



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



Pembrolizumabe: Primeira linha de tratamento para o Câncer Colorretal metastático

Letícia Augusta Schmidt da Costa Miranda

João Pessoa- PB
2021



Tumor

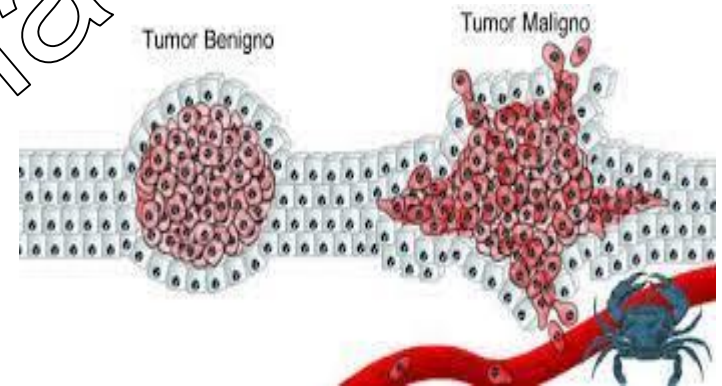
Aumento de volume observado numa parte do corpo → crescimento do número de células → chamado neoplasia

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

Nomenclatura

Carcinoma

≠

Sarcoma

Células epiteliais

Células mesenquimais

Adenocarcinomas

Células glandulares

Metástase

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

Câncer colorretal

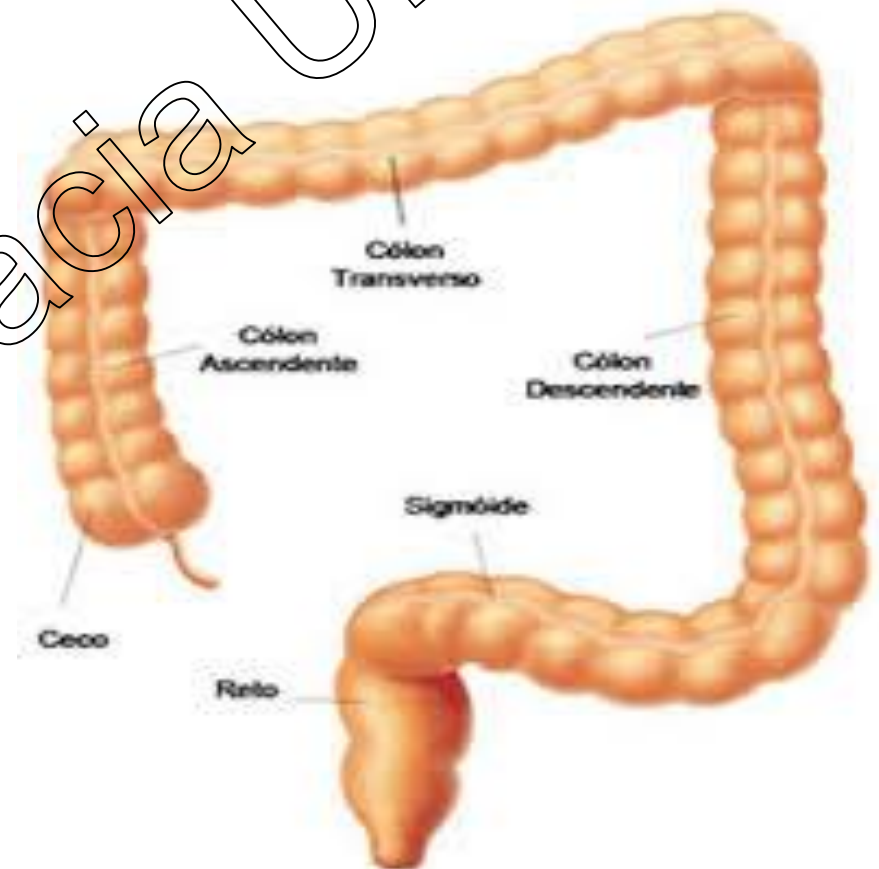
Classificação anatômica

Câncer de colón esquerdo

- ❖ Inclui o terço distal do cólon transverso, a flexura esplênica, cólon descendente, cólon sigmóide e junção retossigmóide

Câncer retal

- ❖ Acometimento do canal retal



Classificação histológica

Principal tipo observado é o adenocarcinoma

Bem diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e mal diferenciado (grau III)

Estadiamento

❖ **TNM** do American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Estádio I

Estádio II

Estádio III

Estádio IV

T - Tumor primário

Tx	Tumor primário não pode ser acessado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial ou invasão da lamina própria*
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor atravessa a muscular própria atingindo tecidos pericólicos
T4a	Tumor penetra a superfície do peritônio visceral**
T4b	Tumor invade diretamente órgãos adjacentes ou está aderido a eles***

N - Linfonodos		
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados	
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais	
N1	Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais	N1a Metástase em 1 linfonodo regional
		N1b Metástase em 2 a 3 linfonodos regionais
		N1c Depósito(s) tumoral(is) na subserosa mesentérica ou em tecidos pericólicos ou peritoniais não peritonizados sem a presença de metástases linfonodais
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais	N2a Metástase em 4 a 6 linfonodos regionais
		N2b Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais

M - Metastases à distância

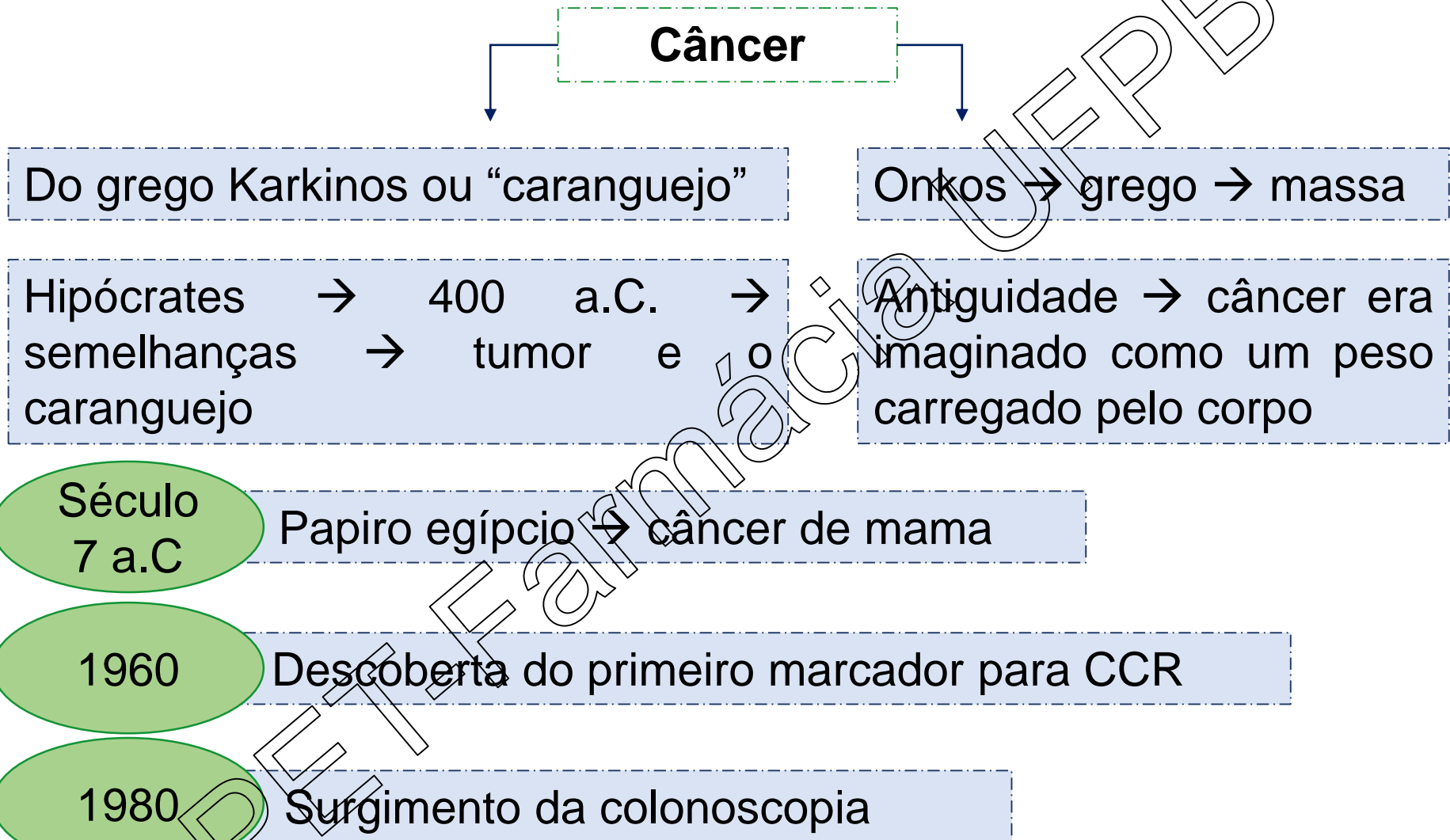
M0 Ausência de metástases à distância

M1 Presença de metástase a distancia

M1a Metástase confinada a um órgão ou sítio de metástase (ex. fígado, pulmão, ovário, linfonodo não regional)

M1b Metástases em mais de um órgão ou sítio de metástase ou peritônio

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estadio II A	T3	N0	M0
Estadio II B	T4a	N0	M0
Estadio II C	T4b	N0	M0
Estadio III A	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
	T3-T4a	N1/N1c	M0
Estadio III B	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
Estadio III C	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Estadio IV A	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estadio IV B	Qualquer T	Qualquer N	M1b



Mundo

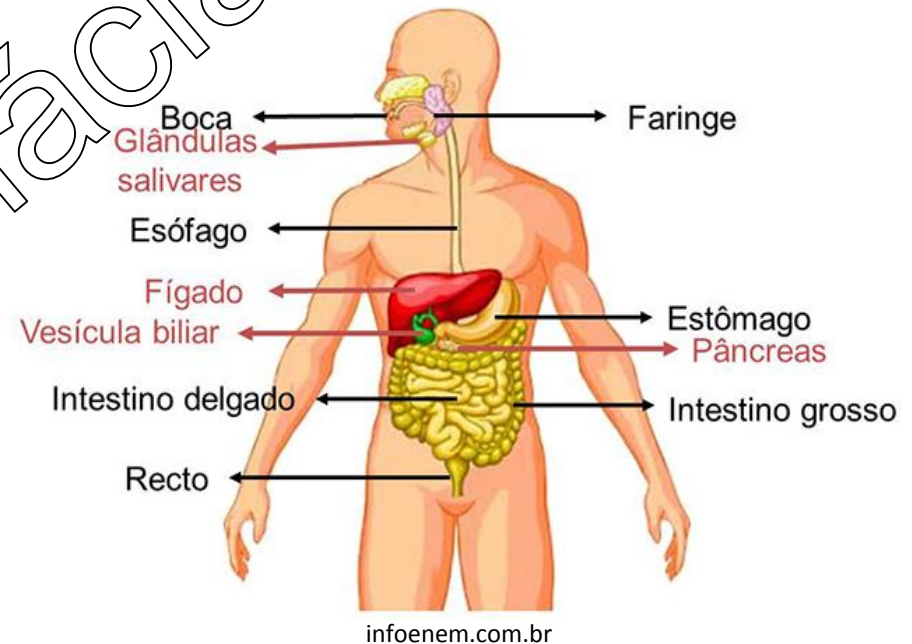
- ❖ Terceira neoplasia maligna mais frequente no mundo
- ❖ Países ocidentais e industrializados → consumo de carnes, gorduras e carboidratos é elevado
- ❖ Indivíduos → mais de 60 anos de idade → prevalência masculina discreta
- ❖ Maior incidência nos Estados Unidos, Canadá, Grã-Bretanha, países escandinavos, Dinamarca, Austrália e Nova Zelândia
- ❖ Metástase → fígado

Brasil

- ❖ Casos → 40.990 → 20.520 homens e 20.470 mulheres
- ❖ Número de mortes: 20.578 → 10.191 homens e 10.385 mulheres

Sistema digestório

- ❖ Sistema responsável → absorção dos nutrientes
- ❖ Realiza funções de: motilidade, deglutição, produção de secreções
- ❖ Do ponto de vista anatômico → pode ser dividido no trato gastrointestinal (GI) e nos órgãos digestórios acessórios.



Intestino

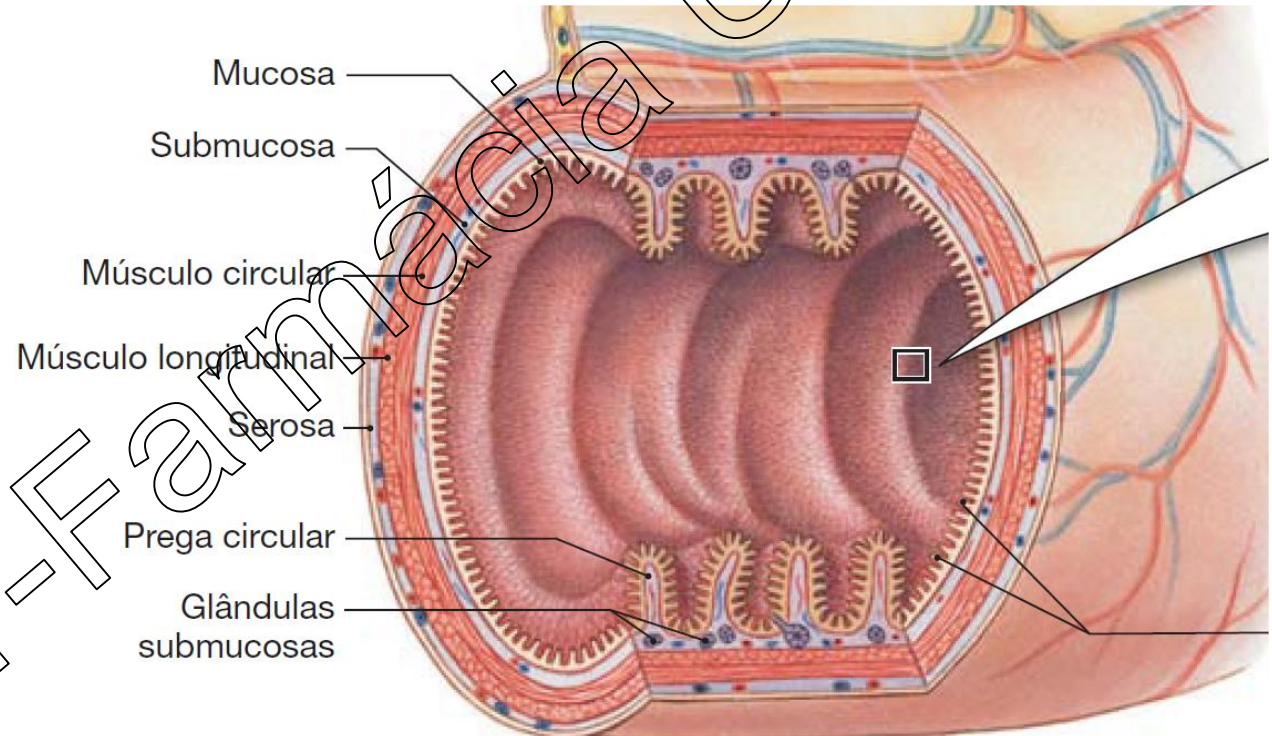
❖ Formado por quatro camadas

Mucosa

Submucosa

Muscular

Serosa



(SILVERTON, 2018).

(SILVERTON, 2018).

Multifatorial

Hábitos de vida

- ❖ 75% dos casos de câncer colorretal → esporádicos
- ❖ Consumo excessivo de bebidas alcoólicas, ingestão de gordura animal, tabagismo, falta de exercícios e **dieta pobre em fibra**

Redução da concentração ácidos biliares e menor produção de metabólitos anti-proliferativos como ácidos graxos de cadeia curta

Doenças inflamatórias

- ❖ Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

Fatores genéticos

Mutações somáticas

- ❖ Ativação → onco-gene K-RAS → 44% envolvido nas metástases → mal prognóstico
- ❖ Inativação dos genes supressores de tumor → **APC**, DCC e p53
- ❖ Dano nos genes reparadores do DNA → MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 e MSH6 → **instabilidade de microssatélite** → marcadores

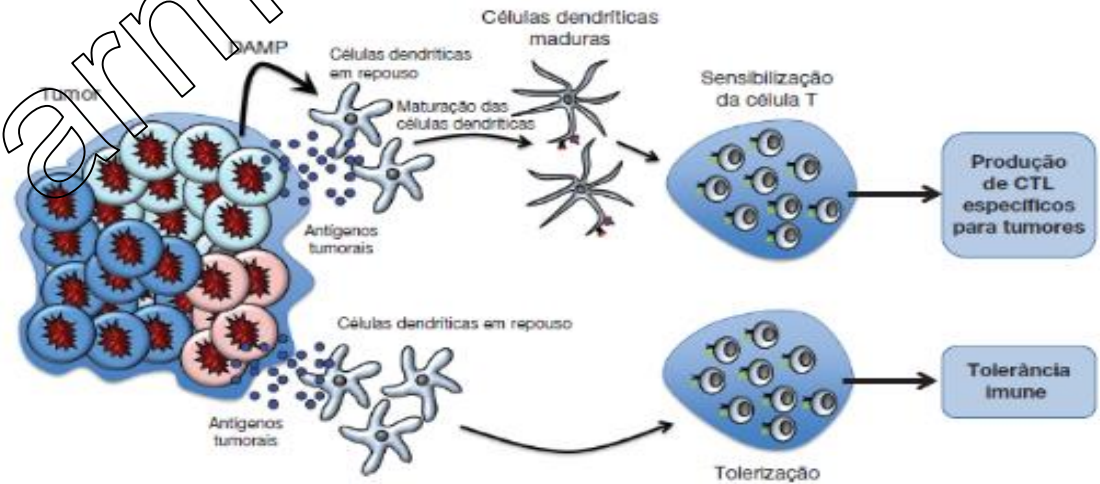
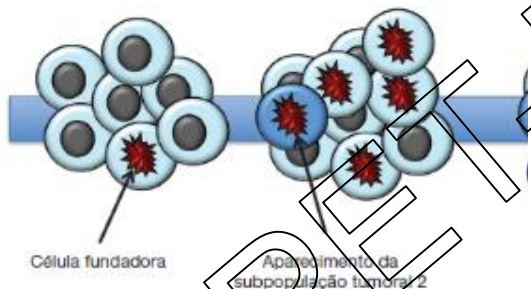
Condições hereditárias

- ❖ **Polipose adenomatosa familiar (gene PAF)**, polipose juvenil familiar, síndrome do adenoma plano e síndrome de Peutz-Jeghers



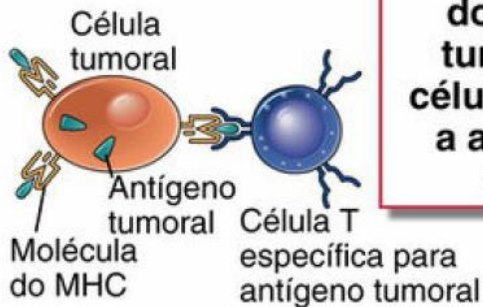
Sistema imunológico

- ❖ Tumores estimulam respostas imunes adaptativas específicas
- ❖ Apresentam as características de uma deficiência da imunidade adaptativa → esp



Evasão

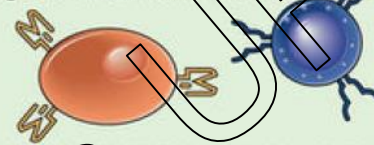
Imunidade antitumoral



Reconhecimento do antígeno tumoral pela célula T levando a ativação da célula T

Evasão imune dos tumores

Falta de produção do antígeno tumoral
Célula variante com perda do antígeno da célula tumoral



Perda do reconhecimento do tumor pela célula T

Mutações nos genes do MHC ou genes necessários para o processamento do antígeno

Célula tumoral deficiente de MHC de classe I

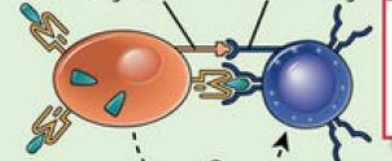


Perda do reconhecimento do tumor pela célula T

Secreção de proteínas imunossupressoras ou expressão de proteínas de superfície inibidoras

Ligante de inibição

Receptor de inibição

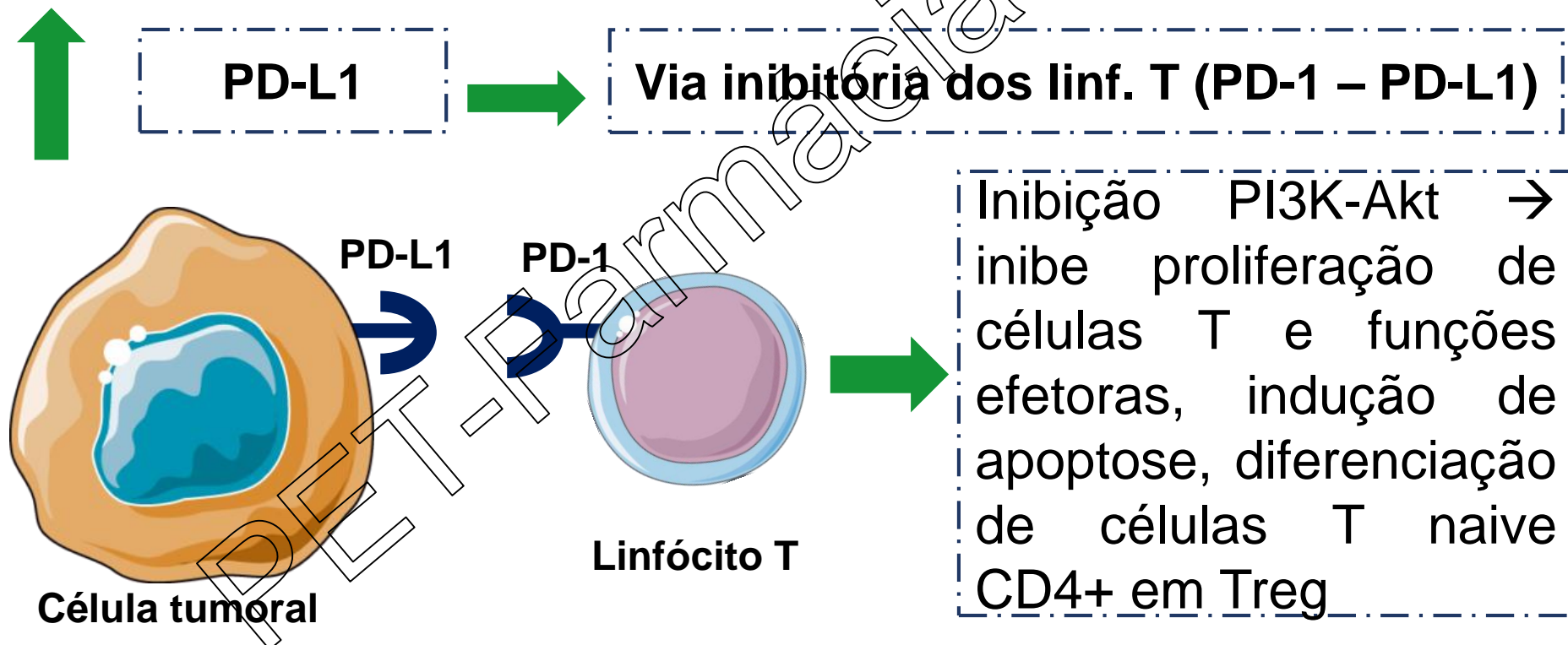


Inibição da ativação da célula T

Citocinas imunossupressoras

Evasão

- ❖ Os tumores podem envolver mecanismos inibitórios que suprimem as respostas imunes



- ❖ Os sintomas iniciais são consequência do tipo de tumor e sua localização

Tumores no cólon direito

Diarreia; dor abdominal, anemia e massa tumoral palpável

Obstipação progressiva, fezes afiladas, escuras ou eventualmente com sangue

intestinal

Tumores no cólon esquerdo

Tumores do reto

Sangramento nas fezes, misturado ou não com fezes, muco ou pús. Sensação de evacuação incompleta

Exames não estruturais



Exames estruturais


 Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes

gPSOF

- ❖ Teste bioquímico que provoca uma reação à porção heme da hemoglobina presente nas fezes

iPSOF

- ❖ Método imunológico que detecta imunoglobulinas nas fezes

 Teste de mutação do gene RAS → PCR

 Teste de DNA fecal

Exames estruturais

Exame histopatológico de espécime tumoral obtido por meio da colonoscopia



www.cronosendoscopia.com.br

Exame radiológico de contraste



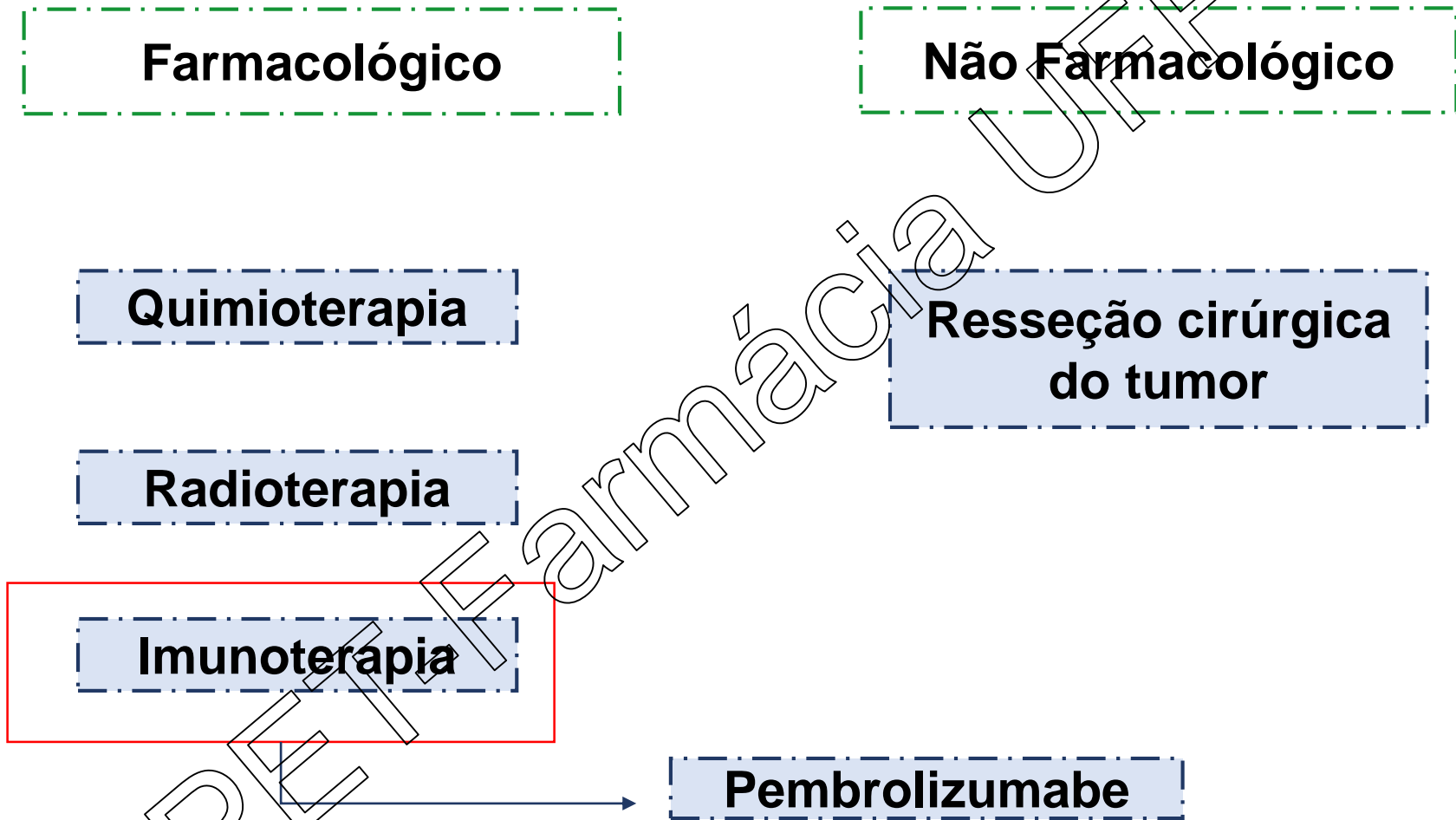
multimagemclinica.com.br

Investigação de metástases → tomografia computadorizada ou ressonância magnética



[/ecomax-cdi.com.br](http://ecomax-cdi.com.br)

Exame proctológico → suspeita de câncer retal



Pembrolizumabe

- ❖ Nome comercial → KEYTRUDA
- ❖ Princípio ativo → Pembrolizumabe
- ❖ Classe regulatória → Produto biológico
- ❖ Classificação ATC → Antineoplásico
- ❖ Apresentação → 100 MG/ 4 ML SOL INJ
- ❖ Via de administração → endovenosa
- ❖ Tempo de meia-vida terminal → 25 dias
- ❖ Indicado Monoterapia → **câncer de colorretal em adultos**, câncer de pulmão, melanoma em estágio avançado, câncer de cabeça e pescoço, Linfoma de Hodgkin, câncer urotelial
- ❖ Preço → **16.684,92 (com imposto de 18%) 13.314,80 (sem imposto)**



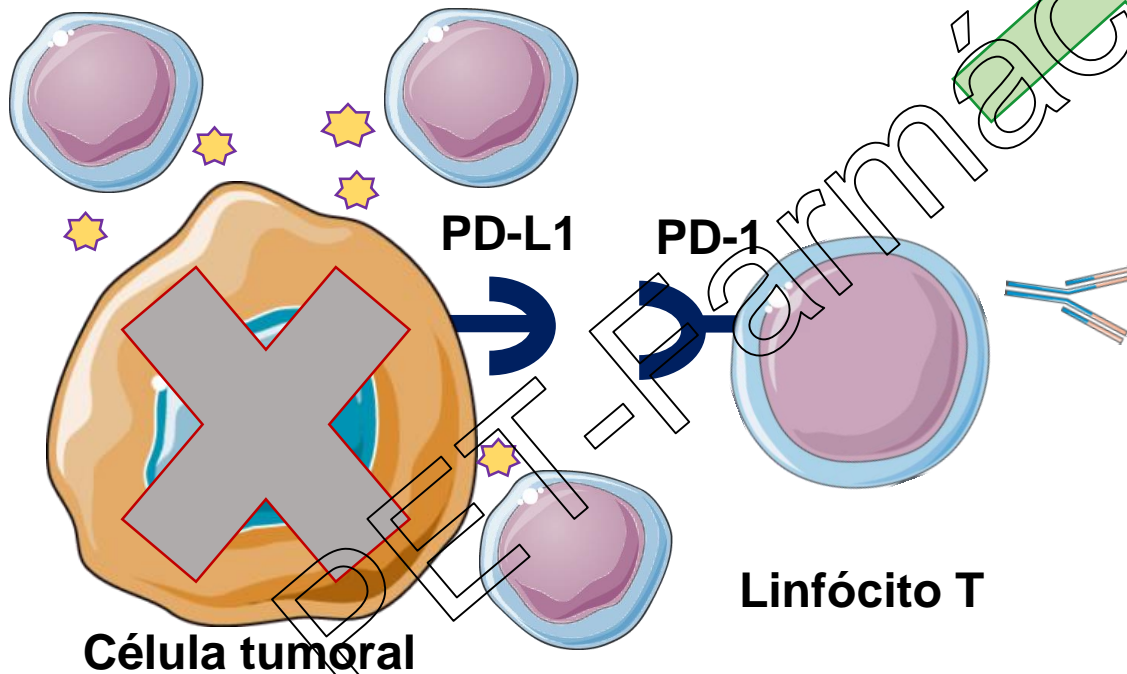
curzacariotto.com.br

Pembrolizumabe

Anticorpo monoclonal humanizado → IgG4

Mecanismo de ação

Bloqueio da atividade do
Linfócito
Retorno da atividade
linfocitária



Pembrolizumabe

- ❖ Posologia → A dose recomendada em adultos é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas
- ❖ Efeitos adversos (**mais de 10% dos pacientes**) → redução do número de glóbulos vermelhos, redução da atividade da glândula tireoide, apetite reduzido, dor de cabeça, falta de ar; tosse, diarreia; dor de estômago; constipação; vômitos; náusea, erupção cutânea (vermelhidão na pele), dor nos músculos e ossos; fraqueza incomum; inchaço e febre
- ❖ Pode ser usado em crianças (com idade igual ou superior a 3 anos) com Linfoma de Hodgkin clássico. Contraindicado para gestantes e lactantes

Pembrolizumabe

- ❖ Posologia → A dose recomendada em adultos é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas → Até 1 ano
- ❖ Efeitos adversos (mais de 10% dos pacientes) → redução do número de glóbulos vermelhos, redução da atividade da glândula tireoide, apetite reduzido, dor de cabeça, falta de ar; tosse, diarreia; dor de estômago; constipação; vômitos; náusea, erupção cutânea; dor nos músculos e ossos; fraqueza incomum; inchaço e febre
- ❖ Pode ser usado em crianças (com idade igual ou superior a 3 anos) com Linfoma de Hodgkin clássico. Contraindicado para gestantes e lactantes

KEYNOTE-177

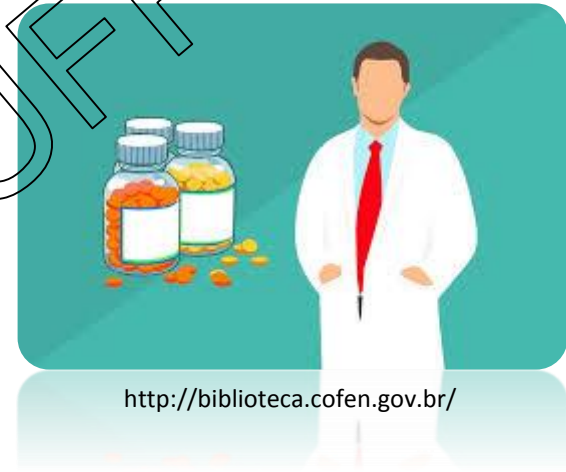
- ❖ Estudo clínico multicêntrico (fase 3) → estudo utilizado pela ANVISA para dar o parecer favorável
- ❖ Avaliando a eficácia e a segurança da monoterapia com pembrolizumabe versus terapias globalmente aceitas para CCR
- ❖ Comparações com os esquemas → (oxaliplatina, leucovorina e fluorouracil) ou (irinotecano, leucovorina e fluorouracil) ou essas combinações acrescidas de bevacizumabe ou cetuximabe
- ❖ Resultados → maior sobrevida dos pacientes e melhor risco-benefício

Realizar educação em saúde → estimulado a execução dos testes preventivos

Atuar no diagnóstico histopatológico

Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

Atuar no ramo industrial no controle de qualidade → apresenta-se na forma de solução límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarela



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

- ❖ Câncer de colorretal apresenta um alto acometimento na população mundial e brasileira
- ❖ Fatores ambientais estão intrinsecamente envolvidos no processo de patogênese da doença
- ❖ A imunidade desempenha um papel fundamental no combate ao CCR como aos demais tumores
- ❖ Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal inibidor da ligação PD-1 – PDL-1, com eficácia comprovada, no entanto com alto custo e que não está incorporado ao SUS



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



Pembrolizumabe: Primeira linha de tratamento para o Câncer Colorretal metastático

Leticiaschmidt99@gmail.com

João Pessoa- PB
2021

