

# ANTICORPOS MONOCLONAIS NO COMBATE DE CÉLULAS TUMORAIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

**SANTOS, Bruna de Souza dos**

bruninha\_bss@hotmail.com

Centro de Pós Graduação Oswaldo Cruz

**Resumo:** *As terapias monoclonais são fármacos que agem seletivamente nas células tumorais. Sendo assim, a presente pesquisa teve como objeto de estudo as particularidades da terapia monoclonal no combate às células tumorais. O objetivo geral foi apontar as principais características da terapia monoclonal no combate ao câncer; e os objetivos específicos foram identificar as indicações e a aplicabilidade dos anticorpos monoclonais no combate às células tumorais e indicar as dificuldades e complicações da utilização dos anticorpos monoclonais no combate ao câncer. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, realizada através de abordagem qualitativa e de natureza exploratória; realizada por meio de busca de publicações no site da Biblioteca Virtual de Saúde, entre os anos de publicação de 2014 a 2018, utilizando os seguintes descritores: “anticorpos monoclonais”, “tratamento” e “câncer”. A análise das publicações permitiu a seguinte categorização dos resultados: indicações e aplicabilidade da terapia monoclonal dos anticorpos monoclonais no combate às células tumorais e dificuldades e complicações da utilização dos anticorpos monoclonais no combate ao câncer. A análise dos dados obtidos por meio da análise sistemática das publicações encontradas permitiu concluir que a terapia monoclonal representa um importante recurso farmacológico para o combate ao câncer. Cabe, portanto, aos profissionais de saúde, em especial os farmacêuticos, a elaboração de pesquisas que abordem o tema proposto a fim de corroborar a aplicabilidade da terapêutica com anticorpos monoclonais.*

**Palavras-chave:** *Terapia monoclonal. Anticorpos monoclonais. Células tumorais*

**Abstract:** *Monoclonal therapies are drugs that selectively act on tumor cells. Thus, the present study had the purpose of studying the particularities of monoclonal therapy in the fight against tumor cells. The general objective was to identify the main characteristics of monoclonal therapy in the fight against cancer; and the specific objectives were to identify the indications and applicability of monoclonal antibodies in the fight against tumor cells and to indicate the difficulties and complications of the use of monoclonal antibodies in the fight against cancer. It is a bibliographical research, carried out through a qualitative and exploratory approach; carried out by searching for publications on the VHL site between the years of publication from 2014 to 2018, using the following descriptors: "monoclonal antibodies", "treatment" and "cancer". The analysis of the publications allowed the following categorization of the results: indications and applicability of the monoclonal therapy of the monoclonal antibodies in the fight against the tumor cells and difficulties and complications of the use of the monoclonal antibodies in the fight against cancer. The analysis of the data obtained through the systematic analysis of the publications found allowed us to conclude that monoclonal therapy represents an important pharmacological resource for the fight against cancer. It is therefore the responsibility of health professionals, especially*

*pharmacists, to conduct research that addresses the proposed topic in order to corroborate the applicability of monoclonal antibody therapy.*

**Keywords:** *Monoclonal therapy. Monoclonal antibodies. Tumor cells.*

## 1. INTRODUÇÃO

As terapias com alvo molecular são um conjunto de fármacos que agem de maneira seletiva nas células tumorais. Elas têm sido a principal estratégia de pesquisas que buscam definir esquemas terapêuticos mais eficazes e menos tóxicos no tratamento de doenças como câncer.

Nesse âmbito, o tratamento do câncer propriamente dito, oferece um relevante campo para aplicação de tal terapia, uma vez que os anticorpos monoclonais são específicos para proteínas da membrana de células tumorais, ou células “alvo”.

Tendo em vista que as células cancerígenas apresentam características específicas e alto poder de invasão e multiplicação, a presente pesquisa teve como objeto de estudo as particularidades da terapia monoclonal no combate às células tumorais. Sendo assim, foram estabelecidos os seguintes objetivos para o presente estudo: identificar as indicações e a aplicabilidade dos anticorpos monoclonais no combate às células tumorais e indicar as dificuldades e complicações da utilização dos anticorpos monoclonais no combate ao câncer.

O interesse pelo tema surgiu a partir do desafio de entender o mecanismo farmacológico dos anticorpos monoclonais diante das células tumorais. Além disso, o desejo em conhecer a indicação de tal terapia, suas contraindicações e efeitos adversos, motivaram o aprofundamento sobre o presente assunto.

Ao final do estudo, pretende-se contribuir, no nível acadêmico, para futuros estudos acerca do tema proposto, servir como texto de base para discussões e leitura entre alunos e docentes, além de representar um documento para aprimoramento técnico de futuros profissionais.

Na esfera profissional, almeja-se propagar o conhecimento obtido de acordo com as publicações pesquisadas. E no âmbito social, deseja-se colaborar para a propagação da informação a fim de que a população conheça a terapia monoclonal e suas vantagens quando comparada com a quimioterapia convencional.

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, realizada através de abordagem qualitativa e de natureza exploratória.

O levantamento bibliográfico foi desenvolvido a partir de artigos científicos publicados nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de dados de enfermagem (BDENF), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), acessados através do site da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) entre os anos de publicação de 2014 a 2018, utilizando os seguintes descritores: “anticorpos monoclonais”, “tratamento” e “câncer”; com a finalidade de conhecer as diferentes contribuições científicas sobre o tema.

O critério de exclusão foi o recorte temporal supracitado, o uso dos descritores já apontados, a disponibilidade de texto na íntegra e em língua portuguesa. Sendo assim, foram encontradas seis publicações para compor a revisão.

## **2. CÂNCER E ANTICORPOS MONOCLONAIS**

O câncer é basicamente uma doença de células, caracterizada por um desvio dos mecanismos de controle que dirigem a proliferação e diferenciação celulares. As células que sofreram transformação neoplásica proliferam excessivamente e formam tumores locais que podem comprimir ou invadir estruturas normais adjacentes (KATZUNG, 1994).

Nos últimos anos, a elucidação de alterações genéticas e expressões fenotípicas como características de tipos específicos de cânceres permitiram aos pesquisadores identificar alvos potenciais, que resultaram no desenvolvimento de vários agentes antitumorais. Dentre estes, os anticorpos monoclonais (AM) representam, na atualidade, o grupo mais variado e bem estudado, além de ser um dos mais utilizados em oncologia (DEL DEBBIO, 2007).

Os tumores possuem antígenos que podem desencadear respostas imunes por parte de seus portadores e, a manipulação dessas respostas constitui o propósito da imunoterapia antineoplásica que utiliza anticorpos monoclonais (FREIRE, 2005).

Os anticorpos monoclonais, como terapia alvo, tem alta especificidade com poucos efeitos colaterais e é o foco de muitas pesquisas nas doenças que necessitam de tratamento clínico ou cirúrgico agressivo. Os anticorpos monoclonais podem ser aplicados intactos ou acoplados a outra molécula, por exemplo, um átomo fortemente radioativo, como o  $I^{131}$ , este com objetivo de destruir uma célula alvo. Alguns anticorpos monoclonais têm sido introduzidos na medicina para suprimir o sistema imune (como Muromomab-CD3, Omalizumab) e para destruir ou inibir células malignas (por exemplo, Rituxima, Alemtuzumab) (RANADE, 1989).

Os nomes genéricos dos AM apresentam sufixos para designar os tipos de anticorpos, os murinos são “omabe”, quiméricos são “ximabe”, humanizados são “zumabe” e os AM completamente humanos são “umabe” (DEL DEBBIO, 2007).

A seleção de alvos específicos representa a chave para o sucesso da criação de AM usados na terapia do câncer. O alvo ideal para o AM deve ser seletivamente ou altamente expresso por células tumorais e não por células normais; estável na superfície celular para que possa ser reconhecido; expresso por todas ou quase todas as células tumorais, em vários tipos tumorais e estar funcionalmente envolvido no processo tumoral (ANELLI, 2004).

Atualmente, a quimioterapia é, dentre as modalidades de tratamento, a que possui maior incidência de cura de muitos tumores incluindo os mais avançados e a que mais aumenta a sobrevida dos portadores de câncer. Utiliza agentes químicos que interferem no processo de crescimento e divisão celular podendo ser usados tanto isolados como em combinação com a finalidade de eliminar células tumorais do organismo. São administrados pelas vias oral, intramuscular, subcutânea, intravenosa, intra-arterial, intratecal, intraperitoneal, intravesical, aplicação tópica e intrarretal, sendo a intravenosa a mais utilizada (BONASSA, 2005).

## **3. INDICAÇÕES E APLICABILIDADE DA TERAPIA MONOCLONAL DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS NO COMBATE ÀS CÉLULAS TUMORAIS**

Nas últimas décadas, em decorrência do advento de novas tecnologias e avanços na ciência, houve um aumento na expectativa de vida da população mundial e um crescimento considerável na incidência de doenças crônico-degenerativas, como por exemplo, o câncer (FERREIRA, 2017).

Assim como, o perfil das doenças vem mudando gradativamente, a terapêutica farmacológica também. Sendo assim, a terapia com anticorpos monoclonais (mAbs) têm sido indicados como tecnologia inovadora para o tratamento de alguns tipos de câncer, por serem

capazes de alvejar e matar seletivamente células tumorais, ou seja, os mAbs são considerados importantes para tratamento e diagnóstico, devido à sua especificidade ao antígeno (VIDAL, 2018).

Como exemplo pode-se citar o nivolumabe, que é indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático), CID C43 – melanoma maligno da pele. Ele foi associado com melhoras na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão da doença em pacientes com melanoma avançado metastático, em comparação com o dacarbazina. (BARBOSA, 2017) Além disso, o nivolumabe é indicado para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com antiangiogênico (SILVA, 2017).

Algumas terapias-alvo com anticorpos monoclonais também contribuem no tratamento de carcinogênese do câncer colorretal, porém, apenas alguns pacientes podem se beneficiar dessa abordagem devido à resistência dos tumores a essas drogas. Na maioria das vezes essas abordagens são complementares, podem ser neoadjuvante ou adjuvante dependendo do esquema terapêutico (FERREIRA, 2017).

**Quadro 1:** Classificação dos anticorpos monoclonais comercializados, de acordo com alvo, ano de registro e indicação clínica principal.

<b>Antígeno-alvo</b>	<b>Anticorpo monoclonal</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Ano de registro</b>	<b>Indicação clínica</b>
PD1	Nivolumabe	Opdivo®	2016	Melanoma; pulmão; células renais
CTLA-4	Ipilimumabe	Yervoy®	2012	Melanoma
CD30	Brentuximabe vedotina	Adcetris®	2014	Linfoma de Hodgkin CD30+; linfoma anaplásico de grandes células sistêmico
FCEV	Bevacizumabe	Avastin®	2005	Colorretal; pulmão; mama; células renais; ovário, tuba uterina e peritoneal; colo do útero
	Ramucirumabe	Cyramza®	2016	Gástrico
EGFR	Cetuximabe	Erbitux®	2006	Colorretal; cabeça e pescoço
	Nimotuzumabe	Cimaher®	2009	Gliomas (população pediátrica)
	Panitumumabe	Vectibix®	2010	Colorretal
CD20	Rituximabe	Mabthers®	1998	Linfoma não-Hodgkin; leucemia linfocítica crônica; artrite reumatoide e vasculites
	Obinutuzumabe	Gazyva®	2015	Leucemia linfocítica crônica
	Ofatumumabe	Arzerra®	2015	Leucemia linfocítica crônica

HER2	Pertuzumabe	Perjeta®	2013	Mama
	Trastuzumabe	Herceptin®	1999	Mama; gástrico
	Trastuzumabe entansina	Kadcyla®	2014	Mama

FONTE: VIDAL, 2018

#### **4. DIFICULDADES E COMPLICAÇÕES DA UTILIZAÇÃO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS NO COMBATE AO CÂNCER**

Alguns fatores dificultam a chegada dos anticorpos monoclonais até os doentes que necessitam do seu uso e existem ainda aqueles que repercutem negativamente durante seu uso (BRASIL, 2017).

O alto preço de venda dessas medicações é o principal parâmetro que influencia a relação de custo-efetividade do medicamento. Neste sentido, a negociação de preços com o fabricante poderia ser uma alternativa visando possibilitar o acesso ao medicamento às pacientes do SUS (BRASIL, 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os custos com os novos medicamentos para câncer mais que dobraram entre os anos de 2005 e 2015, sem necessariamente representarem um aumento significativo na sobrevivência dos pacientes. Nos Estados Unidos, em 2008, um tratamento de 18 semanas de um único paciente com o mAb cetuximabe já custava, em média, cerca de 80 mil dólares. Da mesma forma, o bevacizumabe custava, em média, para tratar um único paciente com câncer de mama metastático, 90 mil dólares (WHO, 2015).

Ressalta-se, entretanto, a necessidade de redução do seu custo, uma vez que não é considerado uma alternativa atualmente custo-efetiva no contexto de outros países e tem potencial para um substancial impacto orçamentário (SILVA, 2017).

Além disso, identificou-se que quase metade dos registros sanitários ativos de mAbs para tratamento de câncer no mercado brasileiro é de domínio de uma única empresa farmacêutica. Essa empresa domina outros mercados, mas nem todos os mercados farmacêuticos e biotecnológicos, o que contribui para corroborar a discussão sobre oligopólio diferenciado. A baixa competitividade do mercado contribui para a prática de altos preços, favorecendo o acesso desigual a tratamentos inovadores em oncologia (VIDAL, 2018).

A entrada dos mABs em alguns mercados no mundo não se faz da mesma maneira, sendo influenciada por diversos fatores não só técnico-científicos, mas também mercadológicos (VIDAL, 2018).

Sendo assim, o custo e a pequena concorrência no mercado dos anticorpos monoclonais dificultam imensamente a aquisição do mesmo, tornando inviável o uso para a grande maioria dos pacientes.

Dentre o universo de complicações como efeitos colaterais medicamentosos, pode-se dizer que os anticorpos monoclonais produzem alterações miocárdicas, em grande parte reversíveis. Importante é destacar que a associação de antraciclina e anticorpos monoclonais pode provocar cardiotoxicidade com uma incidência maior de 40%, especialmente em pacientes idosos (FASSIO, 2017).

## 5. CONSIDERAÇÕES

A análise dos dados obtidos por meio da análise sistemática das publicações encontradas permitiu concluir que a terapia monoclonal representa um importante recurso farmacológico para o combate ao câncer.

Quanto às indicações e aplicabilidade da terapia monoclonal dos anticorpos monoclonais no combate às células tumorais, diversas são as medicações usadas e várias são as indicações das mesmas. O fato dessa possibilidade terapêutica bombardear apenas as células envolvidas no processo patológico infere aos mABs a sua relevância.

Em relação às dificuldades da utilização dos anticorpos monoclonais no combate ao câncer, o alto custo representa um fator quase uma impossibilidade de seu uso, principalmente para aqueles pacientes dependentes do Sistema Único de Saúde. Além disso, a falta de concorrência de empresas farmacológicas restringe ainda mais a possibilidade de redução do valor cobrado.

Por fim, algumas complicações estão presentes com o uso da terapêutica monoclonal, como efeitos cardíacos de toxicidade, principalmente em pacientes idosos. Uma vez conhecida essa possibilidade, medidas preventivas ou terapêuticas adicionais podem ser instituídas a fim de minimizar os danos ao paciente.

Cabe, portanto, aos profissionais de saúde, em especial os farmacêuticos, a elaboração de pesquisas que abordem o tema proposto a fim de corroborar a aplicabilidade da terapêutica com anticorpos monoclonais. Dessa maneira, não só os pacientes serão contemplados com a possibilidade da cura do câncer, mas também toda a sociedade que mesmo indiretamente, sofre com a agressividade e violência de mortes muitas vezes passíveis de serem evitadas.

## REFERÊNCIAS

ANELLI A, CUBERO DIG. Terapia antineoplásica direcionada a alvos moleculares. **Prática Hospitalar** 2004; 6(34):13-24.

BARBOSA WB. Nivolumabe para o tratamento do melanoma. **Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES**. 2017.

BONASSA EMA. **Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica**. In: Bonassa EMA, Santana TR. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. São Paulo (SP): Atheneu; 2005. p. 3-19.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel**. Relatório de recomendação. Dezembro / 2017.

DEL DEBBIO CB, TONON LM, SECOLI SR. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. **Revista Gaúcha de Enfermagem** 2007;28(1):133-42.

FASSIO RCC, CASTILLO JMD. Aplicação da Ecocardiografia na Detecção Precoce de Cardiotoxicidade por Quimioterapia. **Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc**. 2017;30(1):8-12.

FERREIRA EE. **PGE2 induz transição epitélio-mesenquimal em célula de câncer colorretal.** Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA. Dissertação de Mestrado – Oncologia. 2017.

FREIRE CAR. Terapia Biológica. In: Forones NM, coordenador, Filho RJG, Tadokoro H, Freire CAR. **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar: oncologia.** Barueri (SP): Manole; 2005. p. 391-404.

KATZUNG BC. **Farmacologia básica e clínica.** Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1994, p. 579.

RANADE VV. Drug delivery systems-2. Site-specific drug delivery utilizing monoclonal antibodies. **Clin pharmacol.** 1989; 29: 873-84.

SILVA MRR. Nivolumabe para o tratamento do carcinoma de células renais avançado. **Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES.** 2017.

VIDAL TJ et al. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **Cad. Saúde Pública** 2018; 34(12):e00010918.

WHO Regional Office for Europe. **Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for col - laboration and research.** Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015.