



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Terapia Alvo no Tratamento do Melanoma Metastático



Letícia Augusta Schmidt da Costa Miranda

João Pessoa- PB
2021





Tumor

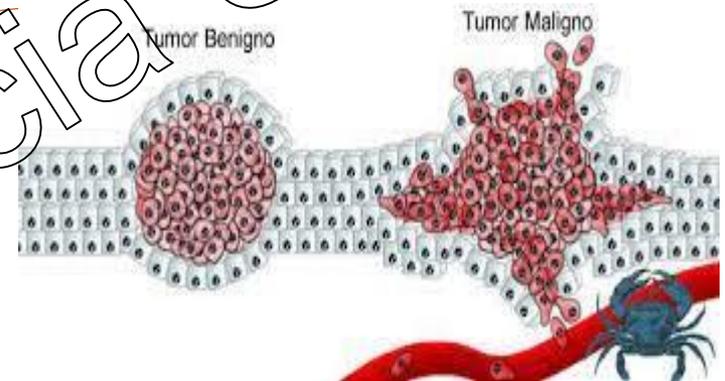
Aumento de volume observado numa parte do corpo → crescimento do número de células → chamado neoplasia

Neoplasia

Maligna



Benigna



WWW.PUCGOIAIS.COM

Câncer

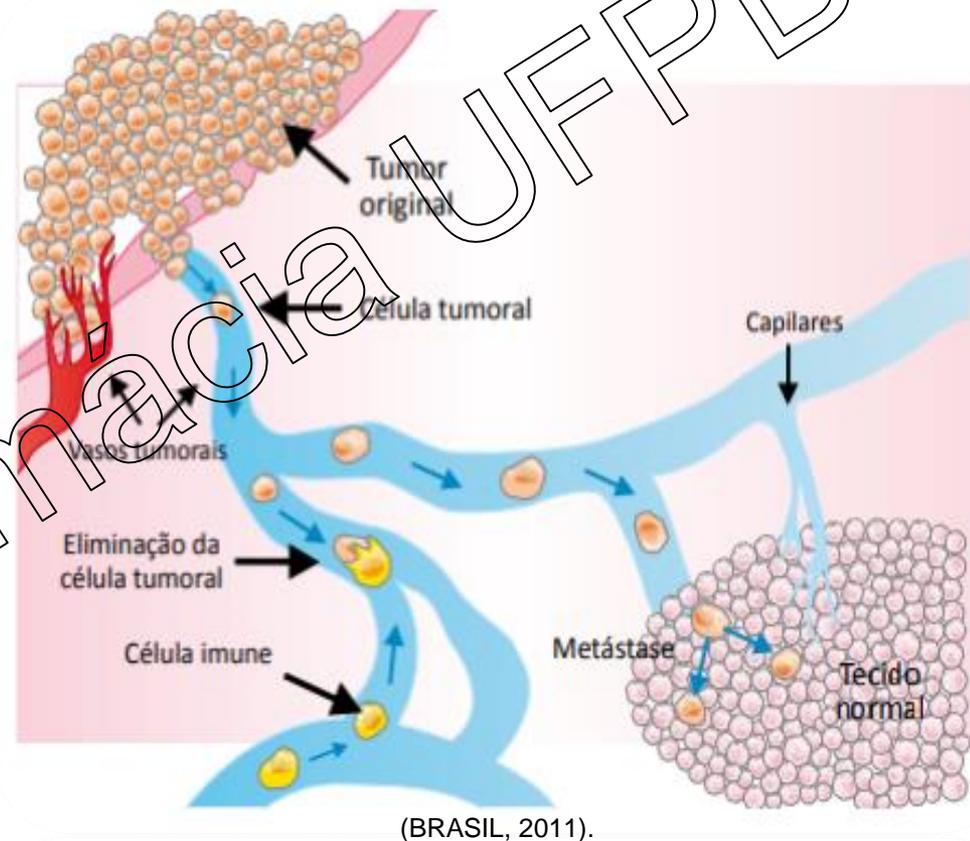
Grupo de doenças → rápida criação de células anormais que crescem além de seus limites habituais → invadem partes adjacentes



Metástase

Câncer se dissemina além do sítio primário → células cancerosas migram através da corrente sanguínea ou dos vasos linfáticos

A capacidade invasiva → principal responsável pela dificuldade da erradicação cirúrgica das mesmas





Câncer de pele

Não melanoma

Mais frequente →
cerca de 30% de todos
os tumores malignos
registrados no país →
altos percentuais de
cura

- ❖ Carcinoma basocelular
- ❖ Carcinoma epidermoide

Melanoma

Menos frequente → pior prognóstico e o mais alto índice de mortalidade



Melanoma

Classificação

❖ Melanoma extensivo superficial

Tipo mais comum → 70% dos casos → frequentemente observado em jovens e pessoas com muitas pintas e história de melanoma na família → Sul e Sudeste → Imigração Europeia

Cresce de forma horizontal na camada superior da pele por um período longo → penetra verticalmente nas camadas mais profundas





Melanoma

Classificação

❖ Melanoma Acral Lentiginoso

Manifesta-se como manchas de coloração marrom ou preta nas regiões palmar, plantar e subungueal → crescimento horizontal → camadas mais profundas da pele

Tipo de melanoma mais frequente nos afrodescendentes e asiáticos → mais agressivo





Melanoma

Classificação

❖ Lentigo maligno

É o tipo de melanoma menos frequente → diretamente relacionado com a exposição solar → crescimento extensivo superficial

Manifesta como uma área irregular de coloração → superfície plana ou discretamente elevada → idosos → áreas cronicamente expostas e danificadas pelo sol





Melanoma

Classificação

❖ Melanoma do tipo nodular

Segundo mais frequente → pode ocorrer em qualquer faixa etária, inclusive na infância → crescimento acelerado → mais agressivo de todos

Surge como um nódulo de coloração enegrecida, azulada, acinzentada, marrom, vermelha, cor da pele ou de coloração rósea (melanoma amelanótico)

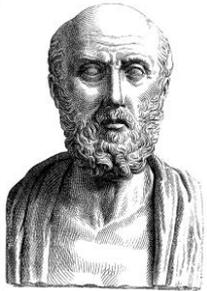




Primeiros relatos → Múmias Pré-colombianas encontradas no Peru → séc. XIV A.C



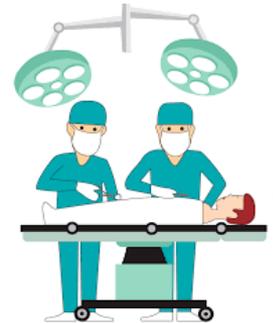
www.peru.travel



pt.wikipedia.org

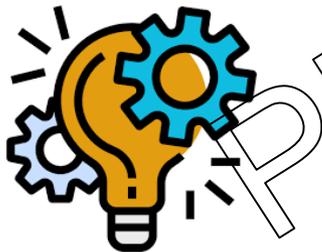
Hipócrates realizou os primeiros escritos → 460-370 a.C → “tumor negro fatal”

John Hunter → cirurgião do rei Jorge III da Inglaterra → 1787 → removeu o 1º melanoma



www.inca.gov.br

René Laënnec → 1804 → 1º descrição das lesões → termo mélanose





1838 → Termo melanoma → Carswell (escocês)



revista.abrale.org.br



1960 → avanços na caracterização do melanoma → quimioterapia

1975 → FDA → 1º terapia sistêmica para o tratamento do melanoma metastático → 1998 uso da IL-2



clinicacroce.com.br

2002 → mutação no gene BRAF envolvido na maioria dos melanomas



www.biologianet.com



Mundo

Em 2012, 232.000 casos → 55.000 mortes foram registrados em todo o mundo → Austrália e Nova Zelândia → aumento 3-7%

OMS → 132.000 casos

Brasil

Câncer de pele → 30%

Melanoma → 3%

Melhora → detecção precoce e imunoterápicos

- ❖ Casos → 8.450, sendo 4.200 homens e 4.250 mulheres
- ❖ Óbitos → 1.978, sendo 1.159 homens e 819 mulheres



www.tecmundo.com.br



Alterações genéticas

Exposição solar → danos ao DNA

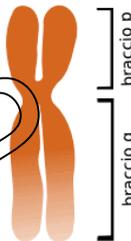
Hereditárias

- ❖ BRAF → (protooncogene) gene que controla o crescimento das células epiteliais → não hereditário
- ❖ CDKN2A → gene que atua no controle do ciclo celular
- ❖ CDK4 → gene que controla o ciclo celular
- ❖ BRCA1 → gene supressor de tumor
- ❖ P16 → gene que controla o ciclo celular



BRAF

- ❖ Localizado no cromossoma 7q34
- ❖ Codifica uma serina/treonina quinase → proteína BRAF
- ❖ Proteína BRAF → família RAF → ativa a via de sinalização MAPK/ERK



Mutação V600E

Valina por glutamato na posição 600 da proteína BRAF → timina a adenina

ativação da via → MAPK/ERK

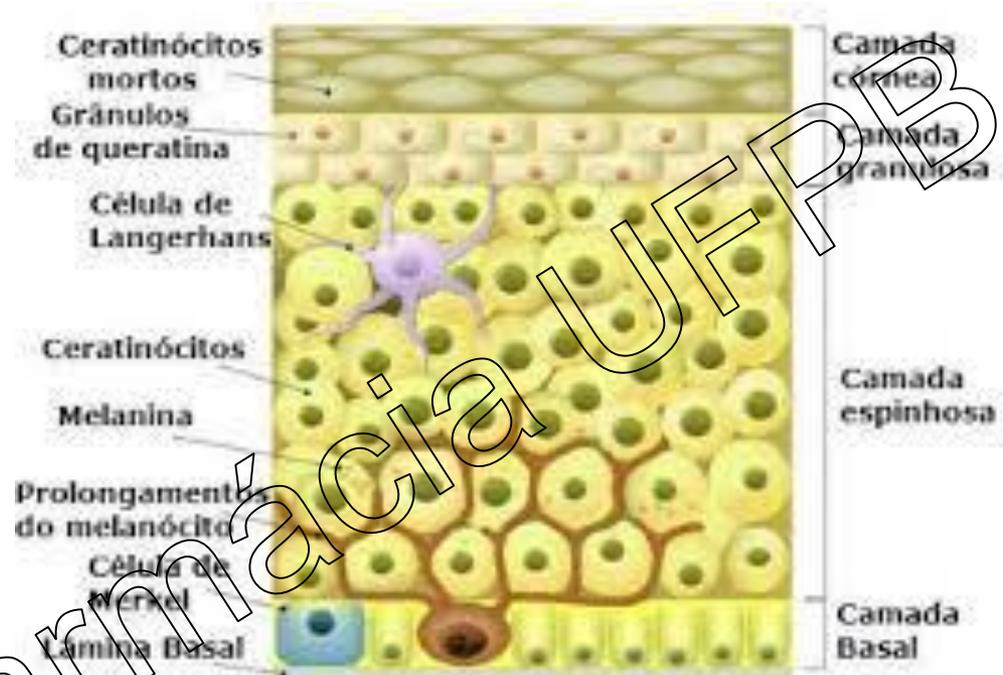
Secreção de fatores de crescimento; metástase; evasão da apoptose



Pele

Epiderme

Derme

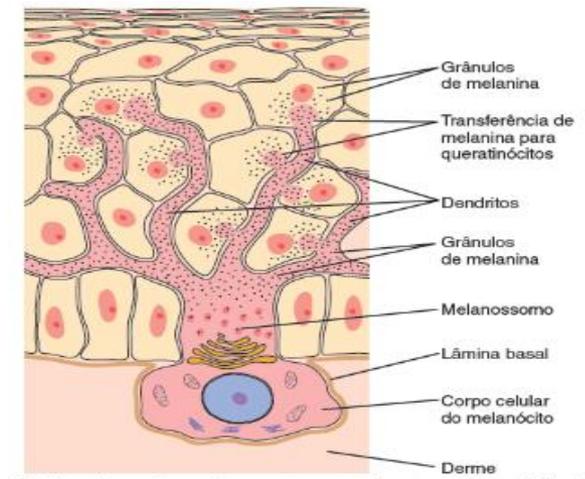
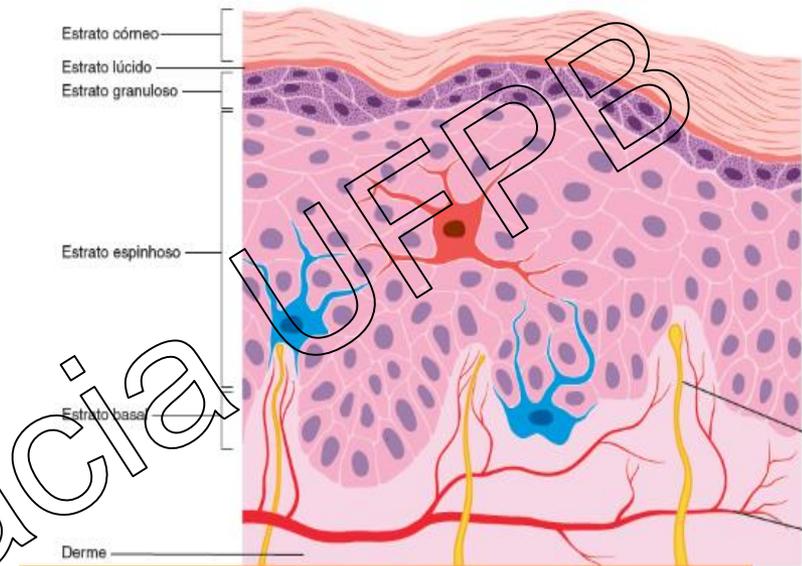


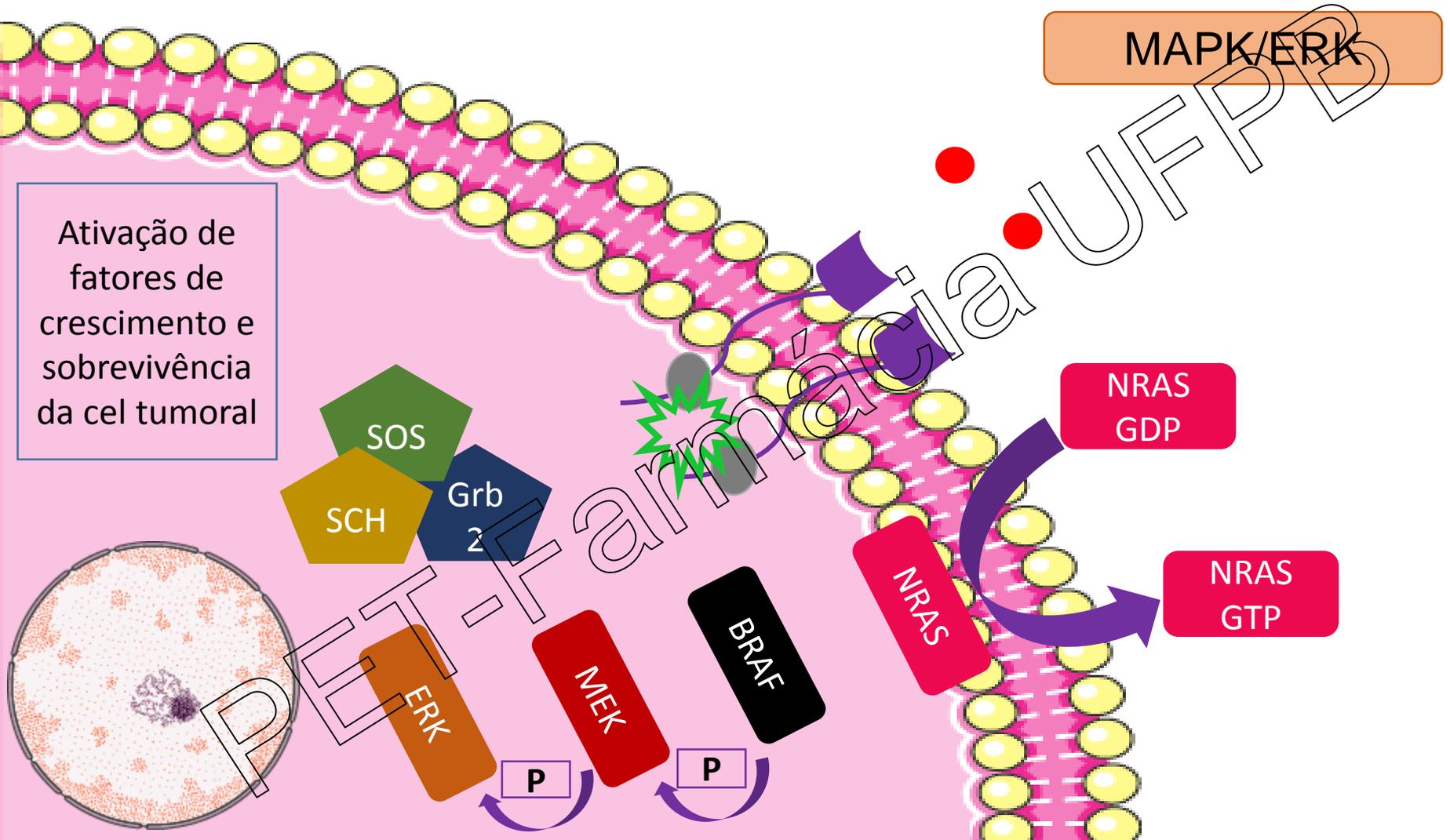
- ❖ Queratinócitos que constituem a maioria das células → queratina
- ❖ Melanócitos → sintetizam e secretam pigmentos
- ❖ Células de Langerhans → apresentadoras de antígenos
- ❖ Células de Merkel → associadas a terminações nervosas sensoriais



Melanócitos

- ❖ São células grandes, esféricas e situadas abaixo do estrato basal
- ❖ Prolongamentos → estratos basal e espinhoso
- ❖ Mucosas, na coróide, retina do olho e no cérebro
- ❖ Melanina → aminoácido tirosina pela enzima tirosinase → eumelanina (escura) e feomelanina (coloração mais clara e/ou avermelhada)

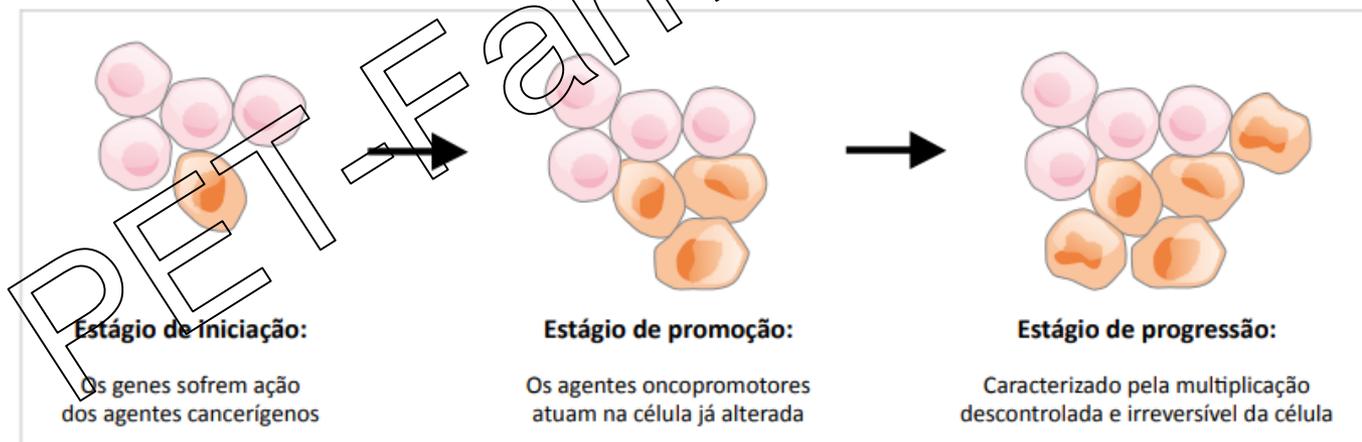






Oncogênese

- ❖ Estágio de iniciação → genes sofrem ação dos agentes cancerígenos
- ❖ Estágio de promoção → agentes oncopromotores atuam na célula já alterada
- ❖ Estágio de progressão → caracterizado pela multiplicação descontrolada e irreversível da célula





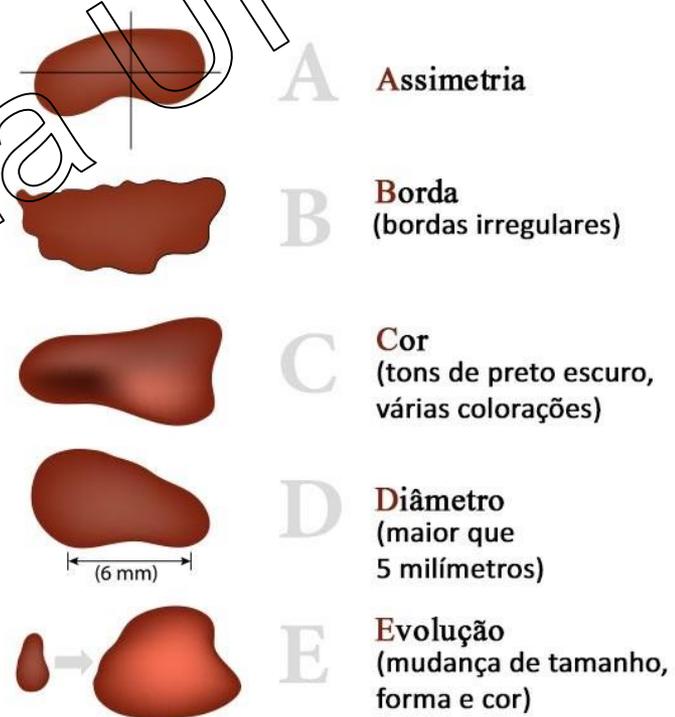
Melanoma

- ❖ Aparecimento de manchas na pele
- ❖ Modificações de tamanho, forma ou cor de um nevo melanocítico pré-existente
- ❖ Mancha ou ferida que não cicatriza, coceira, crostas, erosões ou sangramento

Melanoma Metastático

- ❖ Nódulos na pele, inchaço nos gânglios linfáticos, falta de ar ou tosse, dores abdominais e de cabeça

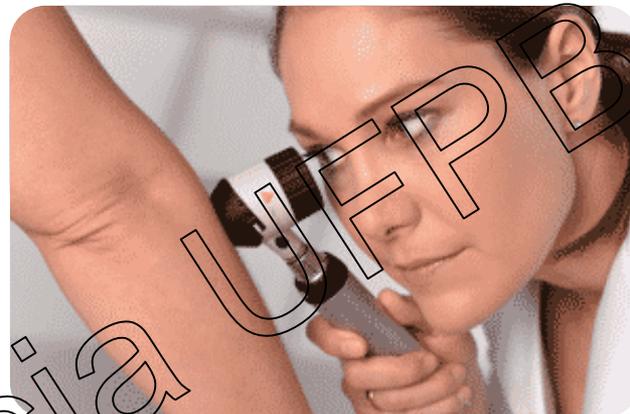
ABCDE regras para identificação dos sinais de perigo





Clínico

Exame físico



GBM, 2020

- ❖ A dermatoscopia → método não invasivo que permite visualizar in vivo a distribuição da melanina → dermatoscópio → amplia as lesões e usa uma luz para separar cores e estruturas
- ❖ pigmentação assimétrica, pseudópodes (estrias irregulares na periferia da lesão), véu cinza azulado (áreas de regressão tumoral) e arquitetura vascular atípica



Mapeamento corporal total e dermatoscopia digital

- ❖ Para pacientes com alto risco de desenvolver câncer de pele → fotografar todo o corpo e cada uma das pintas → dermatoscópio acoplado à uma máquina fotográfica digital

Biopsia

- ❖ Remoção cirúrgica sob anestesia local de uma parte do tecido da pele para a avaliação por exame anatomopatológico



GBM, 2020



www.dermatosau.de.com.br



Evitando exposição ao sol no horário das 10h às 16h



pt.aliexpress.com



pt.aliexpress.com

Usar proteção adequada, como roupas, bonés ou chapéus, óculos escuros com proteção UV, sombrinhas

Aplicar na pele, antes de se expor ao sol, filtro solar → FPS 15 → filtro solar próprio para os lábios



br.pinterest.com

Evitar exposição a câmeras de bronzeamento artificial





Não farmacológico

Excisão cirúrgica



www.inca.gov.br

Radioterapia



www.inca.gov.br

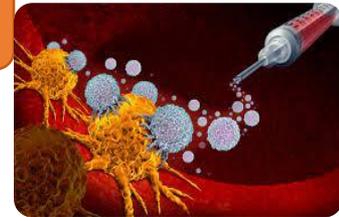
Farmacológico

Quimioterapia



pt.dreamstime.com

Imunoterapia



www.bbc.com

Terapia Alvo



www.bbc.com



Melanoma avançado não-cirúrgico e metastático

Quimioterapia

- ❖ Tratamento SUS → **Dacarbazina** 250 mg/m² de D1-D5 ou 1.000 mg/m² no D1 por via intravenosa, a cada 3 semanas por 4-6 ciclos
- ❖ R\$1.101,05

Imunoterapia

- ❖ **Pembrolizumab** e o **nivolumab** → Inibidores de PD-1 → proteína dos linfócitos T → aumentam a resposta imunológica
- ❖ 100 mg por FA x 4 mL → 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas → R\$ 12.000,00
- ❖ 100 mg por FA x 10 mL 3 mg/kg 1 vez a cada 2 semanas → R\$ 6.500,00
- ❖ 40 mg por FA x 4 mL 3 mg/kg 1 vez a cada 2 semanas → R\$ 2.600,00



Melanoma avançado não-cirúrgico e metastático

Imunoterapia

- ❖ **Ipilimumab** anticorpo monoclonal → Inibidor CTLA-4 → proteína que atua no controle dos linfócitos T → aumenta a resposta imune
- ❖ 50 mg por FA x 10 mL 3 mg/kg 1 vez a cada 3 semanas → 13.200,00 – 14.500,00
- ❖ 200 mg por FA x 40 mL 3 mg/kg 1 vez a cada 3 semanas R\$ 52.900,00 – 58.130,00
- ❖ **Citocinas (Interferon-alfa e Interleucina-2)** → no combate ao câncer → utilizadas de forma adjuvante



Melanoma avançado não-cirúrgico e metastático

Terapia alvo

Anti-BRAF

Vemurafenibe
Dabrafenibe

Principal alvo para
desenvolvimento do CA
→ 50%

Anti- MEK1 e MEK2

Cobimetinibe
Trametinibe

Terapia combinada

Vemurafenibe + cobimetinibe
Dabrafenibe + trametinibe



Vemurafenibe

- ❖ **Nome comercial:** Zelboraf® → classe dos antineoplásicos
- ❖ **Apresentação:** comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa que contém 56 comprimidos
- ❖ **Indicação:** tratamento de melanoma positivo para mutação BRAF V600E irresssecável ou metastático
- ❖ **Posologia e Forma de Administração:** 960 mg (4 comp. 240 mg), 2 x por dia, via oral
- ❖ **Duração:** Até a progressão da doença ou o desenvolvimento de toxicidade inaceitável
- ❖ **Eventos adversos:** carcinoma espinocelular, novo melanoma, progressão de cânceres com mutações RAS, prolongamento de QT, lesão hepática, reações dermatológicas graves



Vemurafenibe

❖ Interações Medicamentosas:

- ❖ Inibidor moderado do CYP1A2 → aumenta a concentração plasmática duloxetina, melatonina, tizanidina, teofilina
- ❖ Indução de CYP3A4 → redução da concentração do midazolam e diminuição da eficácia de pílulas contraceptivas

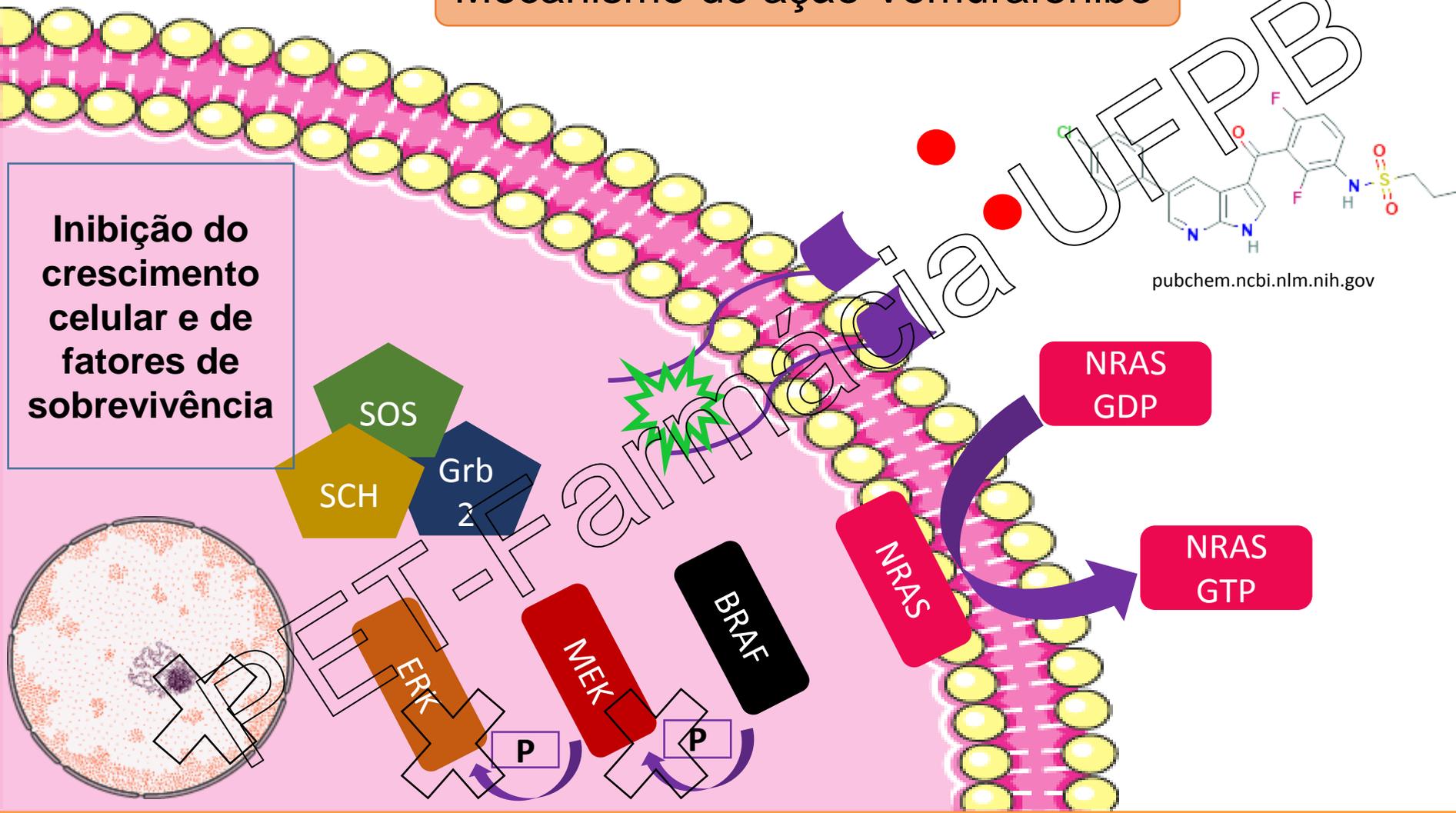
❖ Farmacocinética:

- ❖ Absorvido com uma T_{máx} aproximadamente 4 horas após uma dose única de 960 mg
- ❖ Alimentos ricos em gorduras aumentam sua biodisponibilidade → baixa solubilidade e permeabilidade
- ❖ Biotransformação → CYP3A4 → ligação proteínas plasmáticas (>99%)
- ❖ Eliminação majoritariamente nas fezes



Mecanismo de ação Vemurafenibe

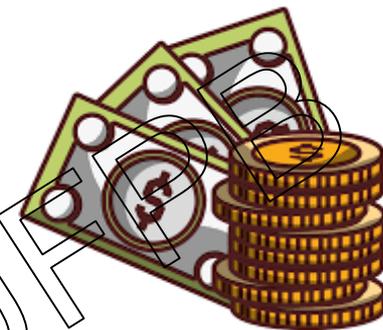
Inibição do crescimento celular e de fatores de sobrevivência





Impacto orçamentário Vemurafenibe

- ❖ 240 mg por cápsula x 56 960 mg 2 vezes ao dia



www.pt.vecteezy.com

Tabela 4. Informações da CMED sobre os preços das tecnologias avaliadas.

Princípio ativo	Apresentação	PMVG 12%	PMVG 17%	PMVG 17,5%	PMVG 18%	PMVG 20%
VEMURAFENIBE	240 MG COM REV CT BL ALA L X 56	6.144,67	6.570,81	6.616,70	6.663,24	6.856,16

- ❖ Não encontra-se disponível no SUS → tentativa de incorporação em 2020 → negada



Evidência clínica

- ❖ Vemurafenibe melhorou as taxas de resposta clínica de pacientes com melanoma metastático. Estudos relataram que 90% dos pacientes que receberam vemurafenibe apresentaram regressão do tumor

Dacarbazina



Terapia alvo +
imunoterapia

- ❖ Todas as terapias demonstraram superioridade estatisticamente significativa, tanto no desfecho de sobrevida livre de progressão quanto em sobrevida global



Evidência clínica

- ❖ Não houve diferença estatística entre as diferentes terapias dentro da mesma classe (vemurafenibe vs. dabrafenibe; vemurafenibe/cobimetinibe vs. dabrafenibe/trametinibe)
- ❖ Não houve diferença entre terapias-alvo combinadas e a imunoterapia combinada com nivolumabe/ipilimumabe
- ❖ Redução do risco de morte → nivolumabe/ipilimumabe (67%), imunoterapias isoladas anti-PD-1 (54%), terapias-alvo combinadas (44-46%), imunoterapia isolada com ipilimumabe (32%) e terapia-alvo isolada com vemurafenibe (20%)



Promover educação em saúde → proteção solar

Atuar no diagnóstico histopatológico

Manipulação de antineoplásicos

Alertar quanto aos efeitos adversos e observar as possíveis interações medicamentosas

Realizar estudos que comprovem a eficácia desse medicamentos → embasar a escolha da terapia alvo



<http://biblioteca.cofen.gov.br/>



Melanoma é o câncer de pele que possui menor frequência na população, porém é o mais agressivo

Forma clínica prevalente é o melanoma Extensivo superficial

Etiologia genética → gene BRAF → maioria dos tumores

No SUS o tratamento disponibilizado é a dacarbazina

Terapia alvo demonstra-se um recurso eficaz e superior a dacarbazina, no entanto os custos são elevados



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Terapia Alvo no Tratamento do Melanoma Metastático



Leticiaschmidt99@gmail.com

João Pessoa- PB
2021

