

DROGAS INTELIGENTES NO COMBATE AO CÂNCER.

INTELLIGENT DRUGS IN THE COMBAT TO THE CANCER.

¹SIMÃO, N.S.; ²FRANCISCO, O.

^{1e2}Departamento de Ciências Biológicas – Faculdades Integradas de Ourinhos - FIO/FEMM

RESUMO

O câncer consiste no crescimento desordenado de células, que invadem os tecidos e órgãos, sendo a doença que mais mata hoje em dia, com cerca de 7,6 milhões de pessoas no mundo. Com o advento das drogas inteligentes, abre-se um novo paradigma para a terapia de alvo molecular no tratamento dos mais variados tipos de cânceres, já que ao contrário da quimioterapia, que afeta tanto as células normais como as neoplásicas, as drogas inteligentes afetam somente o “alvo” específico, ou seja, as células cancerosas. O objetivo deste trabalho foi levantar quais são as principais drogas utilizadas e seus mecanismos de ação, tal como as inibidoras de tirosina quinase, enzimas que regulam o funcionamento celular e a dos anticorpos monoclonais que reconhecem os antígenos específicos das células cancerosas e induzem uma resposta imune contra elas. Há também, a discussão do Sistema Único de Saúde (SUS), não disponibilizar estes medicamentos, apenas por mandato judicial, devido ao seu alto custo.

Palavras-chave: Drogas Inteligentes; Terapia de Alvo Molecular; Tirosina Quinase; Anticorpos Monoclonais.

ABSTRACT

The cancer consist in the disordered growth of cells, that invade the fabrics and organs, being the disease that more it kills nowadays, with about 7,6 million people in the world. With the coming of the intelligent drugs, opens up a new paradigm for the therapy of molecular objective in the treatment of the most varied cancers types, since unlike the chemotherapy, that affects as much the normal cells as the neoplásicas, the intelligent drugs affect only the specific “target”, in other words, the cancerous cells. The objective of this work was to lift which they are the principal used drugs and your action mechanisms, just as the inhibit of tirosina quinase, enzymes that regulate the cellular operation and the one of the antibodies monoclonais that recognize the specific antigens of the cancerous cells and they induce an answer immune obstacles them. There is also, the discussion of the unique system of Health (SUS), non available these medicines, just for judicial mandate, due to your high cost.

Word-key: Intelligent drugs; Therapy of Molecular Objective; Tirosina Quinase; Antibodies Monoclonais.

INTRODUÇÃO

Nos últimos onze anos, surgiram pesquisas e drogas destinadas às mudanças genéticas e moleculares que atuam na gênese do câncer, chamadas de drogas inteligentes, já que atuam diretamente sobre as células tumorais. (ISMAEL et al., 2007).

Segundo Avelar (2008), conhecendo a biologia do tumor, é possível que o indivíduo faça o tratamento com drogas mais específicas, já que o grande problema da quimioterapia é que esta, não distingue entre uma célula sadia e as células tumorais ou cancerígenas.

Erlich (2005), verificou a eficácia da quimioterapia a partir de 1990, sendo que na época notou que havia poucos efeitos colaterais para o hospedeiro. Tal fato ficou conhecido como “magic bullet”, ou seja, bala mágica. No entanto, foi em 1998 que surgiu o primeiro medicamento, tratando-se de um anticorpo monoclonal: o Rituximabe ou Mabthera, que é usado até hoje, para o tratamento de linfoma não-Hodgkin, uma forma agressiva de câncer no sangue.

Já Oliveira-Filho (2004), afirma que a terapia com drogas de alvo dirigido, possui características próprias, destacando-se entre estas a mínima toxicidade. O uso de medicamento contínuo por via oral, causa seletividade de efeito molecular, sendo utilizada para o tratamento combinações entre a rádio e a quimioterapia. Entre os mecanismos de ação da droga, destaca-se a inibição da “Integrina” específica da célula endotelial, bloqueando a decomposição da matriz celular e também os ativadores de angiogênese.

Conforme publicado em www.nibsemabs.com.br (acessado em 24/02/09 – 15H 54 min.), as drogas de alvo molecular, utilizadas e estudadas atualmente, classificam-se quanto à estrutura química, como é o caso dos anticorpos monoclonais e também, pelo seu mecanismo de ação, como a tirosina quinase. Também atualmente encontra-se em fase de estudo, os inibidores de proteossoma, oligonucleotídeos antissenso e inibidores da proteína m.TOR. Quando algumas dessas drogas inibem mais de um receptor, são chamadas de inibidoras multi-ativos.

Os inibidores de tirosina quinase, são moléculas pequenas e menores que 600 Daltons, as quais regulam as atividades celulares, atravessando a membrana plasmática. Tais inibidores, possuem domínios extracelulares que se ligam às moléculas do meio extracelular, que catalisam a reação enzimática envolvida. (ISMAEL et al. 2007).

Fanelli (2008), afirma que os anticorpos monoclonais são moléculas de imunoglobulinas, com maior desenvolvimento e expressão clínica na Oncologia. São produzidas em laboratório através de hibridoma, com origem da Murina, humana e quimérica (murina e humana). Desencadeiam função semelhante à dos anticorpos naturais do organismo humano, agindo na estrutura anormal da célula tumoral, não atacando outras células.

Assim, foi objetivo deste trabalho, levantar e descrever as drogas com alvo molecular utilizadas atualmente no combate ao câncer.

MATERIAL E MÉTODOS

Nos últimos tempos, o câncer tem determinado um grande número de mortes junto à população mundial. No entanto, algumas drogas foram descritas e identificadas como drogas de alvo molecular ou também chamadas de drogas inteligentes. Assim, foi formalizado um questionário padronizado, sendo posteriormente aplicado junto ao setor de farmacologia do Hospital do Câncer de Barretos (SP), apresentando as seguintes questões: **1** - Seria possível fazer quebra de patentes das drogas inteligentes? **2** - Quais são as classes de medicamentos utilizados para cada tipo de câncer? **3** - Quais os centros médicos já utilizam drogas inteligentes? **4** - Os pacientes estão tendo acesso à estas drogas ou ainda há necessidade de acionar a Justiça, para ter acesso gratuito a estes medicamentos? **5** - Quanto tempo demora o tratamento com as drogas inteligentes?

RESULTADO E DISCUSSÃO

A tirosina quinase é uma enzima que regula o funcionamento celular. Sua produção direciona-se para o cromossomo número 9, possui a capacidade de atravessarem a membrana plasmática e ligarem-se à moléculas do meio exterior. Alterando-se seu DNA, resultará em genes anormais, que produzirão tirosina quinase anormal, e isso leva à célula tornar-se doente e causar patologias.

Foram visitados alguns sites para fazer um levantamento de alguns tipos de drogas já conhecidas.

Inibidoras de tirosina quinase:

Glivec: têm como princípio ativo o Imatinibe e possui como alvo molecular o BCR-Abl, Kit, PDGFR, usado para casos de leucemia mielóide crônica e tumor gastrointestinal.

Sprycel: têm como princípio ativo o Dasatinibe e possui como alvo molecular o BCR-Abl.

Tasigna: possui como princípio ativo o Nilotinibe e possui como alvo molecular o BCR-Abl, Kit e PDGFR.

Iressa: possui como princípio ativo o Gefitinibe e possui como alvo molecular o EGFR, atua sobre câncer de pulmão.

Tarceva: possui como princípio ativo o Erlotinibe e têm como alvo molecular o EGFR, HER-2.

GW-2016: possui como princípio ativo o Lapatinibe e têm como alvo molecular o EGFR, HER-2.

CI-1033: Têm como princípio ativo o Canertinibe e têm como alvo molecular EGFR.

Nexavar: possui como princípio ativo o Sorafenibe e têm como alvo molecular Kit, PDGFR, RAF, VEGFR.

Sutent: possui como princípio ativo o Sunitinibe e têm como alvo molecular o Kit, PDGFR, VEGFR e atua sobre câncer rim.

CI-1040: atua sobre alvo molecular MEK.

ZD-6244: atua sobre o alvo molecular MEK.

AG-013736: possui como princípio ativo o Axitinibe e têm como alvo molecular o PDGFR e o VEGFR.

ZD-6474: possui como princípio ativo o Vandetanibe e atua sobre o alvo molecular VEGFR.

PTK-787: Possui como princípio ativo o Vatalanibe e têm como alvo molecular o VEGFR.

ZD-2171: Possui alvo molecular VEGFR.

Anticorpos Monoclonais:

Já os anticorpos monoclonais ou mAbs, são produzidos a partir do linfócito B, ligando-se ao antígeno em questão. As drogas de alvo molecular fazem com que os anticorpos monoclonais reconheçam os antígenos específicos das células cancerosas e induzam uma resposta imune contra elas.

Avastin: têm como princípio ativo o Bevacizumabe e têm como alvo molecular o VEGF, age contra câncer de intestino.

Erbix: têm como princípio ativo o Cetuximabe e possui como alvo molecular o EGFR, agindo contra câncer de cabeça e pescoço.

Vectibix: possui como princípio ativo o Panitimumabe e têm como alvo molecular o EGFR.

EMD-72000: Possui como alvo molecular o EGFR.

Herceptin: Têm como princípio ativo o Trastizumabe e possui como alvo molecular o HER-2, atua contra câncer de mama.

Mabthera: Têm como princípio ativo o Rituximabe e possui como alvo molecular CD-20, atuando contra linfoma.

Zevalin: Têm como princípio ativo o Ibritumomabe e possui como alvo molecular CD-20.

Bexxar: Têm como princípio ativo o Tositumomabe e têm como alvo molecular CD-20.

Campath: Possui princípio ativo o Alemtuzumabe e tem como alvo molecular o CD-52.

Mylotarg: Têm como princípio ativo o Gentuzumabe e possui alvo molecular CD-33.

Entretanto, a quimioterapia ainda está sendo associada à terapia de alvo molecular, exceto pelo câncer de rim, no qual responde muito mal à quimioterapia, sendo utilizado para este, somente terapia com drogas inteligentes. (MATHIAS et al., 2009).

Os padrões de respostas, estão conforme as informações obtidas através do questionário aplicado junto ao profissional de saúde, responsável pelo setor de Farmacologia da Fundação PIO XII - Hospital de Câncer de Barretos - SP, estão apresentados conforme Tabela 01.

Tabela 01 – Questionário e seus respectivos padrões de respostas, aplicados junto ao profissional de saúde, responsável pelo Setor de Farmacologia da Fundação PIO XII - Hospital de Câncer de Barretos - SP.

Questões	Padrões de Respostas
1 - Seria possível fazer quebra de patentes das drogas inteligentes?	Sim, desde que seja um medicamento considerado de interesse de saúde pública. Esse tipo de ação pode ser tomada somente pelo Estado e é bastante complicado pois envolve processos judiciais internacionais. Isso aconteceu recentemente com o medicamento para HIV Efavirenz.
2 - Quais são as classes de medicamentos utilizados para cada tipo de câncer?	Para cada tipo de cancer há um tratamento específico. Os mesmos medicamentos podem utilizados para os mais diversos tipos de tumor, desde que já tenham sido testados para o caso.
3 - Quais os centros médicos já utilizam drogas inteligentes?	Praticamente todos, mas com restrições principalmente devido ao custo.
4 - Os pacientes estão tendo acesso à estas drogas ou ainda há necessidade de acionar a Justiça, para ter acesso gratuito a estes medicamentos?	Ainda são poucos os medicamentos dessa linha que estão contemplados nos programas do governo (Imatinibe, por exemplo). Para a maioria dos medicamentos dessas classes, o principal acesso é a via judicial.
5 - Quanto tempo demora o tratamento com as drogas inteligentes?	Tudo depende do protocolo (esquema de tratamento) estabelecido para cada tipo de patologia, não há como generalizar.

Alguns dos grandes centros médicos, já possuem e utilizam as drogas inteligentes, mas ainda há restrições quanto ao seu custo. Até o momento, ainda são poucos os medicamentos que estão contemplados nos programas do

governo. Para a maioria dos medicamentos dessas classes, o principal acesso é a via judicial. Conforme cita Christante (2009), o custo do tratamento com as drogas inteligentes aumentou 450%, já que alguns destes medicamentos chega a custar 90 mil reais durante um ano de tratamento e o SUS disponibiliza apenas 36 mil por ano para pacientes com câncer, sendo assim é necessário entrar com uma liminar na Justiça para ter acesso ao tratamento com drogas inteligentes, que quando aceito pelos juízes o mandato judicial deve ser cumprido em até setenta e duas horas.

Quanto à quebra de patente das drogas inteligentes, seria possível desde que fosse um medicamento considerado de interesse da Saúde Pública. Esse tipo de ação pode ser tomada somente pelo Estado e é muito complicada pois envolve processos judiciais internacionais, desaprovação das indústrias farmacêuticas que superfaturam com os medicamentos, embutindo até mesmo, os gastos com marketing. As indústrias poderiam ao menos adequar o valor destes medicamentos à realidade regional de cada país, onde os países que possuem renda per capita menor, deveriam ter menores valores sobre estes medicamentos. De acordo com Ribeiro (2006), as indústrias farmacêuticas, como a Merck e a Pfizer chegam a ter um faturamento de 46% ao ano com seus medicamentos, superando os lucros até mesmo de indústrias petrolíferas e do Wal Mart, dominando nada menos do que 53 % do mercado mundial, e faturando U\$ 42,281 milhões de dolares com seus produtos.

CONCLUSÃO

Portanto, reconhecendo a biologia do câncer, assim como o avanço da medicina aliada à Biotecnologia e ao processo tecnológico, futuramente denota-se a possibilidade de mudar o paradigma com relação ao câncer. No entanto, as drogas inteligentes não são capazes de mudar a conjuntura atual, caso não haja comprometimento e vontade dos médicos, gestores de instituições públicas e particulares, indústrias farmacêuticas e de toda a sociedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHRISTANTE, L. Alvos da reflexão crítica. **Prat. Hosp. Rev.** v.9, p.32-35, 2009.

Com Ciência – Revista Eletrônica de Jornalismo científico. Disponível em <<http://www.comciencia.br>>. Acesso em 26 Out. 2009, 18H35min.

FANELLI, M. A. Um longo caminho pela frente. **Hospital A.C. Camargo Em Foco. Rev.** v.31, p. 08-16, 2008.

<<http://www.praticahospitalar.com.br>>. Acesso em 20 Fev 2009, 15H05min.

ISMAEL, G.F.; SEGALLA, J.G.; ROSA, D.D. O Desenvolvimento de drogas com alvo molecular e seu impacto no tratamento do Câncer. **Prat. Hosp. Rev.** v.54, p.13-18, 2007.

OLIVEIRA-FILHO, J.A. Terapia Molecular Dirigida no Câncer de Pulmão. **Prat. Hosp. Rev.** v.37, p.37-38, 2005.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: Disponível em <<http://convisa.anvisa.gov.br>>. Acesso em 03 Mar. 2009, 14H17min.

HOSPITAL PORTUGUES DA BAHIA – Disponível em <<http://www.hportugues.com.br>>. Acesso em 26 Out. 2009, 18H05min.

NIBS – MABS-Oncologia: Disponível em <<http://www.nibsemabs.com.br/>>. Acesso em 01 Mar 2009, 15H31min.

SMP-SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA: Disponível em <<http://www.smp.org.br/atualizacao/view.php>>. Acesso em 18 Fev. 2009, 14H23min.

