Navegador de eventos adversos relacionados ao HER2: Um guia para profissionais de saúde de prática avançada

Este guia clínico de referência rápida oferece orientações específicas para profissionais de saúde de prática avançada (PSPAs) sobre o monitoramento e o manejo de eventos adversos (EAs) associados a terapias-alvo para o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) no câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP).

Visão geral dos efeitos adversos associados às terapias-alvo para HER2

Trastuzumabe deruxtecana (T-DXd): Conjugado anticorpo-fármaco (CAF)

Nos estudos de fase II DESTINY-Lung01 e DESTINY-Lung02, o perfil de segurança do T-DXd foi caracterizado por toxicidade hematológica, gastrointestinal e pulmonar, sendo a doença pulmonar intersticial (DPI) a toxicidade que suscitou maior preocupação clínica.[1,2]

- **DESTINY-Lung01:** Os EAs mais comuns relacionados ao tratamento foram náusea (73%), fadiga (53%), alopecia (46%), vômito (40%), neutropenia (35%) e anemia (33%). Ocorreram eventos de grau ≥3 em aproximadamente 46% dos pacientes, sendo os mais frequentes a neutropenia (19%) e a anemia (10%)
- **A DPI é o principal sinal de segurança:** a DPI foi observada em aproximadamente 26% dos pacientes. A maioria desses pacientes apresentou DPI de grau 1–2 (~20%), com ~4% apresentando DPI de grau ≥3 e ~2% apresentando DPI fatal (grau 5). A interrupção do tratamento ocorreu em 25% dos pacientes, em grande parte devido à DPI/pneumonite
- **DESTINY-Lung02:** Este estudo comparou as doses de 5,4 mg/kg e 6,4 mg/kg e confirmou que a toxicidade é dependente da dose.
  - **Na dose de 5,4 mg/kg:** os pacientes apresentaram náusea (67%), fadiga (45%), neutropenia (43%) e DPI (~15%, a DPI relacionada a medicamentos confirmada foi de 13%, principalmente de grau 1–2)
  - **Na dose de 6,4 mg/kg:** os pacientes apresentaram náusea (82%), neutropenia (56%), fadiga (50%) e DPI (a DPI relacionada a medicamentos confirmada foi de 28%, principalmente de grau 1–2), incluindo raros casos fatais. Efeitos adversos relacionados ao tratamento de grau ≥3 ocorreram em 39% (5,4 mg/kg) contra 58% (6,4 mg/kg) dos pacientes
  - **Conclusão clínica:** A dose aprovada de 5,4 mg/kg apresenta um perfil benefício-risco mais favorável do que a dose de 6,4 mg/kg, mas a vigilância da DPI continua sendo essencial em todas as consultas, independentemente da dose

Este programa independente de educação médica conta com o apoio de uma subvenção educacional concedida pela Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Este material de apoio clínico foi desenvolvido pelo corpo docente para fins educacionais. Isso não substitui as políticas institucionais nem o julgamento clínico. Os alunos devem seguir as diretrizes, autorizações e protocolos locais. Sempre confirme as decisões de tratamento com os médicos responsáveis e de acordo com as diretrizes vigentes em sua instituição.

Sevabertinibe: Inibidor da tirosina quinase (TKI) de HER2/receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) de administração oral

No ensaio clínico SOHO-01 de fase I/II, o perfil de segurança do sevabertinibe é caracterizado por toxicidade gastrointestinal e dermatológica, com um perfil pulmonar favorável.[3]

- **A diarreia é o efeito adverso mais comum:** a diarreia ocorreu em aproximadamente 82–84% dos pacientes (n = 81 pré-tratados, n = 39 primeira linha), com 3–24% dos pacientes apresentando diarreia de grau ≥3
- **Efeitos dermatológicos:** Observou-se erupção cutânea em 49–56% dos pacientes, com paroníquia/estomatite em 18–25%. Efeitos adversos de grau ≥3 relacionados ao tratamento ocorreram em 20% a 38% dos pacientes, dependendo da coorte
- **Nenhum caso de DPI:** não foram relatados casos nessa população do estudo

Zongertinibe: TKI oral seletivo para HER2

No ensaio clínico Beamion LUNG-1, a toxicidade do zongertinibe é, em geral, leve a moderada e é consistente com a inibição do alvo HER2.[4]

- **A diarreia é o efeito adverso mais comum:** Os EAs comuns em pacientes tratados com zongertinibe na dose de 120 mg incluíram diarreia (56%), erupção cutânea (33%), aspartato-aminotransferase elevada (24%), alanina-aminotransferase elevada (21%) e náusea (15%)
  - **EAs de grau ≥3 relacionados ao tratamento:** afetaram cerca de 20 a 25% dos pacientes, a interrupção do tratamento devido a efeitos adversos foi relativamente incomum (~6%)
  - **Nenhum sinal dominante de DPI** foi observado até o momento

Lista de verificação para monitoramento e reconhecimento precoce

O reconhecimento precoce e o monitoramento proativo são essenciais em todas as terapias-alvo para HER2. A lista de verificação a seguir destaca os principais domínios que os PSPAs devem avaliar.

Domínio	Considerações sobre o monitoramento (todas as terapias-alvo para HER2)	Considerações específicas sobre o monitoramento com T-DXd	Considerações específicas sobre o acompanhamento em casos de TKIs de HER2 (sevabertinibe/zongertinibe)
Estado geral	▪ Avaliar o peso, a perda de peso não intencional, o índice de desempenho ECOG, fadiga, hidratação e ingestão nutricional em cada consulta	▪ Avaliar a fadiga para detectar anemia subjacente ou DPI	▪ Avaliar a fadiga como potencialmente secundária à diarreia, à baixa ingestão oral ou à toxicidade cumulativa
Respiratório	▪ Avaliar a presença de tosse e dispneia ▪ Verificar a saturação de oxigênio em caso de sintomas	▪ PRIORIDADE MÁXIMA: DPI/pneumonite ▪ Avaliar, a cada consulta, o surgimento ou agravamento de tosse, dispneia, febre ou dessaturação ▪ Interromper o tratamento e avaliar com urgência em caso de suspeita de DPI/pneumonite	▪ Realizar monitoramento respiratório de rotina (até o momento, não foi identificado nenhum sinal significativo de doença pulmonar intersticial)

Este programa independente de educação médica conta com o apoio de uma subvenção educacional concedida pela Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Este material de apoio clínico foi desenvolvido pelo corpo docente para fins educacionais. Isso não substitui as políticas institucionais nem o julgamento clínico. Os alunos devem seguir as diretrizes, autorizações e protocolos locais. Sempre confirme as decisões de tratamento com os médicos responsáveis e de acordo com as diretrizes vigentes em sua instituição.

Domínio	Considerações sobre o monitoramento (todas as terapias-alvo para HER2)	Considerações específicas sobre o monitoramento com T-DXd	Considerações específicas sobre o acompanhamento em casos de TKIs de HER2 (sevabertinibe/zongertinibe)
Trato gastrointestinal inferior	▪ Acompanhar a frequência de evacuações, dor abdominal e estado de hidratação	▪ Acompanhar, conforme necessário (a diarreia costuma ser leve a moderada)	▪ A diarreia é o efeito tóxico predominante nessa classe ▪ Acompanhar de perto a frequência de evacuações, diarreia noturna, desidratação e eletrólitos ▪ Iniciar o tratamento antidiarreico precoce, conforme necessário
Trato gastrointestinal superior	▪ Monitorar náuseas, vômitos e perda de apetite	▪ Monitorar náuseas, vômitos e perda de apetite ▪ Recomendar o manejo antiemético proativo (profilático)	▪ Monitorar náuseas, vômitos e perda de apetite ▪ Adotar um manejo proativo do tratamento antiemético, conforme necessário
Peso / nutrição	▪ Registrar o peso em cada consulta ▪ Avaliar o apetite e o estado nutricional	▪ Monitorar perda de peso causada por náuseas ou vômitos	▪ Monitorar perda de peso causada por diarreia, estomatite ou ingestão alimentar diminuída
Pele	▪ Realizar exame cutâneo para verificar a presença de erupção cutânea e prurido	▪ A toxicidade dermatológica é menos comum, realizar uma avaliação caso surjam sintomas	▪ Recomenda-se a avaliação regular da pele devido ao aumento da frequência de toxicidades dermatológicas ▪ Monitorar erupções cutâneas, pele seca e prurido
Unhas	▪ Avaliar se há dor ou inflamação na região periungueal	▪ EAs nas unhas são raros, realizar uma avaliação caso surjam sintomas	▪ Monitorar distúrbios nas unhas/paroníquia, especialmente em casos de exposição prolongada ao tratamento
Mucosa oral	▪ Realizar exame bucal ▪ Avaliar dor/ulceração na boca	▪ Avaliar ativamente a presença de estomatite/mucosite oral em cada consulta	▪ Avaliar ativamente a presença de estomatite/mucosite oral em cada consulta
Hematologia	▪ Realizar exames regulares de hemograma completo	▪ Monitorar neutropenia, anemia e trombocitopenia	▪ A toxicidade hematológica grave é incomum, o monitoramento de rotina é suficiente
Função hepática	▪ Verificar os níveis de AST, ALT e bilirrubina	▪ O monitoramento padrão é suficiente	▪ Recomenda-se um acompanhamento mais rigoroso/mais frequente
Vigilância de infecções	▪ Monitorar febre e sinais de infecção	▪ Monitorar sinais de infecção, especialmente se o paciente apresentar neutropenia	▪ Monitorar possíveis infecções secundárias caso haja toxicidade grave na pele ou nas mucosas
Exames de imagem do tórax	▪ Realizar exames de imagem de acordo com o quadro clínico e os sintomas respiratórios	▪ Realizar TC do tórax imediatamente em caso de quaisquer novos sintomas respiratórios	▪ Não é necessário realizar exames de imagem adicionais específicos para o tratamento ▪ Realizar exames de imagem de acordo com o acompanhamento padrão da doença e com as indicações clínicas

Este programa independente de educação médica conta com o apoio de uma subvenção educacional concedida pela Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Este material de apoio clínico foi desenvolvido pelo corpo docente para fins educacionais. Isso não substitui as políticas institucionais nem o julgamento clínico. Os alunos devem seguir as diretrizes, autorizações e protocolos locais. Sempre confirme as decisões de tratamento com os médicos responsáveis e de acordo com as diretrizes vigentes em sua instituição.

Manejo de EA, cuidados de suporte e escalonamento

Esta seção descreve as principais etapas de manejo e os procedimentos de escalonamento para apoiar a intervenção oportuna em caso de EAs associados às terapias que têm HER2 como alvo.

SINAIS DE ALERTA UNIVERSAIS PARA QUALQUER MEDICAMENTO QUE TEM HER2 COMO ALVO

Escalonar **imediatamente** se algum dos seguintes sintomas estiver presente, independentemente do tratamento que o paciente esteja recebendo:

- Surgimento ou agravamento de dispneia ou tosse
- Diarreia intensa
- Febre ≥38 °C
- Incapacidade de comer ou beber
- Rápido declínio clínico
- Icterícia / urina escura

Respiratório (risco crítico de DPI com T-DXd)	Sinais e sintomas	Ação
VERDE: Continuar o tratamento	▪ Ausência de tosse ou dispneia ▪ SpO_2 estável	▪ Continuar o tratamento e o acompanhamento de rotina
LARANJA: Avaliação urgente (≤24–48 h)	▪ Surgimento de tosse leve ▪ Dispneia leve ao esforço ▪ Febre baixa ▪ Ligeira redução da SpO_2 em relação ao valor basal	▪ **Suspender o T-DXd até nova análise** ▪ Notificar o oncologista ▪ Considerar TC de tórax
VERMELHO: AÇÕES DE EMERGÊNCIA	▪ Surgimento ou agravamento de dispneia ▪ $SpO_2 \leq 90\%$ ▪ Tosse persistente + febre ▪ Qualquer suspeita de DPI/ pneumonite nos exames de imagem	▪ **SUSPENDER imediatamente o tratamento com T-DXd** ▪ TC de emergência + internação hospitalar ▪ Iniciar o tratamento com corticosteroides sob orientação do médico responsável pelo caso ▪ Encaminhamento imediato para os serviços de oncologia e pneumologia

Diarreia (principal efeito tóxico associado aos TKIs)	Sinais e sintomas	Ação
VERDE: Continuar o tratamento	▪ ≤3 evacuações/dia acima do valor basal	▪ Hidratação recomendada ▪ Continuar o tratamento
LARANJA: Avaliação urgente (≤24–48 h)	▪ ≥4 evacuações/dia acima do valor basal ▪ Diarreia noturna ▪ Desidratação leve	▪ Iniciar o tratamento com loperamida imediatamente ▪ Iniciar a reidratação oral ▪ Considerar a suspensão temporária do TKI ▪ Acompanhamento pela enfermagem em 24 horas
VERMELHO: AÇÕES DE EMERGÊNCIA	▪ ≥7 evacuações/dia acima do valor basal (Grau ≥3) ▪ Sinais de desidratação (hipotensão, confusão, síncope, tontura) ▪ Incapacidade de manter a ingestão ▪ Suspeita de desequilíbrio eletrolítico	▪ **SUSPENDER imediatamente o tratamento com TKI de HER2** ▪ Administrar fluidos + eletrólitos IV ▪ Avaliação médica no mesmo dia ▪ Considerar a consulta com um gastro-enterologista se o quadro for refratário

Este programa independente de educação médica conta com o apoio de uma subvenção educacional concedida pela Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Este material de apoio clínico foi desenvolvido pelo corpo docente para fins educacionais. Isso não substitui as políticas institucionais nem o julgamento clínico. Os alunos devem seguir as diretrizes, autorizações e protocolos locais. Sempre confirme as decisões de tratamento com os médicos responsáveis e de acordo com as diretrizes vigentes em sua instituição.

Náusea/vômito	Sinais e sintomas	Ação
VERDE: Continuar o tratamento	▪ Apenas náusea leve	▪ Realizar monitoramento de rotina
LARANJA: Avaliação urgente (≤24–48 h)	▪ Náusea persistente ±vômito ▪ Ingestão diminuída	▪ Intensificar o uso de antieméticos ▪ Acompanhar a hidratação
VERMELHO: AÇÕES DE EMERGÊNCIA	▪ Vômitos persistentes ▪ Incapacidade de reter líquidos	▪ **Interromper/suspender o tratamento, se necessário** ▪ Administrar fluidos IV ▪ Avaliação médica urgente

Pele	Sinais e sintomas	Ação
VERDE: Continuar o tratamento	▪ Secura leve	▪ Recomendar emolientes
LARANJA: Avaliação urgente (≤24–48 h)	▪ Erupção cutânea/prurido ▪ Desconforto moderado	▪ Administrar corticoides tópicos, com ou sem anti-histamínicos
VERMELHO: AÇÕES DE EMERGÊNCIA	▪ Erupção cutânea grave ▪ Infecção ou impacto funcional	▪ **Interromper o tratamento** ▪ Encaminhamento para a dermatologia

Toxicidade oral	Sinais e sintomas	Ação
VERDE: Continuar o tratamento	▪ Ausência de sintomas	▪ Orientar sobre higiene bucal
LARANJA: Avaliação urgente (≤24–48 h)	▪ Estomatite leve	▪ Recomendar enxaguantes bucais e analgésicos
VERMELHO: AÇÕES DE EMERGÊNCIA	▪ Incapacidade de comer ou beber	▪ **Interromper o tratamento** ▪ Oferecer apoio nutricional

Fígado	Sinais e sintomas	Ação
VERDE: Continuar o tratamento	▪ TFH normais	▪ Realizar monitoramento de rotina
LARANJA: Avaliação urgente (≤24–48 h)	▪ Elevação leve dos níveis de AST/ALT (<3x LSN)	▪ Repetir exames laboratoriais ▪ Monitorar as tendências
VERMELHO: AÇÕES DE EMERGÊNCIA	▪ AST/ALT ≥ 3–5 vezes LSN ▪ Elevação da bilirrubina ▪ Icterícia ▪ Urina escura	▪ **Interromper o tratamento imediatamente** ▪ Realizar testes de função hepática com urgência ▪ Encaminhar para o serviço de hepatologia em caso de quadro grave ou de causa indeterminada

Este programa independente de educação médica conta com o apoio de uma subvenção educacional concedida pela Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Este material de apoio clínico foi desenvolvido pelo corpo docente para fins educacionais. Isso não substitui as políticas institucionais nem o julgamento clínico. Os alunos devem seguir as diretrizes, autorizações e protocolos locais. Sempre confirme as decisões de tratamento com os médicos responsáveis e de acordo com as diretrizes vigentes em sua instituição.

Hematologia	Sinais e sintomas	Ação
VERDE: Continuar o tratamento	▪ Hemograma completo estável	▪ Realizar monitoramento de rotina
LARANJA: Avaliação urgente (≤24–48 h)	▪ Citopenia leve ▪ Citopenia grave assintomática (ausência de febre ou sangramento)	▪ Acompanhar / adiar o ciclo de tratamento com T-DXd, se necessário ▪ Realizar avaliação e monitoramento imediatos da citopenia
VERMELHO: AÇÕES DE EMERGÊNCIA	▪ Neutropenia febril ▪ Citopenia grave acompanhada de febre ou sangramento ativo	▪ **Internação hospitalar imediata** ▪ A neutropenia febril requer avaliação urgente, a internação hospitalar é necessária para a maioria dos pacientes, sendo o tratamento ambulatorial indicado apenas para pacientes de baixo risco ▪ Administrar antibióticos por via intravenosa em caso de febre ▪ Parecer da hematologia para G-CSF / transfusão

Dicas para aconselhamento e educação do paciente

O aconselhamento eficaz dos pacientes é essencial para garantir o uso seguro e consistente das terapias-alvo para HER2. As dicas a seguir ajudam os PSPAs a reforçar comportamentos-chave de autocuidado.

- **Compreender os objetivos do tratamento:** Explicar o propósito do tratamento, os benefícios esperados e a importância de seguir a terapia conforme prescrita ou comparecer às consultas agendadas para a infusão
- **Comunicação com a equipe médica:** Incentivar os pacientes a relatar novos sintomas logo que surgirem, em vez de esperar até a próxima consulta agendada. A intervenção precoce pode prevenir complicações e evitar interrupções no tratamento
- **Diário de sintomas:** Recomenda-se manter um registro diário dos sintomas, das evacuações, do apetite, das variações de peso, da temperatura e de quaisquer novos medicamentos tomados
- **Adesão à medicação:** No caso dos TKIs de HER2 para uso oral, enfatize a importância de tomar o medicamento exatamente conforme prescrito, no mesmo horário todos os dias, e de não alterar as doses sem consultar a equipe de saúde
- **Doses esquecidas (medicamentos orais):** Orientar os pacientes a seguirem as orientações específicas do tratamento fornecidas pela equipe de atendimento e a não dobrarem a dose caso uma dose seja esquecida
- **Hidratação:** Incentivar a ingestão adequada de líquidos, especialmente em caso de diarreia, vômitos ou redução da ingestão oral
- **Nutrição:** Orientar os pacientes a fazer refeições pequenas e frequentes e a manter uma ingestão adequada de calorias e proteínas. O encaminhamento a um nutricionista pode ser benéfico caso haja diminuição do apetite ou perda de peso
- **Controle da fadiga:** Incentivar a prática regular de atividade física leve, na medida do possível, o descanso adequado e a comunicação de qualquer fadiga que interfira nas atividades diárias

Este programa independente de educação médica conta com o apoio de uma subvenção educacional concedida pela Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Este material de apoio clínico foi desenvolvido pelo corpo docente para fins educacionais. Isso não substitui as políticas institucionais nem o julgamento clínico. Os alunos devem seguir as diretrizes, autorizações e protocolos locais. Sempre confirme as decisões de tratamento com os médicos responsáveis e de acordo com as diretrizes vigentes em sua instituição.

INSTRUIR OS PACIENTES A ENTRAR EM CONTATO COM SUA EQUIPE DE SAÚDE IMEDIATAMENTE CASO APRESENTEM:

- Surgimento ou agravamento de falta de ar
- Surgimento ou agravamento de tosse
- Febre ≥38 °C (100,4 °F)
- Diarreia grave ou persistente
- Incapacidade de se alimentar ou beber adequadamente
- Vômitos persistentes
- Perda significativa de peso
- Erupção cutânea grave ou alterações dolorosas nas unhas
- Feridas na boca que prejudicam a alimentação ou a ingestão de líquidos
- Olhos ou pele amarelados ou urina escura

Referências

1. Li BT, Smit EF, et al Trastuzumab deruxtecan in *HER2*-mutant non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2022;386(3):241–251.
2. Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non–small-cell lung cancer: Primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial. J Clin Oncol 2023;41(31):4852–4863.
3. Loong HH, et al. Safety and antitumor activity of BAY 2927088 (sevabertinib), a HER2/EGFR tyrosine kinase inhibitor, in HER2-mutant NSCLC: the SOHO-01 trial. J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):8504).
4. Heymach JV, et al. Zongertinib in previously treated HER2-mutant non-small cell lung cancer. N Engl J Med. 2025;392(23):2321–2333.

Abreviaturas

ALT, alanina aminotransferase
AST, aspartato aminotransferase
CAF, conjugado anticorpo-fármaco
CBC, hemograma complete
CPCN, câncer de pulmão de células não pequenas
DPI, doença pulmonar intersticial
EA, evento adverso
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico
G-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos
HER2, receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
IV, intravenoso;
TFH, testes de função hepatica
LSN, limite superior de normalidade
SPA, profissional de saúde de prática avançada
SpO_2, saturação periférica de oxigênio
TC, tomografia computadorizada
T-DXd, trastuzumabe deruxtecana
TKI, inibidor da tirosina quinase

Este programa independente de educação médica conta com o apoio de uma subvenção educacional concedida pela Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Este material de apoio clínico foi desenvolvido pelo corpo docente para fins educacionais. Isso não substitui as políticas institucionais nem o julgamento clínico. Os alunos devem seguir as diretrizes, autorizações e protocolos locais. Sempre confirme as decisões de tratamento com os médicos responsáveis e de acordo com as diretrizes vigentes em sua instituição.