

PARA LANÇAMENTO IMEDIATO

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 10 de março de 2026

Terapia direcionada no nível biológico errado

Uma Reavaliação Sistêmica do Direcionamento do Câncer

por Richard Z. Cheng, MD, PhD

Editor-Chefe, Orthomolecular Medicine News Service (OMNS)

Por mais de duas décadas, a "terapia direcionada ao câncer" tem sido definida principalmente como um tratamento farmacêutico com mutações correspondentes. Medicamentos direcionados contra mutações EGFR, ALK, BRAF, HER2 e, mais recentemente, KRAS representaram uma verdadeira descoberta científica. Esses avanços merecem reconhecimento.

No entanto, permanece uma questão estrutural importante:

Definimos "terapia direcionada" em um nível biológico muito restrito?

Precisão não é a mesma coisa que amplitude

Análises em nível populacional publicadas em revistas oncológicas de destaque indicam que apenas uma minoria de pacientes com câncer metastático é elegível para terapias direcionadas baseadas no genoma. Estimativas atualizadas sugerem que aproximadamente 13-15% dos pacientes metastáticos se qualificam para esses tratamentos, com apenas uma fração menor obtendo benefício clínico mensurável.

Quando são incorporadas restrições estruturais — incluindo heterogeneidade intratumoral e durabilidade limitada no tempo devido à resistência adquirida — a fração da população metastática total que alcança controle tumoral multiclonal e durável pode, plausivelmente, estar na faixa baixa de um dígito. Em um modelo ilustrativo semi-quantitativo apresentado no preprint anexado, estimativas compostas sugerem uma cobertura efetiva da ordem de **aproximadamente 2-3 %** sob pressupostos conservadores. Mesmo sob suposições favoráveis, a terapia direcionada com mutações coincidentes permanece estruturalmente incapaz de fornecer controle multiclonal duradouro para a maioria dos pacientes metastáticos.

Essa figura é conceitual, não definitiva. Seu objetivo é destacar os limites estruturais multiplicativos da segmentação genômica de um único nó.

Essas terapias são precisas.

Mas elas não têm aplicação geral.

Mesmo entre pacientes elegíveis, a evolução tumoral e a heterogeneidade intratumoral limitam a durabilidade. Estudos de sequenciamento multi-região mostram que não há muitas mutações presentes em todas as regiões tumorais. A resistência adquirida não é uma falha da terapia direcionada, mas uma consequência evolutiva esperada da pressão seletiva sobre um único nó molecular.

A precisão em um locus genômico não se traduz automaticamente em controle abrangente do sistema tumoral.

Essa distinção é fundamental.

Câncer é uma doença sistêmica

O câncer não é sustentado apenas por mutações discretas. Mutações ocorrem dentro de uma arquitetura biológica mais ampla que inclui:

- Reprogramação metabólica
- Sistemas de armazenamento em buffer redox
- Adaptação ao esforço de replicação
- Manutenção da proteostase
- Dinâmica de sinalização insulina-IGF
- Hipóxia e microambientes ácidos

Esses não são subconjuntos moleculares raros.

São programas funcionais distribuídos.

A sobrevivência tumoral e a persistência evolutiva dependem dessa infraestrutura compartilhada de sobrevivência.

Quando a oncologia equipara "direcionado" exclusivamente com farmacologia com mutações, ela implicitamente restringe o alvo a uma camada biológica estreita.

A questão não é se a segmentação genômica funciona.

A questão é se isso é suficiente como doutrina geral.

Uma visão hierárquica da segmentação

O preprint recém-lançado propõe uma estrutura em camadas para o direcionamento do câncer:

Camada 1 - Segmentação Genômica

Medicamentos específicos para mutação que visam nós moleculares definidos.

Alta especificidade. Distribuição restrita.

Camada 2 - Segmentação Redox

Aproveitando a vulnerabilidade tumoral nos sistemas de desintoxicação de peróxido.

O ascorbato farmacológico (vitamina C intravenosa de alta dose, HDIVC) atinge concentrações plasmáticas na faixa de aproximadamente **20-30 mM**, níveis que não podem ser alcançados por dosagem oral, que normalmente se limita a concentrações plasmáticas de pico na faixa baixa de centenas de micromolares. Essa diferença de exposição de várias centenas de vezes altera fundamentalmente o comportamento biológico do ascorbato.

Nessas concentrações farmacológicas, o ascorbato pode gerar peróxido de hidrogênio extracelular (H_2O_2) na presença de íons metálicos redox-ativos. As células tumorais frequentemente operam sob espécies oxigênio basal reativas (ROS) elevadas e estão próximas aos limiares de estresse oxidativo.

Em uma análise comparativa de múltiplas linhagens celulares (15 tumores contra 10 linhagens celulares normais), Doskey et al. mostraram que células normais apresentavam cerca **do dobro da capacidade de remoção de peróxido de hidrogênio** do que as células tumorais em média. Além disso, a sensibilidade ao ascorbato (ED_{50}) foi inversamente correlacionada com as constantes de taxa de desintoxicação de peróxido e a atividade da catalase, indicando que o metabolismo diferencial do H_2O_2 está mecanicamente ligado à citotoxicidade seletiva.

Trabalhos pré-clínicos adicionais mostraram que o ascorbato farmacológico interrompe o metabolismo do ferro tumoral e aumenta seletivamente o estresse oxidativo em certos contextos mutantes de KRAS e BRAF, apoiando ainda mais um eixo de vulnerabilidade redox biologicamente coerente.

Isso não é um alvo mutativo.

É um alvo fenotípico: explora uma vulnerabilidade funcional distribuída (capacidade de desintoxicação de peróxido) em vez de uma rara alteração genômica.

Camada 3 - Segmentação Metabólica/Sistêmica

Abordando a sinalização insulina-IGF, restrição do substrato e inflexibilidade metabólica usando terapia metabólica cetogênica e modulação em nível de hospedeiro.

O metabolismo do câncer é heterogêneo, mas amplamente distribuído entre os tipos de tumores. Uma análise TCGA pan-cancerosa, envolvendo **9.668 pacientes de 33 tipos de tumores**, identificou fenótipos metabólicos dominantes na glicólise e na fosforilação oxidativa usando estruturas de pontuação transcriptômica, demonstrando que a reprogramação metabólica não se limita a subconjuntos moleculares raros, mas representa um eixo organizacional intertumoral.

A sinalização de insulina e IGF ativa vias PI3K-AKT-mTOR através de múltiplas malignidades. A hiperinsulinemia tem sido epidemiologicamente associada a um risco aumentado de progressão do câncer, e os componentes de sinalização dos receptores de insulina/IGF são expressos em um amplo espectro de tipos tumorais. Ao contrário dos alvos restritos à mutação, a sinalização da insulina é um eixo sistêmico regulador do crescimento que afeta tanto as células tumorais quanto o microambiente tumoral.

A terapia metabólica cetogênica reduz os níveis circulantes de insulina — frequentemente em **30-50% ou mais** em indivíduos resistentes à insulina — e diminui a disponibilidade de glicose, além de aumentar os corpos cetônicos. Muitas células tumorais apresentam relativa inflexibilidade metabólica e uso de cetonas prejudicado em comparação com

tecidos normais, o que pode criar uma possível diferença de energia mediada pelo hospedeiro.

Este não é um segmento específico de clones.

É a orientação para o ecossistema hospedeiro, modulando a sinalização de crescimento e a disponibilidade do substrato em nível sistêmico, em vez de inibir um único nó genômico.

Cada camada opera em um nível diferente de organização biológica. Cada um explora uma forma diferente de vulnerabilidade.

Juntos, formam uma hierarquia de amplitude de intervenção.

Perspectiva semi-quantitativa: cobertura eficaz dos objetivos

O preprint introduz uma métrica conceitual chamada "Cobertura Efetiva de Alvo Genômica" (EGCT), que considera:

- Elegibilidade Populacional
- Resposta entre pacientes elegíveis
- Cobertura tumoral-celular dentro de tumores heterogêneos
- Durabilidade da resposta

Quando esses fatores são acumulados multiplicativamente, a cobertura efetiva resultante pode ser muito reduzida, mesmo quando cada parâmetro individual parece clinicamente significativo.

Isso não é uma crítica à oncologia de precisão.

É um lembrete de que as limitações estruturais estão se acumulando.

Alta precisão molecular não necessariamente se traduz em um impacto amplo no sistema tumoral.

Redefinindo "Direcionado"

Nesse contexto, "direcionado" deve ser entendido como referindo-se à especificidade molecular, e não à eficácia em nível populacional.

Se a segmentação for definida pelo nível biológico no qual a vulnerabilidade é explorada, então as intervenções redox e metabólicas qualificam-se como modalidades legítimas de direcionamento.

Eles visam:

- Limites de Desintoxicação com Peróxido de Hidrogênio
- Capacidade de Catalase
- Sinalização de crescimento insulina-IGF
- Dependência metabólica do substrato

Essas não são abordagens inespecíficas.

Eles são biologicamente coerentes.

Eles simplesmente operam em níveis mais amplos da arquitetura tumoral.

Não substituição - Expansão

Esse arcabouço não rejeita a terapia genômica.

Ele rejeita o reducionismo como monopólio.

Segmentação genômica, redox e metabólica não são concorrentes. São camadas interoperáveis.

A biologia do câncer é hierárquica. A estratégia terapêutica também deve ser.

O futuro da oncologia pode não estar em escolher entre medicamentos de precisão e estratégias metabólicas ou redox, mas em integrá-los dentro de uma doutrina sistêmica que expanda a cobertura eficaz dos alvos em ecossistemas tumorais heterogêneos.

A precisão ainda é essencial.

Mas precisão sem amplitude é incompleta.

O manuscrito completo, "*A Terapia Direcionada Foi Operacionalizada no Nível Biológico Restrito*", está disponível em:

Cheng, R. A terapia direcionada contra o câncer foi definida em um nível biológico limitado e uma reavaliação hierárquica e semi-quantitativa da segmentação genômica, redox e metabólica. Preprints 2026, [2026021555](https://doi.org/10.20944/preprints202602.1555.v1).
<https://doi.org/10.20944/preprints202602.1555.v1>