



**ANTICORPOS MONOCLONAIS COMO ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA NA
TERAPIA DO CÂNCER**

Mayara Luiza de Moura

Orientadora: Profa. Me. Laís de Brito Rodrigues

Trindade-GO
2020

FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES

**ANTICORPOS MONOCLONAIS COMO ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA NA
TERAPIA DO CÂNCER**

Mayara Luiza de Moura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Me. Laís de Brito Rodrigues

Trindade - GO
2020

Mayara Luiza de Moura

**ANTICORPOS MONOCLONAIS COMO ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA NA
TERAPIA DO CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Farmácia,
aprovada pela seguinte banca
examinadora:

Profa. Me. Laís de Brito Rodrigues
Faculdade União de Goyazes

Prof. Me. Gláucio Freitas Oliveira e Silva
Faculdade União de Goyazes

Profa. Me. Lara Barroso Brito Prado
Faculdade de Inhumas

Trindade - GO

05/08/2020

ANTICORPOS MONOCLONAIS COMO ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA NA TERAPIA DO CÂNCER

Mayara Luiza de Moura ¹
Laís de Brito Rodrigues ²

RESUMO

INTRODUÇÃO: o câncer a segunda principal causa de mortes no mundo e dentre as formas de tratamento, destaca-se o uso de anticorpos monoclonais devido a sua alta especificidade à célula cancerosa, além da baixa toxicidade. **OBJETIVOS:** evidenciar a importância dos anticorpos monoclonais como forma de tratamento farmacológico na terapia ao câncer. colocar o objetivo geral. **METODOLOGIA:** trata-se de um estudo bibliográfico exploratório realizado por meio de revisão literária. **RESULTADOS:** os anticorpos monoclonais mais comumente utilizados na prática clínica são: Trastuzumabe (21,4%), Bevacizumabe (17,9%), Rituximabe (17,9%), Cetuximabe (14,3%), Alemtuzumabe (7,1%), Gemtuzumabe (7,1%), Ibritumomabe (7,1%), Obinutuzumabe (3,6%) e Tositumomabe (3,6%). **CONCLUSÃO:** os anticorpos monoclonais podem ser utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer, pois possuem efeitos terapêuticos extremamente eficazes somado a poucos efeitos colaterais, devido a sua ampla capacidade de direcionamento para a célula alvo, ou seja, o antígeno específico. Merecem destaque os anticorpos monoclonais humanizados, pois apresenta maior sequência de material humano o que diminui consideravelmente a resposta imunológica ao biofármaco.

PALAVRAS-CHAVE: farmacoterapia, terapia oncológica, biofármacos, terapia anti-câncer, imunologia.

MONOCLONAL ANTIBODIES AS A PHARMACOLOGICAL ALTERNATIVE IN CANCER THERAPY

ABSTRACT

INTRODUCTION: cancer is the second cause of death in the world. The use of monoclonal antibodies in the treatment of different types of cancer is highly spread due to its specificity and its low toxicity to health cells. **OBJECTIVES:** highlight the role of use of monoclonal antibodies in cancer therapy. **METHODOLOGY:** exploratory bibliographic study, carried out through literary review. **RESULTS:** the monoclonal antibodies most commonly used in clinical practice are: Trastuzumab (21.4%), Bevacizumab (17.9%), Rituximab (17.9%), Cetuximab (14.3%), Alemtuzumab (7.1 %), Gemtuzumab (7.1%), Ibritumomab (7.1%), Obinutuzumab (3.6%) and Tositumomab (3.6%). **CONCLUSION:** monoclonal antibodies can be used in the treatment of various types of cancer because they have extremely effective therapeutic effects and low side effects to their ability to reach the target cell. Humanized monoclonal antibodies are the safest because they have a greater sequence of human genetic sequence, which reduces considerably the immune response against these biopharmaceuticals.

KEYWORDS: Monoclonal antibodies; Medicines; Pharmacotherapy; Biopharmaceuticals; Oncology.

¹Acadêmico do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes.

²Orientador: Profa. Mestre, pela Universidade Federal de Goiás.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um termo que abrange um conjunto de mais de cem doenças que têm como denominador comum, o crescimento desordenado de células capazes de invadir tecidos e órgãos (SACOMAN, 2007).

Ao longo de muitos séculos, o câncer foi considerado como uma doença de países desenvolvidos. A partir de 1980 esse perfil foi alterado, sendo que a maior parcela dos novos casos de cânceres pôde ser observada em países em desenvolvimento, convertendo-se dessa forma, em um evidente problema de saúde pública mundial (INCA, 2012).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o câncer é a segunda principal causa de mortes no mundo. A incidência e a mortalidade pela doença vêm aumentando, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco, especialmente àqueles relacionados ao desenvolvimento socioeconômico (OPAS/OMS, 2018; INCA, 2020).

A mais recente estimativa, realizada no ano de 2018, aponta que no mundo ocorreram 18 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de óbitos. A incidência varia com o tipo de câncer (TABELA 1), sendo os cânceres de pulmão e mama os mais incidentes no mundo (INCA, 2020).

TABELA 1. Tipos de cânceres mais incidentes no mundo no ano de 2018.

Tipo de câncer	Número de casos
Pulmão	2,1 milhões
Mama	2,1 milhões
Cólon e reto	1,8 milhões
Próstata	1,3 milhões
Pele não-melanoma	1,1 milhões
Estômago	1,0 milhão

Fonte: OPAS/OMS, 2018; INCA, 2020.

No Brasil, entre os anos de 2020 e 2022 a estimativa aponta que ocorrerão 625 mil novos casos. O câncer de pele não-melanoma será o mais incidente, seguido pelos cânceres de mama, próstata, cólon e reto, pulmão e estômago. Trazendo para o cenário regional, a Região Centro-Oeste, tem em seu perfil os cânceres de colo do útero e o estômago entre os mais incidentes. Ainda de acordo

com o Instituto Nacional do Câncer, Goiás apresentará aproximadamente 7 mil novos casos em 2020 (INCA, 2020).

Existem três tipos principais de tratamento para o câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo a última utilizada há cerca de 70 anos. O advento da quimioterapia moderna data da década de 1940 quando foi observado pela primeira vez, que agentes alquilantes altamente reativos eram capazes de induzir remissões em cânceres malignos até então sem tratamento (ALMEIDA et al., 2005; GOLAN et al., 2011; SAK, 2012).

O uso clínico desses fármacos foi evidenciado por observações em marinheiros expostos a esses agentes durante a Segunda Guerra Mundial. Foi constatado que, após exposição, os marinheiros apresentaram uma redução considerável nas células hematopoiéticas. Essa constatação sugeriu que esses fármacos poderiam ter utilidade no tratamento de cânceres malignos derivados do sangue, como leucemias e linfomas. Pouco tempo depois, foi sugerido que os agentes alquilantes também poderiam ser úteis na farmacoterapia de cânceres epiteliais, carcinomas e sarcomas (GOLAN et al., 2011).

A ciclofosfamida (FIGURA 1) é um agente alquilante amplamente utilizado para o tratamento de cânceres malignos, tal qual o câncer de mama e o mieloma múltiplo. A administração desse fármaco pode ser pela via oral ou via intravenosa (SUAREZ-ALMAZOR et al., 2000; TELES et al., 2017). Simplificadamente, seu mecanismo de ação consiste na interação com o DNA da célula cancerosa durante o ciclo celular, impedindo a transcrição e o processo de tradução do DNA. A ciclofosfamida pode causar alguns efeitos colaterais importantes, incluindo supressão da medula óssea, suscetibilidade a infecções, esterilidade, amenorreia, além de toxicidade renal e cistite (GOLAN et al., 2011; TELES et al., 2017).

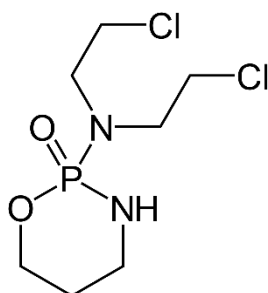


FIGURA 1. Fórmula estrutural da ciclofosfamida.

Fonte: EMADI; JONES; BRODSKY, 2009.

O objetivo primário da quimioterapia é eliminar as células cancerosas preservando as normais. No entanto, a maioria dos agentes quimioterápicos convencionais atua de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto células saudáveis, incluindo àquelas de crescimento rápido, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imune (DELDEBBIO; TONON; SECOLI, 2007; KATZUNG, 2010). Isso pode explicar a maior parte dos efeitos colaterais provenientes dessa farmacoterapia: náuseas, perda de cabelo e supressão do sistema imunológico, o que leva à susceptibilidade a infecções (TELES et al., 2017).

Embora a pesquisa de novos agentes esteja em crescente desenvolvimento, a sua toxicidade a tecidos normais e as reações adversas, oferecem um grande obstáculo para ao tratamento, principalmente em se tratando da adesão do paciente (SAK, 2012). Além disso, um dos maiores desafios na farmacoterapia anticâncer consiste na resistência aos agentes quimioterápicos convencionais. Em vista disso, um dos principais objetivos da pesquisa científica é centrado na descoberta e desenvolvimento de novas terapias (O'CONNOR, 2007).

A pesquisa no segmento da biologia molecular, permite evidenciar uma melhor a caracterização do perfil genético do tumor e identificar os possíveis alvos dos agentes anticâncer, desenvolvendo fármacos capazes de influir de forma específica sobre o comportamento biológico das células cancerosas. (GUIMARÃES; SILVA; RANGEL, 2008).

Diante isso, é possível o desenvolvimento de novas e efetivas opções de biofármacos, medicamentos obtidos por alguma fonte ou processo biológico específico. Entre eles, destacam-se os anticorpos monoclonais, inovação terapêutica no combate ao câncer e a diversas outras patologias. Os anticorpos monoclonais são imunoproteínas capazes de reconhecer e se ligar a antígenos tumorais específicos, desencadeando respostas imunológicas. Isso possibilita que as células normais e saudáveis não sejam atingidas. Além da especificidade, são moléculas mais efetivas e causam menos efeitos colaterais e tóxicos ao paciente quando comparadas métodos convencionais de tratamento ao câncer (CHENG et al., 2000; TRIKHA; YAN, NAKADA, 2002).

Os anticorpos monoclonais são, geralmente, subclasses de IgG (imunoglobulina do tipo G) ou IgM (imunoglobulina do tipo M) e podem ser utilizados isoladamente (não conjugados) ou em combinação (conjugados) com outros agentes terapêuticos. Esses agentes são efetivos através de vários mecanismos, podendo, por exemplo, bloquear receptores ou fatores de crescimento essenciais à célula, induzir apoptose, ligar-se à alvos celulares e recrutar funções, como citotoxicidade, ou distribuir partículas tóxicas tais como radioisótopos e toxinas (CHENG et al., 2000; TRIKHA; YAN, NAKADA, 2002; DEL DEBBIO; TONON, SECOLI, 2007).

Os anticorpos monoclonais possuem uma ampla utilização clínica e têm sido uma importante ferramenta dentro das indústrias farmacêuticas, uma vez que essa biotecnologia possibilita o aumento da eficácia de fármacos levando-os até a célula alvo. Além disso, essa especificidade minimiza efeitos colaterais, pois o biofármaco é capaz de atingir sítios específicos de ligação e eliminar apenas as células cancerosas (PINHO, 2004).

A primeira evidência do uso experimental de anticorpos foi proposta pelo médico alemão Emil Adolf von Behring que demonstrou juntamente com um colega, a utilização de imunoglobulinas (anticorpos) para neutralizar a toxina diftérica. Tal fato o levou a receber o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1901. Paul Ehrlich, médico e bacteriologista alemão, demonstrou o primeiro anticorpo monoclonal em 1897. Propôs a teoria da cadeia lateral da formação de anticorpo, muito semelhante ao pensamento atual sobre os receptores de superfície celular (MARQUES, 2005).

No ano de 1975, César Milstein e Georges Jean Kohler apresentaram a produção de anticorpos monoclonais através de camundongos e, diante disso, uma grande expectativa relacionada ao uso de anticorpos monoclonais para o tratamento de inúmeras doenças, incluindo os diversos tipos de cânceres foi gerada (VÉLIZ, 2002). Entretanto, essa nova promessa apresentava ampla reação imunogênica, isto é, os anticorpos presentes no camundongo quando em contato com o sistema imune humano, induziam a produção de uma resposta imunológica denominada HAMA (*human anti-mouse antibody*). O desenvolvimento de anticorpos pelo hospedeiro, gerando resposta imune contra as imunoglobulinas administradas, culminava na neutralização destas ou forte reação imunológica,

gerando, em casos mais graves, anafilaxia (SCHROFF et al., 1985; SHAWLER et al., 1985).

Como forma de minimizar a produção de HAMAs, anticorpos híbridos (humano-camundongo) foram produzidos através da engenharia genética. Esses novos anticorpos receberam o nome de anticorpos quiméricos e apresentavam a região variável composta pelo anticorpo murino (camundongo) e a região constante pelo anticorpo humano (FIGURA 2), porém essas moléculas também geravam respostas imunogênicas importantes (MARANHÃO; BRÍGIDO, 2001).

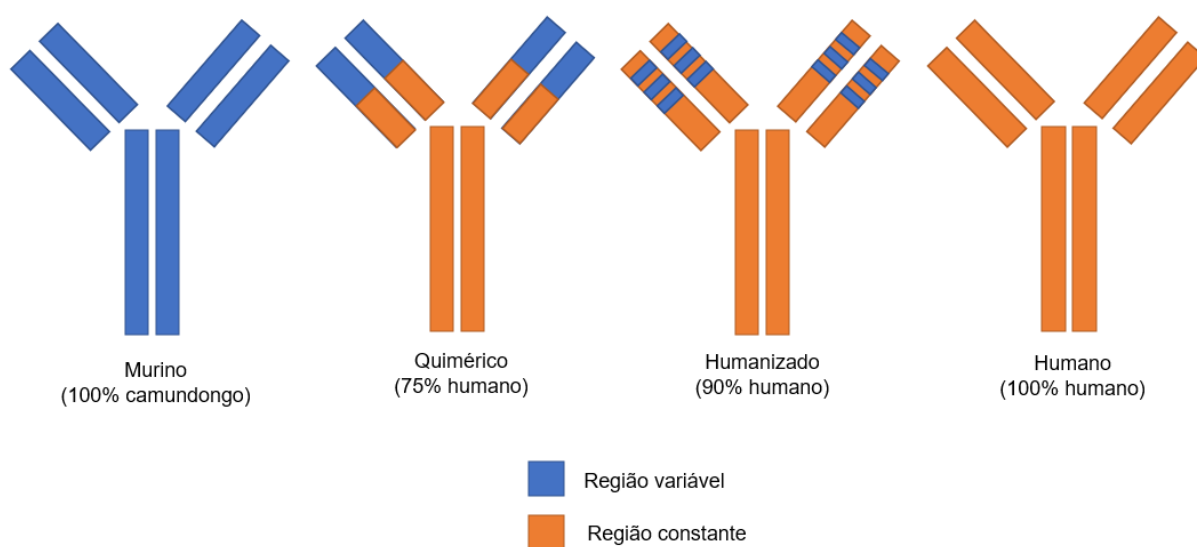


FIGURA 2. Diagrama da estrutura dos diferentes tipos de anticorpos monoclonais.

Fonte: elaborado pela autora.

A humanização dos anticorpos (FIGURA 2) veio com o principal objetivo de eliminar ou minimizar as reações imunogênicas, pois o anticorpo apresenta em sua composição uma maior sequência de porções humanas em relação às porções de origem animal (COELHO, 2014). A tecnologia de humanização de anticorpos monoclonais os coloca em uma nova classe de medicamentos, os biofármacos. Estes se ligam às células-alvo com grande afinidade e especificidade. Além disso, podem ser direcionados ao tratamento de doenças de grande importância clínica como os diversos tipos de cânceres, alvo do presente estudo, artrite reumatoide, asma, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), na prevenção de infecções bacterianas e na rejeição de transplante de órgãos (MARQUES, 2005).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Evidenciar a importância dos anticorpos monoclonais como forma de tratamento farmacológico na terapia ao câncer.

2.2 Objetivos específicos

- Conhecer os principais anticorpos monoclonais disponíveis na farmacoterapia do câncer;
- Descrever os mecanismos de ação dos principais anticorpos monoclonais disponíveis na farmacoterapia do câncer;
- Descrever os efeitos colaterais dos principais anticorpos monoclonais disponíveis na farmacoterapia do câncer;
- Descrever as vantagens e desvantagens do uso de anticorpos monoclonais como alternativa aos tratamentos convencionais do câncer.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo bibliográfico exploratório realizado por meio de uma revisão de literatura. É considerada uma pesquisa secundária, porque utiliza estudos primários para fazer a análise buscando consenso sobre alguma temática específica e sintetizando o conhecimento de uma dada área, permitindo aprofundar-se no conhecimento sobre a temática investigada e apontar lacunas que precisam ser preenchidas por meio da realização de novas investigações.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos indexados em bases de dados online (*Lilacs, Medline, Pubmed e Scielo*) que estivessem de acordo com o tema abordado publicados no período de 2010 a 2019. Quanto ao critério de exclusão, artigos publicados fora do período proposto e que não seguissem o tema abordado, não foram selecionados. Os trabalhos utilizados para análise foram selecionados pelo título, resumo e sua adequação ao tema sem restrições à forma de apresentação e idioma, encontrados a partir do uso dos descritores: anticorpos

monoclonais, medicamentos, farmacoterapia, quimioterapia, biofármacos e câncer.

Para a busca de informações dos artigos identificados, elaborou-se uma ficha contendo as seguintes variáveis: nome do anticorpo monoclonal (genérico e comercial), uso clínico, tipo (murino, quimérico e humanizado), sítio-alvo, mecanismo de ação e efeitos colaterais. As informações foram sintetizadas e apresentadas em quadros.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 10 artigos relacionados ao tema proposto sendo todos utilizados para a realização do presente estudo. A TABELA 2 reúne as quantidades e o tipo de estudo encontrado.

TABELA 2. Relação da quantidade de artigos encontrados com o tipo de estudo.

Tipo de estudo	Quantidade de artigos
Revisão de literatura	10

Fonte: elaborado pela autora.

As referências bibliográficas selecionadas foram artigos de revisão publicados entre os anos de 2011 a 2019, demonstrando que o tema do presente estudo é recente e bastante discutido nas áreas de saúde. Geralmente, os anticorpos monoclonais alvos dos estudos são: Trastuzumabe (21,4%), Bevacizumabe (17,9%), Rituximabe (17,9%), Cetuximabe (14,3%), Alemzumabe (7,1%), Gentuzumabe (7,1%), Ibritumomabe (7,1%), Obinutuzumabe (3,6%) e Tositumomabe (3,6%).

4.1 Principais anticorpos monoclonais utilizados na terapia do câncer

Os anticorpos monoclonais constituem uma das maiores classes de produtos biofarmacêuticos estudados, sendo considerados inovadores no mercado farmacêutico especialmente na área de imunoterapia. Sua utilização tem sido bastante explorada, principalmente por trazer como vantagens sua especificidade no reconhecimento de antígenos de células tumorais, seletividade,

além de baixa toxicidade as células saudáveis e poucos efeitos colaterais ao paciente (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

Os nomes desses biofármacos apresentam sufixos para evidenciar o tipo de anticorpo, a saber: os murinos são terminados em “omabe”, os quiméricos “ximabe”, humanizados “zumabe” e os completamente humanizados “umabe” (NAOUM, 2016). A TABELA 3 apresenta os principais anticorpos monoclonais utilizados na terapia contra o câncer, seus respectivos nomes comerciais e usos clínicos.

TABELA 3. Anticorpos monoclonais utilizados na terapia contra o câncer, seus respectivos nomes comerciais e usos clínicos.

Nome genérico	Nome comercial	Uso clínico
Alezumabe	Campath®	Leucemia linfocítica crônica de células B
Bevacizumabe	Avastin®	Câncer colorretal metastático
Cetuximabe	Erbix®	Câncer colorretal metastático
Gemtuzumabe	Mylotarg®	Leucemia mieloide aguda
Ibritumomabe	Zevalin®	Linfoma não-Hodgkin de células B
Obinutuzumabe	Gazyva®	Leucemia linfóide crônica
Rituximabe	Mabthera® Rituxan®	Linfoma não-Hodgkin de células B
Tositumomabe	Bexxar®	Linfoma não-Hodgkin folicular
Trastuzumabe	Herceptin®	Câncer de mama

Fonte: elaborado pela autora.

4.2 Mecanismo de ação e efeitos colaterais dos anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais possuem diferentes mecanismos de ação e alvos celulares, garantindo especificidade e eficácia no tratamento (TABELA 4). Apesar dos efeitos colaterais provenientes do uso desses biofármacos apresentarem diferenças quanto à incidência, afetam basicamente os sistemas digestório, hematopoiético, cardiovascular e no sistema nervoso central (TABELA 4) (LIMA et al., 2006; DEL DEBBIO et al., 2007). Devido ao grande número de efeitos colaterais descritos, foram destacados aqueles de maior incidência.

TABELA 4. Alvo molecular e principais sistemas orgânicos alvo dos efeitos adversos dos anticorpos monoclonais utilizados na terapia anticâncer.

Anticorpo monoclonal	Molécula alvo	Sistema orgânico alvo
Alezumabe	CD52	Cardiovascular, digestório, hematopoiético e sistema nervoso central.
Bevacizumabe	VEGF	Cardiovascular, digestório e hematopoiético.
Cetuximabe	EGFR	Digestório, respiratório e renal.
Gemtuzumabe	CD33	Digestório, hematopoiético e respiratório.
Ibritumomabe	CD20	Digestório, hematopoiético e sistema nervoso central.
Obinutuzumabe	Anti-CD20	Digestório, hematopoiético e respiratório.
Rituximabe	CD20	Cardiovascular, digestório, hematopoiético, sistema nervoso central e respiratório.
Tositumomabe	CD20	Digestório, hematopoiético e musculoesquelético.
Trastuzumabe	HER2	Cardiovascular, digestório, hematopoiético e sistema nervoso central.

Fonte: adaptado de DEL DEBBIO et al., 2007.

Legenda: CD: antígeno de superfície

EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico

HER: receptor do fator de crescimento epidermóide humano

VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular

4.2.1 Alezumabe

O Alezumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, específico para a glicoproteína CD52, expressa na superfície de células malignas linfoides. Seu mecanismo de ação consiste na inibição de CD52, induzindo à apoptose da célula cancerosa. Tem sido amplamente utilizado no tratamento da leucemia linfóide crônica (VIEIRA, 2018).

4.2.2 Bevacizumabe

Consiste num anticorpo monoclonal humanizado contra o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), sendo capaz de inibir o crescimento

tumoral. Seu mecanismo de ação. Além de ser indicado para o tratamento do câncer colorretal metastático, é igualmente útil no tratamento do câncer de pulmão, renal, ovariano, de mama, sendo considerado um anticorpo monoclonal multialvo (LEITE et al., 2012; CORDEIRO et al., 2014; VIEIRA, 2018).

4.2.3 Cetuximabe

O Cetuximabe é um anticorpo quimérico que se liga de maneira específica ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) humano em células normais e cancerosas, inibindo, desse modo a ligação do fator de crescimento epidérmico (EGF) ao receptor em questão (LEITE et al., 2012; VIDAL et al., 2018). É indicado para o tratamento do câncer colorretal metastático associado ou não a agentes quimioterápicos convencionais (DEL DEBBIO et al., 2007).

4.2.4 Gemtuzumabe

Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD33 conjugado ao antibiótico/antineoplásico clicheamicin. É útil no tratamento da leucemia mieloide aguda CD33 positivo. Esse biofármaco penetra na célula mieloide, liga-se ao antígeno CD33 causando a liberação do antibiótico que ao ligar-se ao DNA, promove sua quebra resultando em morte celular (DEL DEBBIO et al., 2007; CARNEIRO et al., 2012; CORDEIRO et al., 2014).

4.2.5 Ibritumomabe

O Ibritumomabe é um anticorpo monoclonal conjugado marcado com o radioisótopo ítrio-90 (Y-90) direcionado ao antígeno CD20. O anticorpo direciona o rádioisótopo às células cancerosas. Uma vez direcionado, o Y-90 emite partículas que provocam a lesão das células alvo em decorrência da formação de radicais livres (DEL DEBBIO et al., 2007).

4.2.6 Obinutuzumabe

É um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD20. A partir do bloqueio do antígeno CD20, promove o aumento da morte celular e diminui a ativação do complemento. É majoritariamente indicado no tratamento da leucemia linfocítica crônica, mas também pode ser útil no tratamento de linfoma não-Hodgkin e doenças hematológicas positivas para o antígeno CD20 (BRUNETO et al., 2019).

4.2.7 Rituximabe

É um anticorpo monoclonal quimérico que apresenta como mecanismo de ação ligação à CD20, antígeno expresso na superfície da célula cancerosa (BRUNETO et al., 2019). Interage com a proteína, levando à lise da célula leucêmica. O antígeno CD20 encontra-se presente em mais de 95% de todas as células B dos linfomas não-Hodgkin. Além do tratamento do linfoma, é indicado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica (CORDEIRO et al., 2014; GOES; SILVA; VALENTE-FERREIRA, 2017; VIEIRA, 2018).

4.2.8 Tositumomabe

O Tositumomabe, ou também conhecido como I-tositumabe, é um anticorpo conjugado a um radioisótopo. Tem como alvo molecular o antígeno CD20 de células B e, quando ligado a ele, promove apoptose da célula cancerosa. É útil na terapia de linfoma não-Hodgkin CD20 positivo folicular. Pode ser associado a outros anticorpos monoclonais, como é o caso do Rituximabe, e a agentes quimioterápicos convencionais (VIEIRA, 2018).

4.2.9 Trastuzumabe

O Trastuzumabe é um anticorpo humanizado que se liga com alta afinidade ao receptor do fator de crescimento epidermóide humano 2 (HER-2), impedindo sua fosforilação e consequente ativação pelo fator de crescimento epidérmico (EGF) (LEITE et al., 2012; CORDEIRO et al., 2014). Esse biofármaco é útil, principalmente, no tratamento do câncer de mama, contudo pode ser utilizado para o tratamento do cancro gástrico metastático em associação com agentes quimioterápicos convencionais (CORDEIRO et al., 2014; BRUNETO et al., 2019).

CONCLUSÃO

A pesquisa deixou evidentes os benefícios terapêuticos que os anticorpos monoclonais utilizados para farmacoterapia no câncer trazem, entre eles podemos citar o fato de possuírem efeitos terapêuticos extremamente eficazes somado a poucos efeitos colaterais, isso devido a sua ampla capacidade de direcionamento para a célula alvo, ou seja, o antígeno específico.

Os primeiros anticorpos monoclonais desenvolvidos a partir de camundongos demonstraram pouco efeito terapêutico, uma vez que estes induziam a resposta imunológica para a eliminação do organismo, relacionada à sua molécula ser basicamente animal. Após esse evento e mais estudos, os anticorpos monoclonais quiméricos e humanizados passaram a ser utilizados em diversos tratamentos e diagnósticos, já que a sua molécula apresenta maior sequência de material humano, o que diminui consideravelmente a resposta imunológica contra os anticorpos monoclonais.

É necessário o desenvolvimento de mais pesquisas e o estabelecimento de protocolos terapêuticos mais completos para aumentar as prescrições e intensificar o uso com segurança e qualidade, promovendo dessa forma tratamentos eficazes e adequados para as patologias alvo destas substâncias.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V.L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quím. Nova**, v. 1, p. 118-129, 2005.

BRUNETO, R.V. et al. Anticorpos monoclonais no tratamento oncológico: revisão de literatura para o atendimento ao paciente e manejo das reações infusionais. **Arch. Health. Sci.**, v. 26, n. 3, p. 173-178, 2019.

CARNEIRO, L.E.P. et al. Os anticorpos e seus fragmentos na imunoterapia contra o câncer. **Rev. Faciderv**, v. 1, n. 1, 2012.

CHENG, J.D. et al. Recent advances in immunotherapy and monoclonal antibody treatment of cancer. **Semin. Oncol. Nurs.**, v. 16, n. 4, p. 2-12, 2000.

COELHO, J.T.A. **Anticorpos monoclonais**. 2014. 91 p. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4874/1/PPG_21755.pdf>. Acesso em: 15 mai 2020.

CORDEIRO, M.L.S.; et al. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. **Revista Saúde e Ciência On line**. v. 3, n. 3, p. 252-262, 2014.

DELDEBBIO, C.B. et al. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 28, n. 1, p. 33-42, 2007.

EMADI, A.; JONES, R.J.; BRODSKY, R.A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. **Nat. Rev. Clin. Oncol.**, v. 6, p. 638-647, 2009.

GOES, M.A.; SILVA, J.M.; VALENTE-FERREIRA, R.C. Utilização dos anticorpos monoclonais no tratamento e no diagnóstico de doenças. Trabalho de Conclusão de Curso. UniToledo. 2017. Disponível em: <<http://https://servicos.unitoledo.br/repositorio/handle/7574/129>>. Acesso em: 15 jun 20.

GOLAN, D.E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 2 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2011. 972 p.

GUIMARÃES, M.C.C; SILVA, I.V; RANGEL, L.B.A. Anticorpos na terapia contra o câncer. **Revista Perspectiva Online**, v. 5, n. 2, p. 96-100, 2008.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 10 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1060 p.

LEITE, C.A.V.G. et al. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. **Rev. Bras. Oncol. Clin.**, v. 8, n. 29, 2012.

LIMA, H.C., et al. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. **Revista Bras. Alerg. Immunopatol.**, v. 29, n. 2, p. 77-85, 2006.

MARANHÃO, R.E.; BRÍGIDO, M.M. Anticorpos humanizados: humanização de anticorpos de interesse clínico. **Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento**, v. 23, p. 38-43, 2001.

MARQUES, C.H. **Aspectos fundamentais à implantação da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais humanizados com potencial de aplicação terapêutica**. 2005. 126 p. Dissertação de Mestrado em Tecnologia de Imunobiológicos. Instituto Osvaldo Cruz.

MARQUES, C.H. **Aspectos fundamentais à implantação da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais humanizados com potencial de aplicação terapêutica**. 2005. 126 p. Dissertação de Mestrado em Tecnologia de Imunobiológicos. Instituto Osvaldo Cruz.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Incidência de Câncer no Brasil: Estimativa 2010**. Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-3-edicao.pdf>. Acesso em: 15 mar 20.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: [http://https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf). Acesso em: 17 jun 20.

NAOUM, P.C. **Biologia molecular do câncer**. 1 ed. São Paulo: McGraw Hill, 2016.

O'CONNOR, R. The pharmacology of cancer resistance. **Anticancer Research**, v. 27, n. 3A, p. 1267-1272, 2007.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Folha informativa – Câncer**. 2018. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094. Acesso em: 17 jun 20.

PINHO, M.S.L. Anticorpos monoclonais no tratamento do câncer colorretal: fundamentos e estado atual. **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 24, n. 4, p. 382- 384, 2004.

SACOMAN, J. L. **Atividade anticâncer e mecanismo de morte celular dos extratos brutos e frações de Anacardium humile St. Hil. (Anacardiaceae) e**

Potomorphe umbellata (L.) Miquel (Piperaceae). 2007. 124 p. Dissertação de Mestrado em Biologia Celular e Estrutural. Universidade Estadual de Campinas.

SAK, K. Chemotherapy and dietary phytochemical agents. **Chemother. Res. Pract.**, v. 2012, p. 1-11, 2012.

SCHROFF, R.W. et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. **Cancer Res.**, v. 45, p. 879-885, 1985.

SHAWLER, D.L et al. Human immune response to multiple injections of murine monoclonal IgG. **The Journal of Immunology**, v. 135, n. 2, p. 1530-1535, 1985.

SUAREZ-ALMAZOR, M.E. et al. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 4, 2000.

TELES, K.A. et al. Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas: uma revisão. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 57, n. 6, 2017.

TRIKHA, M.; YAN, L.; NAKADA, M.T. Monoclonal antibodies as therapeutics in oncology. **Curr. Opin. Biotech.**, v. 13, n. 6, p. 609-614, 2002.

VÉLIZ, R.V. Alternative techniques to obtain monoclonal antibodies at small scale: current state and future goals. **Biotecnologia Aplicada**, v. 19, n.3-4, p. 119-131, 2002.

VIDAL, T.J.; FIGUEIREDO, T.A.; PEPE, V.L.E. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento do câncer. **Cad. Saúde Pública**, v. 34, n. 12, 2018.

VIEIRA, U.P. **Uso de anticorpos monoclonais na terapia do câncer.** Trabalho de Conclusão de Curso. Instituto de Pós-Graduação em Hematologia Clínica e Imunohematologia de Banco de Sangue. São José do Rio Preto. 2018.