

## O USO DE MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

Stéfany de Souza Barbosa<sup>1</sup>  
Alcione Silva de Carvalho<sup>2</sup>  
Leonardo Guimarães de Andrade<sup>3</sup>

**RESUMO:** O câncer é uma doença crônica e degenerativa resultado de acúmulos de alterações do crescimento anormal de células que se proliferam em desordem se disseminando para outras partes do corpo. O câncer de mama é a neoplasia mais predominante no sexo feminino sendo a causa de morte mais frequente atingindo 29,7% desse gênero. Uma alternativa recente para tratar essa patologia que vem tomando destaque é o uso de biossimilares, fornecendo um grande avanço na área oncológica com um tratamento moderno, eficiente e menos agressivo do que as quimioterapias usuais. Outro ponto relevante é a facilidade de acesso aos pacientes a esse tratamento por ter o custo reduzido, proporcionando assim, um aumento na adesão reduzindo o risco de óbito.

1108

**Palavras-chaves:** Biossimilares. Câncer de mama.

**ABSTRAT:** Cancer is a chronic, degenerative disease resulting from accumulations of abnormal cell growth disorders that proliferate in disorder and spread to other parts of the body. Breast cancer is the most prevalent neoplasm in females, being the most frequent cause of death, reaching 29.7% of this gender. A recent alternative to treat this pathology that has been gaining attention is the use of biosimilars, providing a great advance in the oncology area with a modern, efficient and less aggressive treatment than the usual chemotherapies. Another relevant point is the ease of access for patients to this treatment, as the cost is reduced, thus providing an increase in adherence, reducing the risk of death.

**Keywords:** Biosimilars. Breast câncer.

<sup>1</sup> Graduação em Farmácia pela UNIG-Universidade Iguazu Email:stefany.barbosaa3@gmail.com.

<sup>2</sup> Licenciatura e Bacharelado em Química com orientação tecnológica industrial e Doutora em Ciências pela UFRJ- Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professora e Orientadora da UNIG-Universidade Iguazu Email:alcionecarvalho1570@gmail.com.

<sup>3</sup> Mestrado Profissional em Ciências do Meio Ambiente (Universidade Veiga de Almeida) e Mestrado em Doenças Parasitárias pela Universidad Autónoma de Asunción (U.A.A). Graduação em Enfermagem com Especialização em Enfermagem do Trabalho. Graduação em Odontologia com Especialização em Endodontia- ABO. Professor e co orientador da UNIG-Universidade Iguazu Email:leonard.gui@hotmail.com.

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença crônica e degenerativa onde um resultado de acúmulos de alterações do crescimento anormal de células que se proliferam em desordem se disseminando para outras partes do corpo (CASTRO, 2020). Há vários tipos de câncer. Dependendo do tipo, pode desenvolver-se rápido enquanto outros podem ter o crescimento mais lento. Um dos tipos de câncer de maior predominância é o câncer de

mama. O seu desenvolvimento está relacionado a produção de esteroides sexuais, uso de estrógenos exógenos (os anticoncepcionais), condições endócrinas que são moduladas pela função ovariana, como a menarca precoce, menopausa tardia e gestação (Riul, et al., 2012).

O câncer de mama apresenta ser a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil, diferente a nível mundial, o qual câncer de pulmão é mais predominante. A dificuldade do diagnóstico precoce do câncer de mama é pela heterogeneidade clínica e patológica da doença, e as limitações de rastreamento de métodos utilizados até o momento. Portanto, uma estratégia de identificação precoce de pessoas em risco se mostra necessária para o alcance de medidas para o controle e vigilância para o uso de métodos racionais para pesquisas que estão disponíveis no país (Camacho, et al., 2021).

De acordo com o tipo de câncer foram analisados mais de 8 mil genes e identificados cinco subtipos moleculares inicialmente: Luminal A, Luminal B, superexpressão de HER2, basaloide e mama-normal símele e mais recentemente, outro subtipo foi descoberto, denominado Claudin-low (Cirqueira et al., 2011). O HER2 é o tipo de câncer com o pior prognóstico, pois o aumento de crescimento das células é acelerado e os pacientes não respondem aos tratamentos com o uso de terapias hormonais, terapia anti-HER2 e dos inibidores de aromatase. Até então a origem desse tipo não há nenhum esclarecimento o que causa uma dificuldade na busca de uma alternativa de medicamentos eficazes (Garcia, et al., 2020).

Existem alternativas terapêuticas para o tratamento do câncer que são complexas e realizadas após a confirmação da doença e com o seu respectivo estágio, suas características imuno-histoquímicas e sua sensibilidade a terapia hormonal,

dentre elas existe as hipóteses de cirurgia, hormonioterapia, radioterapia (RxT), quimioterapia (QT), terapia alvo específica ou combinação de duas ou mais modalidades, com o objetivo de aumentar a sobrevida, o tempo livre da doença, a qualidade de vida e quando possível, proporcionar a cura com medicamentos biológicos, tendo uma evolução considerável em seu tratamento. (AYRES, 2015). Esse tratamento é recente quando comparado aos tratamentos com os medicamentos que são produzidos por síntese química. No entanto, apesar de ser recente, a terapia que é a base de anticorpos monoclonais (mABs) conseguiu atingir um considerável sucesso nos últimos anos, uma vez que alvos específicos de produtos biológicos se mostraram efetivos para o tratamento de doenças malignas hematológicas e alguns tumores sólido. Após a espiração da patente desses biofármacos é possível a comercialização de medicamentos biosemelhantes, que diminui o custo nos sistemas de saúde e ainda viabilizam o acesso ao tratamento. (Pepe, et al., 2018)

## 2-OBJETIVOS

Este trabalho pretende mostrar a existência de uma terapia alternativa que o uso dos medicamentos biológicos concede a pacientes com câncer de mama. Os grandes avanços de corporação de indústrias farmacêuticas que buscam investir em desenvolvimento e produção de produtos biológicos é de grande importância para a política de saúde brasileira, pois permite mais competitividade aumentando a concorrência no mercado e reduzindo seu valor permitindo assim, um aumento potencial do número de pacientes com acesso a tratamentos inovadores.

## 3-METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura, realizada através de busca de artigos originais e de revisão com a base de dados Scientific Eletronic Library Online (Scielo), *Brazilian Journal of Natural Sciences*, Google Acadêmico e Literatura Latino-americana e do Caribe em ciências da Saúde (LILACS). Utilizou-se as seguintes palavras-chaves: “Biosemelhante”, “Câncer de mama” e “Monoclonais”. Com o objetivo de descrever o uso de medicamentos biosemelhantes no tratamento do câncer de mama HER2. Após uma pré-seleção de resumos e títulos constituiu na

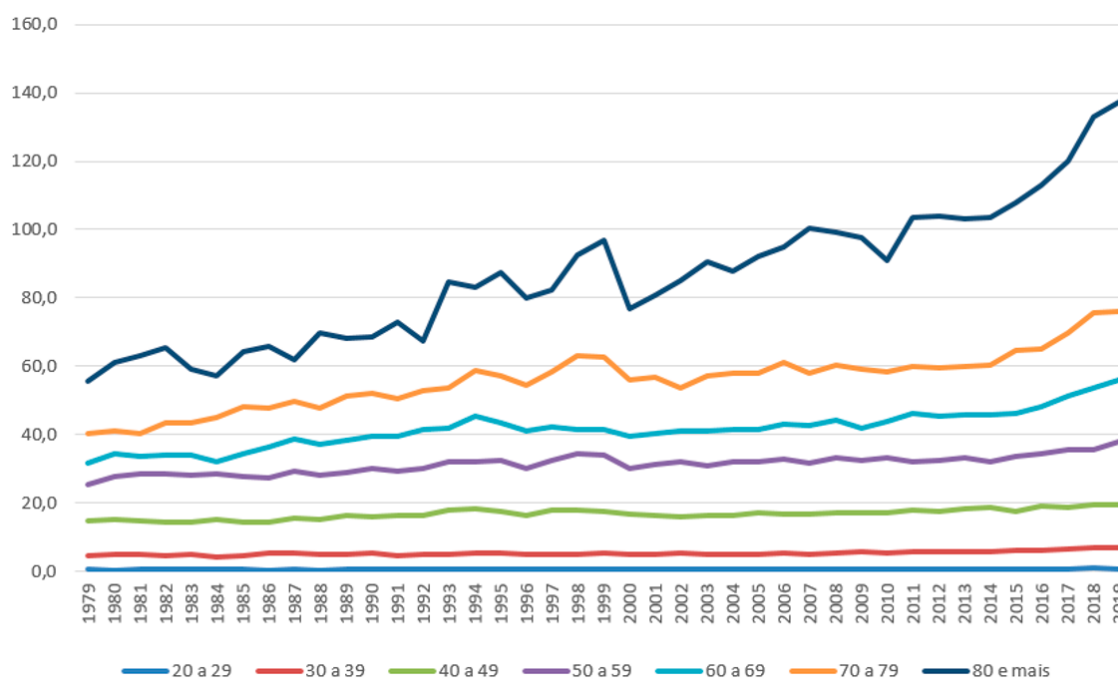
leitura integral desse artigo. Pesquisados em artigos que foram publicados nos períodos de 2014 a 2021.

#### 4-DESENVOLVIMENTO

No Brasil o câncer de mama é o mais incidente em mulheres em toda as regiões, após o câncer de pele não melanoma. As taxas mais elevadas são nas regiões mais desenvolvidas (Sul e Sudeste) e a menos é observada na região Norte. Em 2021, estima-se que ocorrerão 66.280 casos novos da doença o que equivale a uma taxa de incidência de 43,74 caos por 100.000 mulheres (INCA, 2020).

1111

**Figura 1.** Taxas de mortalidade por câncer de mama, específicas por faixas etárias, por 100.000 mulheres. Brasil, 1979 a 2019



Fonte: Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e IBGE.

O mecanismo de desenvolvimento de um tumor é a carcinogênese, que é um processo multi-etapas, cujos passos são refletidos em alterações genéticas responsáveis pela transformação progressiva de células normais em células neoplásticas altamente malignas (Pinto, 2003). Sendo o câncer de mama uma doença multifatorial, com uma pequena parte dos casos considerada hereditária, que é determinada principalmente por uma mutação germinativa em gene de predisposição de alta penetrância. Tem sido demonstrada uma doença biologicamente mais

agressiva em mulheres jovens com maior frequência de características histopatológicas e piores prognóstico quando comparadas as mulheres acima dos 50 anos de idade (Coelho et al., 2018).

O cancro atualmente pode ser classificado de acordo com o tamanho do tumor, a presença de metástases e o envolvimento no sistema linfático. Porém, já é possível com o avanço da tecnologia a utilização de alguns marcadores moleculares como os receptores hormonais, o receptor do fator de crescimento epidérmico (HER2), para ajudar a classificar a doença em nível molecular (Moraes, 2016).

O antígeno HER2 que é conhecido como receptor de fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, pertence aos receptores da família HER, que em condições normais são identificados como fundamentais para o desenvolvimento de órgãos e sistemas. Contudo, a super expressão desse gene, em alguns tipos de tumores, pode apresentar uma doença mais agressiva e de pior prognóstico (Vidal, et al, 2018). O HER2 trata-se de uma proteína tirosina-quinases transmembranosa que se ligam ao fator de crescimento epidérmico- EGFR, sua superexpressão é observada em 20% dos carcinomas invasivos de mama, sendo considerada um subtipo que apresenta um dos piores prognósticos. Ela possui um papel importante no crescimento e desenvolvimento de células epiteliais quando se encontram em quantidades normais, quando estão em altas quantidades, tornam-se um alvo terapêutico para o carcinoma mamário, pois a super ativação está relacionada a um provável desenvolvimento de tumores, podendo ser por amplificação do gene HER2 ou através da desregulação do programa de diferenciação para cada célula. O HERs2 quando superxpresso ele estimula a formação de heterodimeros com outros membros da família EGFR e em seguida ocorre a fosforilação dos resíduos de tirosina no citoplasma, permitindo uma diversificação de vias de sinalização que promovem o crescimento celular exacerbado e a carcinogênese (Garcia et al., 2020).

O tratamento padrão da remoção do tumor é através da cirurgia e seguido por radioterapia, quimioterapia ou terapia hormonal. Contudo, estas terapêuticas por não serem específicas provocam efeitos secundários graves, como náuseas, imunossupressão, anemia, perda de cabelo, entre muitas outras. Entretanto, as respostas a esses tratamentos se mostram razoáveis na primeira fase da doença, mas

muitos pacientes apresentam recaídas. Com as limitações que a terapêutica tradicional apresenta, isso levou a pesquisas de novas terapêuticas mais específicas e com respostas mais duradouras (Caetano, 2018). Dentre essas pesquisas, as pesquisas com imunoterapia aplicadas a oncologia receberam grande atenção, sendo um importante maio no tratamento e melhora do prognóstico dos pacientes oncológicos. Esta evidência se concretiza com a pesquisa de desenvolvimento de medicamentos que permitem que o sistema imunológico possa combater as células cancerígenas que concedeu a entrega do prêmio Nobel de Medicina para dois imunologistas (Penatti, 2019).

Os anticorpos monoclonais são imunoproteínas que são capazes de reconhecer e ligar-se a antígenos tumorais específicos, dessa forma promovem respostas imunológicas, ou seja, esses anticorpos monoclonais vão poupar as células normais e provocar efeitos menos tóxicos comparados a quimioterapia tradicional. Esses anticorpos são anticorpos provenientes de um único linfócito B que é selecionado artificialmente e replicado inúmeras vezes como um clone, sendo idênticos em relação às suas propriedades físico-químicas e biológicas. Em decorrência eles só se ligam a um epítipo de uma única forma, promovendo especificidade e características relevantes no tratamento de câncer (Souza, 2016).

No âmbito da pesquisa e do desenvolvimento os produtos biológicos e biotecnológicos têm ocupado um lugar central desde seu surgimento a partir da década de 1980, quando com o surgimento de produtos produzidos por nova rota de síntese a farmacologia se reinventou, com a biotecnológica teve o objetivo oferecer opções voltadas à medicina personalizada e à terapêutica direcionada (Pepe, et al., 2018).

A produção desses medicamentos biológicos é realizada a partir do isolamento de sistemas vivos, como bactérias, leveduras ou células de mamíferos, que recorrem a tecnologia do ácido desoxirribonucléico (DNA) recombinante. A classificação, de forma geral, dos medicamentos biológicos podem ser, hormônios (insulina, eritropoietina), hemoderivados, fatores de coagulação e anticoagulantes recombinantes, fatores de crescimento hematopoiético, enzimas, citocinas, medicamentos imunológicos variados (soros, vacinas recombinantes), anticorpos

monoclonais, proteínas recombinantes e terapêuticas de base celular. Sendo atualmente um produto que apresenta a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica, considerado solução para inúmeras doenças não sensíveis as terapias tradicionais, sendo destacados como medicamentos essenciais ao arsenal terapêutico existente para o tratamento de doenças graves ou raras como o câncer, diabetes, anemias, artrite reumatoide e esclerose múltipla (Schmidt, et al., 2020).

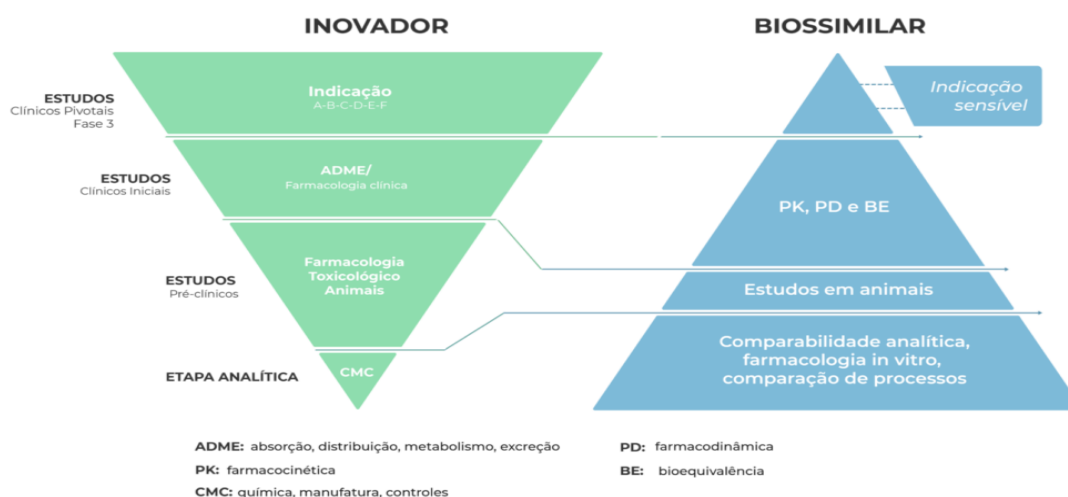
No decorrer dos anos as patentes dos primeiros medicamentos biológicos introduzidos no mercado foram caindo, abrindo lugar para uma nova classe, os medicamentos biossimilares. Eles são medicamentos biológicos que apresentam elevada similaridade com outros medicamentos biológicos previamente autorizados e introduzidos no mercado, designados por medicamentos biológicos de referência (Santos et al., 2018)

Os medicamentos biológicos têm seu desempenho clínico influenciado pelo processo de fabricação e alguns estudos clínicos são necessários para sustentar a segurança e a eficácia de um medicamento biossimilar. Como em qualquer programa de desenvolvimento de medicamentos, o desenvolvimento de um medicamento biossimilar, começa com o envolvimento de uma abordagem gradual com caracterização e avaliação dos atributos de qualidade do produto, que é seguido por estudos pré-clínico e clínicos. Tendo como base os padrões estabelecidos pelo Comitê de Especialistas para a Padronização Biológica (CEPB) da Organização Mundial da Saúde estabelecendo requisitos nacionais para a produção, controle de qualidade e regulação em geral dos medicamentos biológicos (Luengo-Blanco, 2018).

A introdução da classe dos medicamentos biossimilares foi pela legislação europeia no ano de 2005, após as primeiras patentes dos medicamentos biológicos expirarem. Enquanto for válida a patente de um determinado medicamento biológico não é possível a autorização para a produção do seu respectivo medicamento biossimilar, sendo exclusiva do fabricante do medicamento biológico em questão. Quando a patente expira surge a produção do medicamento biossimilares por um novo fabricante, que apresenta farmacocinética e farmacodinâmica semelhantes às dos medicamentos biológicos no qual foi originado, denominado medicamento biológico de referência. O princípio ativo presente em um biossimilar é semelhante ao do respectivo biológico de referência, sendo que a biossimilaridade se define como

a capacidade de um medicamento demonstrar em termos de qualidade, segurança e eficácia (Silva et al., 2018)

**Figura 2.** Desenvolvimento de Biofármacos



Fonte: Adaptado de Martin, 2015.

Os medicamentos biossimilares e biológicos de referência dependem dos atributos de qualidade (QAs) para terem os perfis de qualidade, que são suas características físico-químicas e funcionais que podem afetar o perfil clínico de um medicamento biológico. A base da abordagem de qualidade são os atributos críticos de qualidade, são dependentes de um entendimento completo da relação entre CQAs e a imunogenicidade, segurança, farmacotécnica e eficácia do produto. Um desempenho clínico para a sua garantia consiste em manter de forma consistente os produtos biológicos aprovados, mas os biológicos não inerentemente variáveis e todos irão demonstrar algum grau de variabilidade. Os medicamentos biológicos apresentam alta sensibilidade a mudanças nas condições de fabricação, com isso mesmo pequenas modificações no seu processo de fabricação podem levar a desvios nos QAs e aumentar a variabilidade (Lüftner, et al., 2020).

Altos valores estão associados a essas inovações. Estão crescendo exponencialmente os custos dos tratamentos de câncer e se projetando para os próximos anos um quadro insustentável, podendo colocar o acesso ao tratamento oncológico sob ameaça. Em países em desenvolvimento deixou de ser exclusivo o acesso a medicamentos por conta do desafio de sustentabilidade com os



medicamentos de alto custo, sendo hoje uma questão complexa, inclusive em países desenvolvidos. É questionável como países com sistemas de saúde se propõe universal serão capazes de prover o acesso a essas novas tecnologias caras (Pepe et al., 2018).

Os biossimilares na oncologia, e principalmente os de anticorpos monoclonais, para o tratamento de tumores sólidos, constitui uma contribuição de oportunidade para a sustentabilidade do sistema de saúde pública, no sentido de acelerada incorporação de inovações terapêutica importantes no tratamento do câncer. Uma das principais vantagens dessa incorporação é que, além de comparáveis em qualidade, segurança e eficácia, tem um custo menor do que o medicamento de referência, portanto, encontrar o equilíbrio entre inovação e sustentabilidade no sentido global é bem recebido pela sociedade científica e por profissionais dedicados ao tratamento de pacientes oncológicos (Rodriguez, et al., 2019)

A aprovação de um medicamento biossimilar é feita através da European Medicines Agency (EMA), no qual exige estudos pré-clínico (estudos comparativos não clínico e toxicológicos, estudo farmacodinâmicos, estudos farmacocinético (para administração), ensaios clínico (um ensaio de equivalência relativamente ao biológico é necessário; dois, caso haja duas vias de administração), segurança (demonstrada em pelo menos um estudo de equivalência comparativa a medicamento biológico de referência), imunogenicidade (todos os ensaios clínico tem de incluir pesquisa de anticorpos) e monitorização pós-autorização de introdução no mercado. Entre a estrutura do medicamento biológico de referência e o biossimilar, a comparação é através da sequenciação dos aminoácidos, carga e propriedades hidrofóbicas (todos testes in vitro) (Colaço, 2016).

O trastuzumabe foi o primeiro anticorpo a ser aplicado com sucesso no câncer de mama, e hoje para o combate do câncer de mama é considerado como um dos medicamentos essenciais. Em setembro de 1998 o trastuzumabe foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento em pacientes com câncer de mama invasivo que superexpressam o HER-2, em seguida foi aprovado por órgão reguladores de outros países, inclusive pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, em 1999 (Castro, 2020). Em 2014, os diretos da patente do

trastuzumabe espiraram na Europa, no qual abriu porta para a criação de cópias (Díeras, et al., 2014). Esse medicamento é produzido por meio da engenharia genética pelo laboratório Roche, com o nome comercial Herceptin. É um anticorpo monoclonal humanizado utilizado no tratamento de pacientes com câncer de mama com superexpressão de HER 2. Por ser uma proteína transmembranar, esse receptor apresenta um sítio intracelular e outro extracelular. Por sua vez, o trastuzumabe se liga ao domínio extracelular, o que dificulta a ligação do fator de crescimento impedindo que ocorra os efeitos causados por essa interação, como a sinalização intracelular para a proliferação aconteça (Vilela et al., 2020)

Baseado em evidências científicas foram demonstrado uma redução no risco de recidiva da ordem de 25% a 52% no tratamento adjuvante de mulheres com o câncer de mama HER 2 positivo com a utilização do trastuzumabe. Ele demonstrou suprimir a ação do HER 2, que resultou no benefício significativo no tratamento do câncer de mama HER 2 positivo. O anticorpo é uma IgG que contém trechos humanos no qual se liga ao HER 2 e é produzido em laboratórios, tendo sua origem humana, murina ou mista. Em alguns tumores sólidos há receptora para EGF (Souza, 2016).

As indicações principais para o uso desse anticorpo monoclonal são câncer de mama metastático com super expressão do HER 2, podendo ser empregado como monoterapia para os pacientes que já foram tratados com quimioterápicos ou em combinação com endocrinoterapia, quimioterapia ou outro agente biológico, em pacientes que não tenham recebido quimioterapia. Considerando que uma vez que desenvolvem uma forma mais agressiva do câncer de mama, como a super expressão HER 2, com índices aumentados de recidivas e metástase, além de respostas muito oscilantes ao uso da terapia quimioterápica e hormonal (Penatti, 2019).

Os produtos biossimilares utilizam da possibilidade de exceder as indicações terapêuticas junto com as agências regulatórias, pois não há investimento no desenvolvimento clínico de um determinado produto em todas as indicações terapêuticas aprovadas para o referido produto biológico de referências, aos quais a busca a obtenção de similaridade. Os produtos biossimilares tem esta vantagem já

que utilizam, do conhecimento acumulado no desenvolvimento dos produtos de referência, possibilitando que as empresas de biossimilares tenham uma diminuição nos investimentos aportados para os ensaios clínicos, que é a fase mais cara do

desenvolvimento, e por consequência tornam os produtos mais baratos, o que teoricamente tem o objetivo de fornecer maior acesso a população (Defendi, 2017).

Em questão regulamentar para a obtenção de aprovação de comercialização de um biossimilar, seu processo é diferente do aplicado aos medicamentos genéricos. Para obter a aprovação de um produto de medicamento genérico precisa apresentar somente dados de comparabilidade farmacocinética relativamente ao medicamento inovador e os estudos farmacodinâmicos e de equivalência clínica não são obrigatórias. Já com os medicamentos biossimilares o processo apresenta maior complexidade (Colaço, 2016).

As empresas no Brasil foram mobilizadas para o desenvolvimento e produção desses medicamentos, através de uma política pública, denominada PDP, que é caracterizada como parcerias público-privadas para a produção. Basicamente ela é constituída por três entidades, são elas: um laboratório público, uma empresa farmacêutica privada nacional ou estrangeira, com instalações no país, e um insumo biológico. No entanto, pode haver variações no modelo quando uma empresa nacional produz tanto de medicamentos como insumos farmacêuticos (Schmidt et al., 2020).

## CONCLUSÃO

A adoção e o desenvolvimento de rotas inovadoras como a biotecnologia para a produção de biomedicamentos é uma ferramenta poderosa onde permitiu uma mudança e melhoria na personalização da forma de tratamento de doenças imunológicas como artrite, Cronh, câncer e outras doenças. É indiscutível que o câncer de mama apresenta uma alta taxa de incidência na população feminina, sendo uma fonte de aumento dos gastos de saúde. A busca de uma terapia alternativa para tratar os pacientes com menor custo, com boa eficiência e segurança vem tomando o

mercado com os biossimilares. Essas substâncias agem com mecanismo de ação em diferentes receptores, podendo ser usado em diferentes estágios da doença, isolados ou com outros medicamentos como foi relatado nesse estudo. Apesar do Brasil ter uma boa estrutura de pesquisa na área de biotecnologia, seu crescimento ainda é lento quanto comparado ao nível global. Entretanto, a compra de biofármacos pelo SUS tem avançado e mostra

ser promissor para o crescimento econômico apresentando assim, o crescimento de investimento dessa classe de medicamentos para o tratamento do câncer.

1119

## 7 – REFERÊNCIAS

PEPE, E. L. V. et al.; O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/csp/2018.v34n12/e0001918/#>>. Acesso em: 30 de agosto de 2021.

RIUL, S. S. et al.; Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/reben/a/TMQQbvwZ75LPkQy6KyRLLHx/?lang=pt>>.

Acesso em: 08 de agosto de 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Controle do câncer de mama. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade>>. Acesso em: 05 de agosto de 2021.

GAMBÔA, F. N.; Avaliação do impacto econômico da utilização do trastuzumabe subcutâneo em relação ao intravenoso, considerando a preferência de pacientes e colaboradores e a introdução dos biossimilares. Disponível em: <[https://repositorio.iscte-iul.pt/bitstream/10071/22332/1/master\\_nathalia\\_fonseca\\_gamboia.pdf](https://repositorio.iscte-iul.pt/bitstream/10071/22332/1/master_nathalia_fonseca_gamboia.pdf)>. Acesso em: 12 de setembro de 2021.

CASTRO, A. M. A.; O impacto de políticas públicas no acesso ao trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama em um Hospital Universitário. Disponível em:< <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17157/tde-08022021-151940/publico/AILAMABLAZARIASDECASTRO.pdf>>. Acesso em 23 de agosto de 2021.

SOUZA, O. L. S.; Avanços da terapia moderna no tratamento do câncer de mama. Disponível em:< <https://www.unirv.edu.br/conteudos/fckfiles/files/Avancos-da-terapia-moderna-no-tratamento-do-cancer-de-mama.pdf>>. Acesso em 11 de setembro de 2021.

CAETANO, L. S. C.; Imunoterapia no cranco da mama. Disponível em:< [https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/25606/1/Caetano\\_C%3%aartia\\_Sofia\\_Laur%3%aancia.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/25606/1/Caetano_C%3%aartia_Sofia_Laur%3%aancia.pdf)>. Acesso em: 02 de setembro de 2021

PENATTI, S. V., et al.; Imunoterapia no câncer de mama. Disponível em:< [file:///C:/Users/stefa/Downloads/1848-6934-1-PB%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/stefa/Downloads/1848-6934-1-PB%20(2).pdf)>. Acesso em: 13 de setembro de 2021.

SCHMIDT, C., et al.; Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação. Disponível em:< <https://pdfs.semanticscholar.org/900c/1959014f4767e0d4e502b9163c32b020fa09.pdf>>. Acesso em 04 de setembro de 2021.

LUENGO-BLANCCO, M., Revisão de métodos convencionais de controle de qualidade biológico de biofármacos de origem recombinante e biossimilares e perspectivas de métodos alternativos. Disponível em:< <https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/36/17>>. Acesso em: 20 de agosto de 2021.

GARCIA, M. D., et al.; Impacto dos medicamentos biossimilares utilizados na imunoterapia contra o câncer de mama no Brasil. Disponível em:< <https://www.bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/80/71>>. Acesso em: 20 de agosto de 2021.