvolvimento-do-cancer-acontece/>> Acesso em abril. 2023.

MAYER EL. *et al.* Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. **Lancet Oncol.** 2021.

MESSORA, E. **A construção de um novo mal: representações do câncer em São Paulo.** Dissertação (Mestrado em Medicina Preventiva) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

MURAD, André Marcio; KATZ, Artur. Oncologia: bases clínicas do tratamento. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2016.

MYCOCK, K., *et al.* Real-World Palbociclib Use in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in Canada: The IRIS Study. **Curr. Oncol.** V 28, n 1, 2021.

NEVEN, P., *et al.* Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. **Breast Cancer Res.**, v 23, n 87. 2021.

OLIVEIRA, A. L. R. *et al.* Fatores de risco e prevenção do câncer de mama. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 3, p.135-145, 2023.

OLIVEIRA VA Da S, Vilarinho MLCM, Milanez L De S. Caracterização de mulheres com risco do câncer de mama na Atenção Primária à Saúde. **Rev. enferm. UFPI**, p. 38- 43, 2018.

OSMO A, Schraiber LB. O campo da Saúde Coletiva no Brasil: definições e debates em sua constituição. **Saúde Soc**; v 24, n 1:205-218. 2015.

PIEZZO, M., *et al.* Progression-free survival and overall survival of CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Int. J. Mol. Sci.** v 21, n 17, 2020.

ROBERTSON, J., *et al.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. **Lancet**, 2016.

RODRIGUES DSS, Silva JFC, Barros FN et al. Conhecimento e prática do autoexame das mamas por mulheres atendidas na atenção secundária/Knowledge and practice of breast self-examination by women in secondary care. **Brazilian Journal of Health Review**. 2019.

ROSENBAUM. Verzenios® (Abemaciclib) pelo plano de saúde. 2022. Disponível em: < <https://www.rosenbaum.adv.br/verzenios-abemaciclibe-plano-de-saude/> > Acesso em abril de 2023.

RUGO, H. S., *et al.* Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients with Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated with Palbociclib Plus Letrozole Compared with Letrozole: Analysis From PALOMA-2. **Clin. Breast Cancer**. v 20, n 2, 2020.

SANTOS, Marcos. Tudo o que você precisa saber sobre o câncer. 2016. Disponível em: < [https:// www.onkos.com.br/post/tudo-sobre-o-cancer](https://www.onkos.com.br/post/tudo-sobre-o-cancer) > Acesso em: abril. 2023.



SANTOS KCS, Alves LJS, Mota MM, et al. A atuação do profissional de enfermagem na detecção precoce do câncer de mama em mulheres e seus efeitos psicológicos. **ReBIS-Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v. 1, n. 2, 2019.

SARTORI, Ana Clara N. Basso, Caroline S. Câncer de mama: uma breve revisão de literatura. **PERSPECTIVA**, v. 43, n.161, 2018.

SEKI, H. *et al.* Efficacy and Safety of Palbociclib and Fulvestrant in Japanese Patients With ER+/HER2- Advanced/Metastatic. **Breast Cancer. In Vivo**, v 33, n 6, 2019.

SILVA, Lucas R., *et al.* A eficácia dos novos tratamentos de hormonioterapia na sobrevida livre de progressão de pacientes com câncer de mama metastático RH+/HER2-: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, 2021.

SKINNER, K. E., *et al.* Real-world effectiveness of fulvestrant monotherapy as first endocrine treatment in patients with metastatic breast cancer. **Breast J.**, v 26 n2, 2020.

SLEDGE, G. W *et al.* The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Oncol.**, v 6 n 1, 2020.

SOUSA, M. C.; SILVA, L. S.; SOUSA, C. C. Diagnóstico de câncer de mama por exames genéticos: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1786- 1797, 2023.

SOUZA, N. H. et al. Câncer de mama em mulheres jovens: estudo epidemiológico no Nordeste Brasileiro. **SANARE-Revista de Políticas Públicas**, v. 16, n. 2, 2017.

SOUZA, Pedro Henrique A. Abemaciclibe. **Câncer de mama Brasil**. 2020.

SOUSA, R. B. et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 31, n. 3, p. 387-394, 2023.

TEIXEIRA, Luiz A. NETO, Luiz A. A. Câncer de mama no Brasil: medicina e saúde pública no século XX. *Saúde Soc. São Paulo*, v.29, n.3, 2020.

TOI, M *et al.* Abemaciclib in combination with endocrine therapy for East Asian patients with HR+, HER2- advanced breast cancer: MONARCH 2 & 3 trials. *Cancer Sci.*, n, 112. v, 6. 2021.

TORRES-Guzman R, *et al.* Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. **Oncotarget**. 2017.

VARGAS GS, Ferreira CLL, Vacht CL, et al. Rede de apoio social à mulher com câncer de mama. **Rev. Fun Care Online**. 2019.

ZHANG, Q. Y., *et al.* MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. **Ther. Adv. Med. Oncol.**, v 12, n 17. 2020.

ZUCCA MATHES. Gustavo. Câncer de mama: Uma filosofia de tratamento. Rio de Janeiro - RJ: **Thieme Revinter Publicações**, 2018.