

AVALIAÇÃO DE IMUNOTERÁPICOS NO TRATAMENTO PARA DIFERENTES TIPOS DE CÂNCER: UMA ABORDAGEM PROMISSORA¹

EVALUATION OF IMMUNOTHERAPES IN TREATMENT FOR DIFFERENT TYPES OF CANCER: A PROMISING APPROACH

Fabiana Teixeira Saraiva²
Rhuan Martins Rodrigues³
MsC. Michele das Neves Pinto.⁴

RESUMO

Introdução: As neoplasias são caracterizadas pelo crescimento desordenado e a disseminação de células anormais, que se reproduzem até que formem massas de tecido conhecidas como tumor. Pode ser dividido em benigno e maligno. Os tumores benignos geralmente crescem lentamente, em ordem e têm limites claros. Um tumor maligno interrompe as funções do corpo e desvia os nutrientes sanguíneos de células normais. Para o Brasil, estima-se que entre 2020 a 2022 haverá 625 mil novos casos de câncer. **Objetivo:** Analisar os principais tratamentos realizados contra o câncer de mama, próstata e colo de útero com ênfase no tratamento imunoterápico. **Metodologia:** Este estudo baseia-se em uma revisão integrativa da literatura qualitativa e explicativa, realizada através de pesquisa bibliográfica que analisaram imunoterápicos no tratamento para diferentes tipos de câncer. **Desenvolvimento:** A imunoterapia para o tratamento do câncer é um método em desenvolvimento, com alguns pontos a considerar em relação ao potencial para efeito terapêutico em vários tipos de tumores. Combinações ou as sequências dessas terapias são bastante extensas e devem ter mais de separar o caminho de proteção com os tratamentos existentes e definir programação perfeita. **Considerações finais:** A busca por um tratamento cada vez mais indolor e com maior resolutividade é um grande desafio para a pesquisa científica imunoterápica. Grandes avanços já foram dados com o tratamento com a administração de imunoterápicos com resultados promissores e expressivos comparados aos demais tratamentos mais comuns.

Palavras-chaves: imunoterápico, câncer e terapia.

ABSTRACT

¹Trabalho de conclusão de curso.

² Acadêmica de do curso de Farmácia da Faculdade Integrada Carajás (FIC) - Redenção- PA, Brasil. E-mail: fabianadasilvateixeira91535@gmail.com .

³ Acadêmico de do curso de Farmácia da Faculdade Integrada Carajás (FIC) - Redenção- PA, Brasil. E-mail: Rhuan.rodrigues.2015@gmail.com.

⁴ Professora da Faculdade Integrada Carajás (FIC) – Redenção – PA, Brasil, Biomédica, Mestre em Biologia de Agentes Infeciosos e Parasitários- Universidade Federal do Pará. E-mail: michele_dneves@hotmail.com.

Introduction: Neoplasms are characterized by disordered growth and the spread of abnormal cells, which reproduce until they form masses of tissue known as a tumor. It can be divided into benign and malignant. Benign tumors usually grow slowly, in order, and have clear limits. A malignant tumor disrupts the body's functions and diverts blood nutrients from normal cells. For Brazil, it is estimated that between 2020 and 2022 there will be 625 thousand new cases of cancer. **Objective:** To analyze the main treatments performed against breast, prostate and cervical cancer with an emphasis on immunotherapeutic treatment. **Methodology:** This study is based on an integrative review of the qualitative and explanatory literature, carried out through bibliographic research that analyzed immunotherapeutics in the treatment for different types of cancer. **Development:** Immunotherapy for the treatment of cancer is a method in development, with some points to consider in relation to the potential for therapeutic effect in various types of tumors. Combinations or sequences of these therapies are quite extensive and must have to separate the protection path with the existing treatments and define the perfect schedule. **Final considerations:** The search for an increasingly painless treatment with greater resolution is a major challenge for immunotherapeutic scientific research. Great advances have already been made with the treatment with the administration of immunotherapy with promising and expressive results compared to the other most common treatments.

Keywords: immunotherapy, cancer and therapy..

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias são caracterizadas pelo crescimento desordenado e a disseminação de células anormais, que se reproduzem até que formem massas de tecido conhecidas como tumor (PENATTI, 2019). Pode ser dividido em benigno e maligno. Os tumores benignos geralmente crescem lentamente, em ordem e têm limites claros. Um tumor maligno interrompe as funções do corpo e desvia os nutrientes sanguíneos de células normais (INCA 2019). Para o Brasil, estima-se que entre 2020 a 2022 haverá 625 mil novos casos de câncer. Segundo instituto nacional de câncer, 2020, câncer próstata será responsável por 29,2% de incidência entre os homens. Nas mulheres, o câncer de mama será responsável por 29,7%, e câncer de cólon do útero com 7,5, serão os principais tipos de neoplasias. Os tratamentos tradicionais contra o câncer incluem cirurgia, quimioterapia, e radioterapia. Houve um avanço significativo no tratamento do câncer, que reduziram a mortalidade do câncer substancialmente (INCA, 2019). No entanto, estes são comumente associados efeitos colaterais desagradáveis, como náusea, fadiga e perda de cabelo. (MACHADO, 2008). Dentre vários tratamentos promissores contra o câncer que têm sido adotados e estudados a imunoterapia aplicada em cancerologia tem recebido grande atenção, tornando-se uma ferramenta importante no tratamento e na melhoria do prognóstico de pacientes com neoplasias (JORGE, 2019). A terapia com imunoterápicos facilita a resposta imune existente no corpo impulsionando-a para atacar o tumor, e não requerem participação direta das células

imunes (PENATTI, 2019).

O progresso no conhecimento de como funciona o sistema imune diante das neoplasias levou a novas formas de tratamento do câncer. A terapia com inibidores do ponto de controle imune, a transferência de células adotivas, os anticorpos monoclonais e as vacinas preventivas têm abordagem terapêutica para diferentes tipos de neoplasias (JORGE, 2019).

Sendo assim, este projeto de pesquisa busca avaliar os diferentes métodos de tratamento do câncer, e aprimorar o conhecimento sobre sua eficácia e seletividade. Analisaremos os benefícios do tratamento com imunoterápicos para pacientes com neoplasias e os principais tratamentos realizados contra o câncer de mama, próstata e colo de útero com ênfase no tratamento imunoterápico.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo baseia-se em uma revisão integrativa da literatura qualitativa e explicativa, realizada através de pesquisa bibliográfica que analisaram imunoterápicos no tratamento para diferentes tipos de câncer. Foram realizadas buscas utilizando fonte de pesquisa eletrônica nos seguintes bancos de dados virtuais: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

Os dados foram coletados para produção artigo de agosto a setembro de 2020, analisado 244 estudos com uma avaliação inicial baseada em critérios de exclusão de pesquisa, e com leitura 182 foram selecionados, seguido por outro a análise de 178 estudos foi inconsistente com apresentou pesquisa. Assim, a pesquisa integrativa estruturado por 4 artigos científicos.

Eles foram estabelecidos como critérios de inclusão: apresentações em português, inglês, textos completos, monografia e artigos publicados no período de 2009 a 2020. E, como critério de exclusão: textos que não são adaptados ao tema de pesquisa, resumos estudos de mestrado e doutorado, bem como publicações de edições anteriores.

A análise dos dados obtidos durante a pesquisa foi executada de forma descritiva. Subsequentemente estudos foram combinados com o tópico da imunoterapia, para avaliar o progresso da pesquisa uma nova forma de tratamento do câncer, e identificar a necessidade de mais investigações de acordo com o tópico.

3 Desenvolvimento

3.1 Mecanismo de formação do câncer

O Câncer é um crescimento celular acelerado na qual essas células possuem a capacidade de se multiplicarem de forma desorganizada, e tem um potencial de penetrar órgãos e tecidos próximos e é consequência de mais de 100 doenças (ALBUQUERQUE, 2014).

As células tumorais se dividem de forma acelerada e são muito agressivas e sem controle, evoluindo para a formação de tumores que podem disseminar-se para uma variedade de órgãos do corpo. Os diversos tipos de câncer tem origem conforme aos variados tipos de células presentes no corpo, quando o câncer é de origem nos tecidos como pele ou mucosa, são chamados de carcinomas, e se a origem for proveniente dos tecidos conjuntivos como cartilagens, músculos e ossos são denominados de sarcomas, cada tipo de câncer é diferenciado através da sua capacidade de multiplicação celular, e a invasão de tecidos adjacentes ou distantes são denominados de metástase (INCA, 2019).

Os princípios básicos moleculares para a evolução do câncer podem acontecer por duas vias. Na primeira via estão os agentes ambientais como os agentes químicos, a radiação e os vírus, a célula normal exposta a esses agentes tem o seu DNA lesionado, e quando o reparo desse DNA é bem-sucedido, a célula lesionada volta ao seu estado normal, e quando esse reparo não acontece torna-se a célula com o seu DNA incapaz de recuperação levando a célula ao crescimento e divisão desordenada resultando em neoplasia (ALBUQUERQUE, 2014).

A segunda via de evolução, são as mutações hereditárias que podem acontecer em genes que afetam a recuperação do DNA, genes que afetam o crescimento celular ou apoptose, causando mutações nas células somáticas onde acontecem a ativação dos oncogenes promotores, inativação do gene supressor do tumor causando a desregulação e proliferação celular, quando a alteração está relacionada aos genes que regulam a apoptose, acontece a diminuição da apoptose dando origem a uma expansão clonal, seja por angiogênese, por diminuição da imunidade ou mutações adicionais, todos esses fatores contribuirão para a progressão do tumor resultando em uma neoplasia maligna e posteriormente uma metástase (ALBUQUERQUE,2014).

As neoplasias malignas vêm aumentando a cada dia, e fazendo novas vítimas em todo o mundo tanto adultos quanto crianças (SILVIA, 2008).De acordo com o instituto de pesquisa do câncer estima-se que em 2020 surgirão muitos novos casos de câncer no Brasil, o câncer de mama está em primeiro lugar, seguido de câncer de próstata em homens, e câncer de colo de útero com 16.710 novos casos (INCA, 2019)

Segundo o INCA, 2019 (instituto nacional de câncer) refere-se que em 2020 a estimativa para novos casos de câncer de mama é de 68.280 casos com 16.927 casos de óbitos em mulheres e 203 em homens. O câncer de mama acontece devido a uma desordem na multiplicação das

células mamárias, esse processo de multiplicação celular gera células anormais que aumentam a sua quantidade de forma exacerbada dando origem ao tumor que podem evoluir de forma diferente devido aos vários tipos de câncer de mama.

Os tratamentos para o câncer de mama consistem em duas formas: local e sistêmica. Para o tratamento local são necessários os procedimentos de cirurgia e radioterapia. No tratamento sistêmico são necessários os procedimentos de quimioterapia, hormônio terapia, e terapia biológica. A escolha da terapia vai depender do estágio da doença, que varia do estágio I ao IV. No estágio I e II a doença está na sua fase inicial e a conduta terapêutica para esta fase é a intervenção cirúrgica de Mastectomia total ou parcial, tendo como complemento a radioterapia. Após o tratamento local deve-se iniciar o tratamento sistêmico em pacientes com caso de risco de recidiva da doença, considerando vários fatores como: idade, tamanho e tipo do tumor, e comprometimento dos linfonodos. No estágio III, quimioterapia para a redução do tumor seguido de cirurgia, e por fim o estágio IV na qual já há presença de metástase, e a doença deve ser controlada com o intuito de aumentar a sobrevida da paciente visando sempre os efeitos colaterais do tratamento (INCA, 2019).

Segundo o INCA, (2019), o câncer de próstata tem maior prevalência em homens na terceira idade, sendo 75% dos casos em homens com mais de 65 anos de idade. Graças à evolução de métodos de diagnósticos, pode -se cada vez mais se quantificar os números de casos novos no Brasil, aumentando as chances de vida. A próstata é uma glândula pequena localizada abaixo da bexiga, na região anterior ao reto e parte inicial da uretra. Essa glândula tem um papel importante em parte da produção do sêmen no homem. Alguns tipos de tumores prostáticos tem a capacidade de desenvolvimento acelerado e disseminam-se rapidamente para outros órgãos aumentando o risco de óbito do paciente, mas outros podem crescer lentamente tornando a doença assintomática e sem riscos à saúde. Um dos sinais e sintomas da doença é a disúria e a polaciúria, e o tratamento da doença vai depender do estadiamento da doença.

O câncer de colo de útero tem seu desenvolvimento bastante lento. A infecção no colo do útero por HPV tipo oncogênico do papilomavírus humano resulta na neoplasia intra epitelial cervical, mas não surge apenas pela infecção do HPV, mas também por outros fatores que contribuem para a progressão do tumor como, por exemplo, a idade e o tabagismo. A infecção por HPV pode ter uma regressão espontânea em mulheres com idade abaixo de 30 anos, e para as mulheres acima dos 30 anos, essa infecção pode ser persistente e o risco de câncer aumenta mais ainda em pacientes tabagistas de longa data (THULER, 2012).

Segundo MASCARELLO et al., (2012), a maior prevalência para o câncer de colo de útero está entre mulheres de 40 a 49 anos, de cor não branca, com baixa escolaridade, e casadas A origem

de encaminhamentos é maior na rede pública, o tipo mais frequente é o carcinoma de células escamosas, e o estágio da doença com o maior número de casos é o estágio III.

O tratamento para o câncer de colo de útero vai depender do estágio em que a doença se encontra, se a doença for descoberta em um estágio muito avançado onde a sobrevida do paciente é mínima a indicação é que nenhum procedimento seja realizado, visando o conforto do paciente no pouco de vida que lhe resta apesar desse tipo de diagnóstico ser bem raro. Cirurgia consiste na remoção cirúrgica total ou parcial do útero acompanhado de Quimioterapia ou Radioterapia, Cirurgia e quimioterapia, Cirurgia e radioterapia, Radioterapia e quimioterapia, Cirurgia, radioterapia e quimioterapia, e outras combinações (MASCARELLO et al., 2012).

3.2 Tipos de tratamentos contra o câncer

Para todos os tipos de câncer, o tratamento de escolha dependerá do estágio em que a doença se encontra, pois, é esse estágio que definirá a gravidade da doença, ou seja se ela está na fase inicial a chance de cura é bem maior isso significa que a doença não comprometeu o órgão alvo totalmente, se o estágio já está avançado, significa que o órgão alvo já está totalmente comprometido pela doença, nesse caso o tratamento cirúrgico é de remoção total do órgão afetado, e quando o estágio está muito avançado na qual o paciente tem pouca expectativa de vida, significa que já há presença de metástase (MASCARELLO et al., 2012).

- **Os tratamentos para o câncer podem ser:**

Cirúrgico: é a terapia mais antiga na luta contra uma variedade de tipos de câncer, esse procedimento pode ser para fins de diagnóstico, ou alívio da dor em ocasiões de remoção da metástase, ou para a cura da doença.

Quimioterapia: a quimioterapia é um tratamento na qual se utiliza de medicamentos anticancerígenos cuja finalidade é a destruição de células tumorais, e sadias por ser em sua maioria um medicamento de tratamento endovenoso. A quimioterapia pode ser curativa, tem o objetivo de controlar a evolução do tumoral, adjuvante que é realizada após o tratamento cirúrgico, com o objetivo de eliminar as células do câncer, diminuir a metástase e a recidiva da doença, neoadjuvante utilizada para a redução do tumor visando o sucesso do tratamento cirúrgico, e por último a paliativa é destinada para dar uma melhor sobrevida ao paciente. (ONCOGUIA, 2018).

Radioterapia: o tratamento com a radioterapia iniciou-se com a descoberta do RX por Wilhelm Conrad Röntgen no ano de 1895, mas foi em 1898 que Marie e Pierre Curie pode fazer o isolamento do rádio (MARTA et al.,2011).

Com o isolamento do rádio esse tipo de tratamento ganhou força, e o primeiro paciente a ser tratado com a radioterapia foi em 1896, e o primeiro paciente a ser curado com a radioterapia foi em 1899 em um caso de epiteloma de células basais, e em 1901 a radioterapia tem início no Brasil no Rio Grande do Sul (SALVAJOLI, 2012).

A radioterapia é um tratamento com a utilização de raios ionizantes para o tratamento de tumores, essa radiação atua nos tecidos dos órgãos de duas formas. A primeira tem atuação direta na composição celular, como proteínas lipídios e DNA, causando alterações estruturais, chamado de efeito direto. O efeito indireto consiste na produção de radicais livres no local devido a presença de água nos tecidos do corpo denominado de hidrólise cujo o radical livre principal é a hidroxila que ao reagir com os componentes celulares dão origem aos chamados radicais livres (MARTA et al., 2011).

O tratamento de radioterapia vai depender da estadiamento da doença, os raios ionizantes têm a função de destruir as células tumorais ou inibir o seu desenvolvimento, dentre os vários tipos de radiação, os mais utilizados são as radiações eletromagnéticas (Raios X ou Raios gama), esse tratamento danifica as células cancerígenas e as células normais, mas somente as células normais podem ser reparadas (ONCOGUIA, 2018).

Terapia biológica ou Imunoterapia: é um tipo de tratamento responsável por induzir o sistema imunológico no combate contra o câncer, ou diminuir os efeitos colaterais de determinadas terapias, cada tipo de terapia biológica tem um modo diferente de ação, pois tem a capacidade de ajudar o sistema imunológico no reparo das células neoplásicas, (ONCOGUIA, 2018).

Terapia alvo ou terapia genômica: nos últimos anos o tratamento contra o câncer teve uma evolução significativa graças ao avanço e desenvolvimento das pesquisas entre todos os tratamentos a terapia alvo é uma delas, pois tem a capacidade de aumentar a sobrevida do paciente (SANTOS 2013). A terapia alvo tem como objetivo a utilização de medicamentos capaz de alterar um gene específico responsável pelo desenvolvimento de células cancerígenas na maioria das vezes o tratamento alvo é feito com outras terapias como, por exemplo, a quimioterapia e a radioterapia ou outros tratamentos contra o câncer (ONCOGUIA, 2018).

Terapias complementares: desde os primórdios o homem já se utilizava das terapias alternativas para os mais variados tipos de doenças, devido ao medo de utilizar uma planta venenosa, os medicamentos naturais eram feitos com plantas cujas propriedades eram para fins terapêuticos a alimentícia. Mas com o avanço da ciência essa prática foi se aprimorando, no Brasil essa terapia vem ganhando força devida a grande diversidade plantas medicinais, alguns desses tratamentos são utilizados para reduzir o desconforto causados pela reação adversa de

medicamentos sintéticos como náuseas, vômitos dores, estresse entre outros (JANUÁRIO, 2014).

Tratamentos alternativos: são tratamentos cujo a terapia não tem comprovação de ensaios clínico, o tratamento complementar e feito sempre no lugar da terapia sistêmica (LOYOLA et al., 2018).

3.3 Imunoterápicos utilizados no tratamento contra o câncer

A ativação do sistema imunológico só acontece se aos linfócitos T forem ativados em vários receptores e seus ligantes, a primeira ligação para a ativação, deve ser feita entre os receptores do linfócito T (TCR) e o antígeno através do complexo de histocompatibilidade na célula apresentadora de antígeno (APC), a segunda ligação é feita através da ligação da molécula de CD28 do linfócito com o CD80/CD86 das APCs, devido a incapacidade das células tumorais em gerar uma resposta imunológica, com o avanço das pesquisas em estudar o sistema imunológico cobriu-se que a molécula de CTLA-4 nos linfócitos T quando ativados apresenta grande semelhança com as moléculas de CD80/CD86 do que as de CD28 ativando uma resposta imunológica e inativando as dos linfócitos T, e os fármacos com esse tipo de ação são chamados de inibidores do checkpoint imunológico (JORGE, 2019).

- **Inibidores de checkpoint imunológico Terapia anti-CTLA-4**

O Medicamento Ipilimumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser utilizado contra CTLA-4, a sua utilização mostrou grande eficácia no processo de regressão do melanoma, carcinoma renal e urotelial, câncer de próstata e de ovário. A sua eficácia levou à busca e verificação de outros mecanismos de regulação imunológica (JORGE, 2019).

- **Anti-PD 1/PD 1 L**

Medicamento anti- PD-1: Pembrolizumabe e Nivolumabe; Medicamento anti-PDL-1 Atezolizumabe (DINE, 2017).

A droga Nivolumabe, foi a primeira droga anti-PD1 a ser lançada no mercado para tratar o melanoma metastático. Pembrolizumabe anti-PD1 e a Atezolizumabe, um anti-PD1L, utilizada por último e aprovado para tratar o câncer de bexiga (JORGE, 2019).

- **Transferência de células adotivas**

Na transferência de células adotivas o tratamento imunoterápico consiste de diferentes maneiras: na primeira forma o sistema imunológico é estimulado para que tenha a capacidade de produzir um ataque eficiente às células neoplásicas. Outra forma denomina-se na administração de elementos do próprio sistema imunológico como as proteínas. No entanto há umas variedades de tratamentos inclusos na imunoterapia, enquanto uns fortalecem o sistema

imune outros fazem com que sistema imunológico reage produzindo maior efeito contra as células específicas (OLIVEIRA, 2015).

- **Anticorpos monoclonais**

As imunoglobulinas ou anticorpos são proteínas de origem dos linfócitos B, cujo papel é reconhecer os antígenos do sistema imunológico humoral. Essas proteínas têm a função de executar ligações de alta compatibilidade e especialidade em células alvo, por essas atribuições tornou-se um considerável imunoterápico (VIEIRA, 2018).

Os Medicamentos são: Rituximabe Ibritumomab tiuxetan Panitumumab Trastuzumab Cetuximab Ofatumumab Alemtuzumab Bevacizumab Ipilimumab (PENATTI, 2019).

Segundo Macedo, (2018, p.9)

“Os anticorpos gerados por uma resposta imune, natural ou induzida por imunização, constituem uma mistura de moléculas de diferentes especificidades e afinidades, uma vez que um único antígeno é capaz de induzir a produção de diferentes imunoglobulinas para epítomos distintos deste mesmo antígeno. Desta forma, em uma resposta imunológica são gerados diferentes clones de linfócitos B e os anticorpos resultantes são caracterizados como anticorpos policlonais.”

- **Anticorpos monoclonais conjugados**

São agentes com toxicidade celular denominados radioimunoterápicos, nesse tratamento os mAbs (anticorpos monoclonais) tem o objetivo de entregar esses agentes citotóxicos diretamente nas células tumorais. Exemplos de anticorpos monoclonais conjugados: Ibritumomabe Tiuxetan: Anti CD20 aprovado para tratamento de Linfomas;

Brentuximabe Vedotina: É um mAb específico contra CD30 conjugado a uma droga (Monometil Auristatina E) indicado para tratamento de linfoma Hodgkin refratário.

Blenatomumabe: É um mAb bioespecífico contra CD19 e CD3 onde dois mAbs com especificidade contra dois antígenos são combinados (JORGE, 2019).

- **Vacinas contra câncer**

As vacinas preventivas tem o objetivo de evitar doenças infecciosas de determinados patógenos que podem dar origem ao câncer como, por exemplo, as vacinas contra o HPV, e vírus referente ao câncer de cabeça e pescoço, região do ânus e colo uterino. já as vacina de tratamento tem o objetivo curativo, para o tratamento do câncer de próstata a primeira vacina a ser aprovada foi a Sipuleucel-T, que baseia-se na utilização de células mononucleares autólogas

ativadas fora do organismo (ex-vivo), com a proteína PA 2024 de um antígeno prostático, esse tratamento apresentou eficácia em pacientes com efeito insatisfatório ao tratamento convencional. O tratamento imunoterápico com a utilização de vírus que destroem as células cancerosas, é uma categoria de tratamento em estudo onde o vírus que irá combater o câncer está na forma modificada, estudos têm mostrado que o IMLYGIC vírus herpes modificado apresenta efeito satisfatório em pacientes com melanoma avançado, pois elas se replicam dentro da célula provocando a destruição celular (JORGE, 2019).

3.4 Relações da eficácia dos tratamentos convencionais com os imunoterápicos no câncer de Mama, Próstata e colo uterino.

Ao decorrer dos anos, foram descoberto vários tipos de tratamento para a cura do câncer de mama, mas a imunoterapia oncológica tornou-se um tratamento primordial na melhora do prognóstico do paciente portador de células neoplásicas, tornando-se 2018 em um ano muito importante para dois imunologistas, na qual receberam o prêmio nobel de medicina pelo seu desenvolvimento em pesquisas imunológicas no tratamento do câncer. Dentre muitos outros tipos de tratamento não bem sucedidos e falhas clínicas, o ramo da imunoterapia tem apresentado um avanço espetacular tornando-se um dos pilares primordial no tratamento do câncer de mama caminhando lado a lado com os tratamentos cirúrgicos, quimioterápicos e radioterápicos (PENATTI, 2019).

Para todos os tipos de câncer, o tratamento pode ser realizado por uma ou várias técnicas associadas, pois o tipo de tratamento sempre dependerá do tipo de câncer a ser tratado e o estágio em que a doença se encontra, levando em consideração aos diferentes tipos de tratamentos, o cirúrgico na fase inicial da doença podem aumentar as chances de cura significativamente, para o tratamento do câncer de próstata a primeira linha de tratamento é a intervenção cirúrgica para a remoção do tumor seguido de outros tratamentos como: quimioterapia, radioterapia, ou outras combinações (ANTUNES, 2020).

Para todos os tipos de câncer existem cinco linhas de tratamento como: cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, e imunoterapia, estes métodos terapêuticos podem ser utilizados separadamente ou combinados entre si, para o tratamento do câncer de colo de útero o tratamento mais utilizado é a cirurgia seguido de quimioterapia, mas esse tratamento ainda é o tratamento responsável por maior toxicidade no paciente (ARAÚJO et al., 2020).

Mesmo com o grande avanço e a revolução do tratamento com a imunoterapia para o combate das células neoplásicas, ainda existe um grande desafio pela frente, o primeiro e grande desafio é a redução da presença de efeitos adversos devido a quebra da tolerância imunológica,

fazendo com que alguns pacientes passam a desenvolver doenças autoimunes após o tratamento a base de imunoterápicos, por esse motivo a cada dia que passa esse tipo de tratamento necessita de mais investimentos em pesquisas para a descoberta de soluções visando a diminuição desses efeitos adversos para a potencialização de eficácia terapêutica (FREIRE,2019).

3.5 Evolução da imunoterapia

A descoberta dessa capacidade do sistema imunológico em reconhecer ou regredir a evolução das células cancerígenas teve início no século XIX, através de alguns pacientes portadores de alguns tipos de sarcomas na qual desenvolveram infecções na pele por bactérias do tipo *Streptococcus pyogenes*, levando o paciente a desenvolver uma resposta imune posteriormente à regressão desse tipo de tumor, esse resultado positivo levou os pesquisadores à utilização de cepas de *S. pyogenesis* e *Serratia Marcescens* mortas por utilização de calor de aumento da temperatura (toxina de colus), para o tratamento causando a regressão de alguns tipos de sarcomas (JORGE, 2019).

A imunoterapia tem um papel muito importante em estimular o sistema imunológico a combater as células tumorais, atualmente esse estímulo pode acontecer de duas formas: forma ativa específica e inespecífica e a forma passiva que se divide em anticorpos antitumorais e terapia celular adotiva. a forma ativa consiste no estímulo com o objetivo de combater os tumores, já a forma passiva tem o objetivo de fornecer agentes imunológicos passivamente. Na imunoterapia ativa específica são utilizadas as vacinas como fonte de prevenção e tratamento induzindo o sistema imune a combater os antígenos e redução tumoral, essas vacinas terapêuticas tem a função de combater os tumores com metástase, e são compostas por células dendríticas pulsadas com antígenos tumorais induzindo a resposta imune do tipo B e T. já a ativa inespecífica tem como objetivo estimular ou potencializar a resposta imunológica através de agentes imunomoduladores como por exemplo as citocinas, esse tempo de resposta é rápida e não dura por muito tempo, devido a decorrência da não ativação ao sistema imunológico do paciente (PENATTI, 2019).

A imunoterapia passiva constitui-se no provimento de uma resposta imunológica com uma longa duração e com especificidade para antígenos tumorais decorrente de uma grande quantidade de antígenos antitumorais ou células efetoras administradas. O primeiro paciente a serem submetidos a testes experimentais com imunoterápicos foi em 2017, e nesse mesmo ano a imunoterapia chegou ao Brasil como uma alternativa de tratamento contra o câncer, nos dias de hoje a imunoterapia é aprovada pela Agência Nacional de vigilância sanitária (ANVISA) como tratamento excelente contra o câncer de pulmão, cabeça e pescoço, renal, melanomas e no linfoma de Hodgkin. A imunoterapia tem como principal vantagem a redução dos efeitos

colaterais comparados com os outros tipos de tratamento contra o câncer, e os pacientes submetidos ao tratamento com quimioterápicos possuem um padrão significativo de remissão da doença (OLIVEIRA,2020).

3.6 Benefícios da Imunoterapia em pacientes neoplásicos

O sistema imunológico é excelente para nos proteger da infecção, porque é muito seletivo e ataca apenas as células de que precisa. A imunoterapia contra o câncer tem uma vantagem semelhante, é altamente seletiva para as células cancerígenas e tem o potencial de se adaptar a uma pessoa com câncer, uma forma de medicina personalizada (ONCOGUIA, 2019). Os benefícios da imunoterapia incluem: - Em alguns casos, isso leva a menos efeitos colaterais do que com a terapia tradicional. Quimioterapia e Radioterapia um tratamento inespecífico que causa danos às células não carcinogênicas e geralmente estão associados a efeitos colaterais desagradáveis, como queda de cabelo, náusea e outros (MACHADO, 2008). A imunoterapia tem menores efeitos colaterais, mas à medida que o tratamento progride, torna-se administrável.

- Permite a remissão do câncer em longo prazo e reduz o risco de recorrência, estimulando as defesas imunológicas em longo prazo contra o câncer.

Pode ser uma maneira eficaz de tratar vários tipos de câncer, até onde sabemos, o sistema imunológico é capaz de eliminar todos os tipos de câncer nas condições certas. O desafio é desenvolver tratamentos que permitam ao sistema imunológico funcionar (JORGE, 2019). Desafios Na mídia, a imunoterapia contra o câncer é frequentemente retratada como a esperança da tão requisitada "cura do câncer". No entanto, essa é uma área jovem e existem vários desafios que devem ser superados antes que todo o potencial da imunoterapia contra o câncer possa ser realizado. A terapia contra o câncer não é um tratamento "tamanho único". Em outras palavras, se um tratamento pode funcionar para um paciente em particular, pode não funcionar para outro paciente. É provável que, no futuro, a terapia contra o câncer inclua várias imunoterapias individuais, provavelmente usadas em combinação com tratamentos convencionais, com potencial em longo prazo ou mesmo uso ao longo da vida (ONCOGUIA, 2019).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca por um tratamento cada vez mais indolor e com maior resolutividade é um grande desafio para a pesquisa científica imunoterápica. Grandes avanços já foram dados com o tratamento com a administração de imunoterápicos com resultados promissores e expressivos comparados aos demais tratamentos mais comuns.

Os resultados dos atuais estudos de bloqueio de pontos de verificação provavelmente expandirão o uso de inibidores de checkpoint para novos pacientes (por exemplo, novos

tumores, uso pré-operatório, uso em pacientes especiais) e podem identificar novas combinações de inibidores de checkpoint.

O principal desafio para a adoção da terapia com células T nos próximos anos é a tradução desse método de tratamento em doenças malignas. Uma estratégia de sucesso ainda não foi definida, mais desenvolvimentos neste campo são necessários para maximizar a eficácia do tratamento.

REFERENCIAS

ALBUQUERQUE, Viviane Tobias. **Funcionalidade de membros superiores, auto imagem e auto estima de mulheres submetidas ao tratamento para câncer de mama segundo seus perfis psicológico de gênero.** 2014. 111 f. Dissertação (mestrado em Gerontologia)- Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2014. Disponível em:<file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/TCC%20MICHELLI/Viviane%20Tobias%20Albuquerque.pdf. Acessado em: 14 julho 2020.

DINE, Jennifer et al., **"Inibidores do ponto de verificação imune: uma inovação em imunoterapia para o tratamento e gerenciamento de pacientes com câncer"**. Revista Ásia-Pacífico de Enfermagem Oncológica vol. 4,2 (2017): 127-135. doi: 10.4103 / apjon.apjon_4_17. Disponível

em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412150/>>. Acessado em:20 julho 2020.

INCA - instituto nacional do câncer. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2019. Disponível em:<<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acessado em:14 julho 2020.

JANUÁRIO, Sônia Regina, LOPES, Sandra Silvério. **O Poder Terapêutico do Ipê Roxo e seu Uso na Terapia Complementar ao Tratamento de Neoplasias.** Rev Bras Terap e Saúde, 5(1):9-14, 2014. Disponível em:<https://scholar.google.com.br/scholar?hl=ptBR&as_sdt=0%2C5&q=+O+Poder+Terap%C3%AAutico+do+Ip%C3%AA+Roxo+e+seu+Uso+na+Terapia+Complementar+ao+Tratamento+de+Neoplasias&btnG=>. Acessado em:16 julho 2020.

JORGE, Juliano José. **Imunoterapia no Tratamento do Câncer.** Arquivos de Asma, alergia e Imunologia, Maringá, v. 3, n. 2, p.133-8, 2019. Disponível em:<http://www.aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=980>. Acesso em 17 de julho 2020.

LOYOLA, Carolina Fachetti, et al.,(2018) - anais.unievangelica.edu.br. **Implicações do tratamento alternativo no câncer de mama.** Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA. Brasil. Disponível em:<https://scholar.google.com.br/scholar?hl=ptBR&as_sdt=0%2C5&q=+IMPLICA%C3%87%C3%95ES+DO+TRATAMENTO+ALTERNATIVO+NO+C%C3%82NCER+DE+MAMA&btnG=>. Acessado em:16 julho 2020.

MACEDO, Maria Juliana Pantaleão Borges de. **Estratégias e Inovações Aplicadas ao Desenvolvimento de Anticorpos Monoclonais.** UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica, 2018. Disponível em: <<http://www.bdta.sibi.usp.br/directbitstream/3f02fedb-97c8-4325-ad61-05018ad79352/2954353.pdf>>. Acessado em:22 julho 2020.

MACHADO, Sheila Mara; SAWADA, Namie Okino. **Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante.** Texto & Contexto - Enfermagem, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 750-757, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). MARTA, Gustavo Nader, et al., (2011). **Câncer de cabeça e pescoço e radioterapia: breve contextualização.** Diagn Tratamento. 2011;16(3):134-6. Disponível em:<<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2011/v16n3/a2416.pdf>>. Acessado em: 15 julho 2020.

MASCARELLO, Keila Cristina et al., (2012). **Perfil Sociodemográfico e Clínico de Mulheres com Câncer do Colo do Útero Associado ao Estadiamento Inicial.** Revista Brasileira de Cancerologia 2012; 58(3): 417-426. Disponível em em:<<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/594>>. Acessado em: 14 julho 2020.

OLIVEIRA, Beatriz Almeida; GOMIDE, Ligia Maria Micai. **IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER.** Revista InterSaúde, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 89-100, apr. 2020. ISSN 2674-869X. Disponível em:

<http://revista.fundacaojau.edu.br:8078/journal/index.php/revista_intersaude/article/view/131>. Acessado em: 29 julho 2020.

OLIVEIRA, Marco António Carvalho. **Transferência adotiva de células para imunoterapia em tumores sólidos: ativação e expansão de células Natural Killer para erradicação de células malignas.** Departamento de ciências da vida. Faculdade de Ciências e Tecnologia Universidade de Coimbra, 2015. Disponível em: <<https://eg.uc.pt/bitstream/10316/40149/3/Transfer%20adotiva%20de%20c%20a9lulas%20para%20imunoterapia%20em%20tumores%20s%20c%20b3lidos.pdf>>. Acessado em: 21 de julho 2020.

ONCOGUIA, INSTITUTO. **Tratamentos do câncer.** Equipe Oncoguia - Data de Cadastro: 29/08/2013 - Data de atualização: 27/01/2018. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50/>>. Acessado em: 15 julho 2020.

ONCOGUIA, INSTITUTO. **Imunoterapia: a nova arma contra o câncer.** São Paulo, 2019. Disponível em . Acesso em 31 junho 2020.

PENATTI, vinícius Schammas, COSTA, Emanuele Gama Dutra, MIRANDA, Natália Tomich de Paiva. **Imunoterapia no Câncer de mama.** Centro Universitário UNIFACIG FACULDADE DE MEDICINA 2010. Disponível em: <<https://docs.google.com/document/d/10YbDkwVLAwgOfRdwCobSFla2VFqu2zd8UctzVYk9a6I/edit?ts=5f07e150>>. Acessado em: 14 julho 2020.

SALVAJOLI, João Victor. **O papel da radioterapia no tratamento do câncer – avanços e desafios.** Setembro/outubro 2012 Onco&. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=+O+papel+da+radioterapia+no+tratamento+do+c%20c%20A2ncer+%E2%80%93+avan%20c%20A7os+e+desafios+&btnG=>>. Acessado em: 15 julho 2020.

SANTOS, Marília Harumi Higuchi. **Deteção de Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Trastuzumabe em Portadoras de Câncer de Mama.** Arquivo Brasileiro Cardiol. 2013;101(1):2-3. Santos Córdio-oncologia – deteção precoce de cardiotoxicidade Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abc/v101n1/v101n1a02.pdf>>. Acessado em: 16 julho 2020.

THULER, Luiz claudio Santos, BERGMANN, Anke, CASADO, Leticia. **Perfil das Pacientes com Câncer do Colo do Útero no Brasil, 2000-2009: Estudo de Base Secundária.** Revista Brasileira de Cancerologia 2012; 58(3): 351-357. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/583>>. Acessado em: 15 julho 2020.

VIEIRA, Uliane Pereira. **Uso de anticorpos monoclonais na terapia do câncer.** Academia de ciência e tecnologia instituto de pós-graduação em hematologia clínica e imunohematologia de banco de sangue. São José do Rio Preto-SP, 2018. Disponível em: <<http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/imunohematologia/5-Uso-de-anticorpos-monoclonais.pdf>>. Acessado em: 22 julho 2020.