

CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

ANDRIELLI APARECIDA BERTOLDO

**ANÁLISE DOS EFEITOS COLATERAIS EM PACIENTES
SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM
IMUNOTERAPIA**

ANDRIELLI APARECIDA BERTOLDO

**ANÁLISE DOS EFEITOS COLATERAIS EM PACIENTES
SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM
IMUNOTERAPIA**

Trabalho de conclusão apresentado ao Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Profº Especialista Luciano César Ferreira.

Apucarana

2023

ANDRIELLI APARECIDA BERTOLDO

ANÁLISE DOS EFEITOS COLATERAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM IMUNOTERAPIA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Biomedicina da Faculdade de Apucarana –
FAP, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina, com
nota final igual a _____, conferida pela
Banca Examinadora formada pelos
professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Profº Especialista Luciano César Ferreira.
Faculdade de Apucarana

Profº. Me. Vinícius Lopes da
Silva
Faculdade de Apucarana

Prof.^a Dra. Cássia Calixto de
Campos
Faculdade de Apucarana

Apucarana, ____ de _____ de 2023.

Dedico esta conquista aos meus pais e meus irmãos e a todos meus familiares e amigos pelo apoio contínuo e amor incondicional. Muito obrigada!

“Há ciência naquilo que fazemos, mas também há hábito, intuição e, às vezes, a simples adivinhação. A lacuna entre o que sabemos e o que buscamos persiste. E essa lacuna complica tudo o que fazemos”

-Atul Gawande

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus pelo dom da vida. Por me conceder sabedoria, por plantar sonhos em meu coração e me capacitar para alcançá-los.

Agradecer à minha família, em especial aos meus pais, Maria e Joaquim, sem vocês nada disso seria possível. Aos meus irmãos Ederson, Paulo, Camila e Josiane, pelo apoio incondicional de vocês, por acreditarem em mim e me estimularem, obrigada por sempre me auxiliarem independente do que eu precisava. Sem vocês como minha base e espelho não seria metade da pessoa que sou hoje! Aqui também aproveito para agradecer ao restante da minha família por sonhar esse sonho junto comigo.

Gostaria de agradecer aos meus amigos pelo apoio incentivo que sempre me deram, os ombros amigos que sempre me foram cedidos, as palavras amigas que sempre me dirigiram. Obrigada por toda compreensão e pelos momentos de descontração que me permitiram seguir enquanto tudo esteve difícil.

E também agradecer aos meus colegas de turma, pelos momentos e experiências compartilhadas, sem dúvidas dividir com vocês as aflições e alegrias por esses anos tornaram o caminho muito mais leve para trilhar!

Aos meus professores que partilharam comigo durante esses anos seus conhecimentos e experiências, que fizeram com que esse período fosse de muita riqueza, que com paciência me auxiliaram a trilhar esse caminho, por todos os conselhos que levarei para o restante da minha vida e pela amizade que construímos durante esse trajeto.

Em especial ao meu orientador, Professor Luciano, que com paciência me orientou e conduziu as ideias para que esse trabalho fosse concluído, obrigada por me atender e entender, por compartilhar comigo sua experiência, e principalmente pela amizade que me ofertou nesse período.

A todos, muito obrigada!

BERTOLDO, Andrielli Aparecida. **Análise dos efeitos colaterais em pacientes submetidos ao tratamento oncológico com imunoterapia**. 54 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo). Graduação em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana-Pr. 2023.

RESUMO

O câncer é a principal causa de morte e internação no mundo, que pode ser causada por fatores externos e internos que alteram a estrutura do DNA celular, replicando assim, uma célula com alterações. Os tratamentos ofertados atualmente, a quimioterapia, radioterapia e cirurgia oncológica, muitas vezes não são eficazes, e trazem uma série de efeitos colaterais ao paciente. A imunoterapia surge para melhorar o ataque do nosso sistema imune aos tumores, podendo ser através de terapia com CAR-T cells, que são células coletadas do paciente e recebem um receptor em laboratório que sinaliza mais facilmente as células cancerígenas. A terapia com inibidores de checkpoint imunológico (ICPi) pode ser definida como um “inibidor do inibidor”, garantindo liberação de linfócitos T e melhorando a resposta no nosso sistema imune a neoplasia. Os anticorpos monoclonais agem se ligando aos patógenos, podendo assim sinalizar para que as células do sistema imune possam destruí-las, ou entregar drogas e partículas radioativas, para também as destruir. As vacinas podem ser usadas para prevenção, onde “treina” nosso sistema imune ou para o tratamento onde estimulam o nosso organismo a atacar as células cancerígenas. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com o objetivo de elucidar a segurança do uso quanto aos efeitos colaterais dessas terapias. De acordo com os dados levantados, foi possível concluir que a imunoterapia, traz uma melhor qualidade de vida ao paciente diante desse difícil tratamento.

PALAVRAS CHAVE: Terapias. Imunoterápicos. Câncer.

BERTOLDO, Andrielli Aparecida. **Analysis of side effects in patients undergoing cancer treatment with immunotherapy**. 54 p. Completion of course work (Article). Bachelor's Degree in Biomedicine. College of Apucarana – FAP. Apucarana-PR. 2023.

ABSTRACT

Cancer is the leading cause of death and hospitalization in the world, which can be caused by external and internal factors that alter the structure of cellular DNA, thus replicating a cell with alterations. The treatments currently offered, chemotherapy, radiotherapy and oncological surgery, are often not effective, and bring a series of side effects to the patient. Immunotherapy arises to improve the attack of our immune system on tumors, which can be through therapy with CAR-T cells, which are cells collected from the patient and given a receptor in the laboratory that more easily signals cancer cells. Immune checkpoint inhibitor (ICPi) therapy can be defined as an "inhibitor inhibitor", ensuring the release of T lymphocytes and improving the response in our immune system to neoplasia. Monoclonal antibodies act by binding to pathogens, thus being able to signal immune cells to destroy them, or deliver drugs and radioactive particles, in order to destroy them as well. Vaccines can be used for prevention, where they "train" our immune system, or for treatment where they stimulate our body to attack cancer cells. A literature review was conducted with the objective of elucidating the safety of the use of these therapies. According to the data collected, it was possible to conclude that immunotherapy brings a better quality of life to the patient in the face of this difficult treatment.

KEYWORDS: Therapies. Immunotherapy. Cancer.

LISTA DE ABREVIÇÕES

ADCC: citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos

ALT: alanina aminotransferase

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APC: célula apresentadora de antígeno

AST: aspartato aminotransferase

B7: proteína coestimulatória expressa pela APC

BCR: receptor da superfície de célula B

CAR: receptor de antígeno quimérico

CD03: cluster de diferenciação 3 – célula T

CD04: cluster de diferenciação 4 – célula T

CD08: cluster de diferenciação 8 – célula T

CD19: cluster de diferenciação 19 – célula B

CD28: cluster de diferenciação 28 – célula T

CD40: cluster de diferenciação 40 (SI)

CLM: completo lítico de membrana

CTLA-4: antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos

DECH: doença do enxerto contra hospedeiro

DNA: ácido desoxirribonucleico

EAir: eventos adversos imuno relacionados

FDA: *food and drug administration*

HAMA: resposta de anticorpo humano anti-camundongo

HCRP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo

HepB: hepatite B

HIV-1: vírus da imunodeficiência humana, subtipo 1

HLA: antígeno leucocitário humano

HPV: vírus do papiloma humano

ICPi: inibidor de checkpoint imunológico

IFN: interferon

IFN γ : interferon gama

Ig: imunoglobulina – proteína do sistema imune

IgA, IgD, IgE, IgG e IgM – isoformas das imunoglobulinas

IL: interleucinas

IL-2: interleucina 2

INCA: Instituto Nacional de Câncer

LT: linfócitos T

mABs: anticorpos monoclonais

MHC: *major histocompatibility complex*

NK: *natural killer*

PD-1: proteína de morte celular programada

PD-L1: ligante de morte programada 1

PD-L2: ligante de morte programada 2

RNA: ácido ribonucleico

SC: sistema complemento

SLC: síndrome de liberação de citocinas

SUS: Sistema Único de Saúde

T-CAR: células T quiméricas receptoras de antígenos

TCR: receptor da superfície de células T

TNF: fator de necrose tumoral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - representação das funções dos anticorpos monoclonais.....	14
Figura 2 - ativação da célula imune pela estimulação e representação da utilização de inibidores de checkpoint anti CTLA-4.....	16
Figura 3 - Supressão de LT pela ligação PD-1:PD-L1/L2 e atividade anti-tumoral.....	17
Figura 4 - processo de produção das células T-CAR.....	18

SUMÁRIO

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	4
1.1 O câncer	4
1.2 Tratamentos e prevenção do câncer.....	4
1.3 Utilização do sistema imune contra o câncer.....	6
2 O SISTEMA IMUNOLÓGICO E A ONCOLOGIA	6
2.1 Ativação do sistema imune.....	6
2.1.1 Complexo principal de histocompatibilidade	7
2.1.2 Imunidade adquirida.....	7
2.1.3 Receptores de membrana para antígenos	8
Receptor da superfície da célula B (BCR) para antígenos:	8
Receptor da superfície da célula T (TCR) para antígenos:	9
Receptores Natural Killer (NK):.....	9
2.1.4 Ativação dos linfócitos.....	10
2.2 Citocinas.....	11
2.3 Definição de imunocompetentes, imunodeprimidos e imunossuprimidos:	11
2.4 Conceitos de efeito colateral, reação adversa inesperada, reação adversa, sinal e sintomas.	12
2.5 Imunoterapia no tratamento do câncer.....	12
2.5.1 Anticorpos monoclonais	13
2.5.2 Utilização de inibidores de checkpoint.....	15
2.5.3 Terapia com transferência de células T	17
2.5.4 Utilização de vacinas para prevenção e tratamento	19
REFERÊNCIAS	21
ARTIGO REVISTA Terra & Cultura.....	24
ANEXOS	46
Normas da Revista Terra & Cultura (UniFil)	46

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 O câncer

Câncer é um termo genérico utilizado para definir um amplo número de doenças, essas que tem em comum o crescimento desordenado de células com mutações. Os cânceres se apresentam costumeiramente de duas maneiras: benignos e malignos. As neoplasias benignas não possuem a prerrogativa de se espalhar para outros tecidos e suas células são muito parecidas com as de origem. Já as neoplasias malignas conseguem se espalhar para outros tecidos instaurando metástases, por isso, é considerado invasivo. É de conhecimento que existem diversos fatores oncopromotores e oncoiniciadores, alguns desses são responsáveis por causar alterações no DNA celular (Onuchic; Chammas, 2010).

O nosso organismo faz o chamado checkpoint mitótico, que ao término da divisão celular realiza conferência a fim de garantir a segregação idêntica do material genético entre células-filhas e preservar a integridade do genoma em nível cromossômico, e caso aconteça alguma alteração da matriz, realiza a correção ou apoptose, esta via atua atrasando o início da anáfase até que todos os cromossomos se encontrem ligados de forma adequada e bipolar ao fuso mitótico. Porém existem células resistentes que sobrevivem e seguem com a mitose. Roitt (2013) enfatiza que “os cânceres quase nunca se originam de danos genéticos isolados, mas passam por uma série de etapas desde o estado normal (não transformado) até uma condição de transformação completa.”

Segundo a resolução nº 78 de 29 de abril de 2002, que regulamenta os campos de atuação, o biomédico desempenha um papel imprescindível na área oncológica por meio de diferentes habilitações que o profissional possa escolher. Podemos citar como exemplos de áreas de atuação do biomédico dentro da oncologia: análises clínicas, onde realizam exames que encaminham ao diagnóstico e analisam marcadores tumorais, na imagenologia operam máquinas afim de visualizar e entender o crescimento tumoral, e assim estudar a melhor abordagem a ser feita, na citologia oncótica atuam avaliando alterações morfológicas das células para fechar diagnósticos, e também na área da pesquisa, buscando avanços para medicina, sendo no desenvolvimento de medicamentos, terapias e técnicas de diagnóstico (CFBM, 2002).

1.2 Tratamentos e prevenção do câncer

Quando iniciaram os tratamentos para o controle e supressão do câncer, a cirurgia era a via precípua encontrada, mas no início do século XX, surgiu as radioterapias, e depois da segunda Guerra Mundial, medicamentos quimioterápicos surgiram como uma via terapêutica, mas os medicamentos não apresentavam uma boa resposta, além de sintomas adversos (Pereira et al., [s.d.]). A radioterapia é um tratamento utilizado contra o câncer, que por meio de radiações ionizantes direcionadas ao tumor e cadeias ganglionares adjacentes, tem um eficiente controle no crescimento tumoral (Salgado, 2013). Já a quimioterapia é utilização de substâncias químicas, isoladas ou combinadas, que conseguem alterar o processo de divisão celular, destruindo as células cancerígenas, porém, nesse processo de destruição, células saudáveis acabam sendo destruídas também, pela falta de capacidade de diferenciação (Anjos, 2006). Ambos os tratamentos apresentam efeitos colaterais como náuseas, vômitos, anorexia, sangramentos, queda capilar, etc., que implicam na qualidade de vida dos pacientes.

Hoje contamos com mecanismos de prevenção para a doença, o INCA aponta que além da hereditariedade, um importante fator no surgimento das neoplasias, os hábitos de vida são extremamente relevantes. Algumas práticas contribuem no surgimento do câncer como tabagismo, alcoolismo, má alimentação, não utilizar filtro solar, etc., (“Causas e prevenção do câncer”, [s.d]) mas com o avanço da ciência contamos com medidas preventivas para alguns tipos de câncer, sendo um deles a utilização das vacinas.

A guerra contra o câncer, a segunda maior causa de mortes do mundo, mobiliza milhares de cientistas a fim de aperfeiçoar e descobrir novas formas terapêuticas. Atualmente, encontrar a cura para diferentes formas da doença, mesmo as mais avançadas, é o desafio da medicina. Em 2018, o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina foi concedido a James P. Allison e Tasuku Honjo em conjunto, devido à sua descoberta revolucionária da terapia do câncer por meio da inibição da regulação imunológica negativa. Ambos os pesquisadores demonstraram a eficácia de distintas abordagens para desativar os mecanismos de inibição do sistema imunológico, as quais têm sido aplicadas no tratamento do câncer (Nobel Prize, 2018). Hoff destaca que no começo do século XXI, uma das formas mais pesquisadas é a utilização do próprio sistema imune do paciente para combater o tumor. Novas terapias como terapia alvo-celular molecular e a imunoterapia são inovações terapêuticas que estão apresentando

resultados promissores no combate ao câncer, são áreas que nos ajudam a ir pra frente e estão quebrando a ideia de se satisfazer com a com a transformação do câncer em uma doença crônica (ONCOGUIA, [s.d]).

1.3 Utilização do sistema imune contra o câncer

A categoria de imunoterapia pode ser subdividida em quatro grupos principais: anticorpos monoclonais, terapia celular, inibidores do checkpoint imunológico e vacinas. Os anticorpos monoclonais são eficazes no tratamento de várias formas de câncer, embora atuem direcionando-se a um único antígeno por vez. Esse direcionamento possibilita a ligação específica ao alvo, resultando na eliminação das células afetadas. Essa abordagem é considerada seletiva e bem-sucedida, uma vez que oferece efeitos terapêuticos significativos com poucos efeitos colaterais relatados (Morais et al., 2021). Na terapia celular, Vilela destaca uma terapia denominada T-CAR Cells, onde células do próprio paciente é alterada em laboratório para apresentar melhores respostas contra o tumor, é uma última esperança a pacientes que não respondem mais aos tratamentos convencionais (ONCOGUIA, [s.d]). Segundo Viola (2019), os inibidores do checkpoint imunológico representam uma abordagem inovadora. Eles visam bloquear um conjunto de moléculas que inibem a resposta imunológica, o que por sua vez potencializa a resposta antitumoral. Essa estratégia quebra um dos mecanismos de desenvolvimento de tolerância imunológica, o que resulta em uma ação mais eficaz do sistema imunológico contra as células tumorais. É a “inibição do inibidor”. As vacinas utilizadas no tratamento do câncer são produzidas através de uma biópsia realizada no tumor afim de realizar o sequenciamento do genoma, em seguida, uma molécula de RNA é capaz de codificar proteínas que respondem pelas mutações, ou seja, o organismo aprende a reconhecer uma determinada proteína das células cancerosas. As vacinas oncológicas já são aplicadas com sucesso em vários de tipos de câncer (Mello, 2022).

2 O SISTEMA IMUNOLÓGICO E A ONCOLOGIA

2.1 Ativação do sistema imune

As células que compõem o sistema imunológico são denominadas glóbulos brancos ou leucócitos. Dentro do que denominamos leucócitos estão as isoformas cognominadas como linfócitos, neutrófilos e macrófagos, que são responsáveis pela

destruição de vírus e bactérias. Os linfócitos são os principais produtores de anticorpos, que são formados a partir de imunoglobulinas. Quando somos expostos a vírus ou bactérias, os linfócitos se multiplicam e se maturam para combater o patógeno específico. (Duarte; Almeida, 2010).

O sistema imunológico, dentro de um contexto didático, pode ainda ser segmentado em imunidade inata ou adquirida. Entendendo que a imunidade inata dentre outros constituintes, é composta por barreiras, sendo elas físicas, químicas e biológicas. Quando um patógeno é detectado pelo organismo, inicia-se um processo inflamatório, que estimula o fluxo sanguíneo na área, acionando assim os glóbulos brancos, que utilizam processos como fagocitose e a liberação de inflamatórios para sua destruição, além da produção de anticorpos específicos para destruição daquele patógeno. (Mesquita Júnior et al., 2010).

2.1.1 Complexo principal de histocompatibilidade

O complexo principal de histocompatibilidade, do inglês *major histocompatibility complex* (MHC), pode ser definido como um conjunto de genes encarregados por codificar as moléculas de histocompatibilidade. Nos humanos, o MHC pode ser chamado também de antígeno leucocitário humano (HLA), e está localizado no braço curto do cromossomo 6. É responsável pela codificação e apresentação de proteínas específicas em antígenos aos linfócitos T, é uma das primeiras sinalizações para a proliferação dos linfócitos T, ativando a resposta imunológica própria. As moléculas do MHC são divididas em classes, diferenciando a resposta celular que será desencadeada, o subtipo de linfócito que será ligado e o loci genético. O MHC de classe 1 são expressas em todas as células do corpo, e quanto a resposta imune, se apresentam aos linfócitos do tipo CD8, já o MHC de classe 2 são ligadas ao linfócito CD4 e não são expressas em todas as células. (Albino, 2021, Fernandes et al., 2003).

2.1.2 Imunidade adquirida

Anticorpos são moléculas de proteínas presentes de forma vigorosa, no organismo de indivíduos imunocompetentes, capazes de reconhecer especificamente o patógeno invasor, e recrutar os componentes do sistema imune para combate-lo. Sua estrutura é separada para que uma parte reconheça o especificamente o antígeno, e a outra parte atua na eliminação. Possuem dois componentes principais: a região variável (encarregada de ligar-se ao antígeno específico, e a região constante (que se liga ao

complemento, aos fagócitos, células NK etc). Os anticorpos se subdividem em cinco classes principais: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD que desempenham diferentes funções. O IgM e IgG constituem a chamada via clássica (Roitt, 2013; Murphy, 2010).

O sistema complemento (SC), juntamente com os anticorpos, é o principal mediador do processo inflamatório, é ativado por duas vias; via clássica e via alternativa ou via das lectinas (Yamamoto, 2000). O SC é formado por proteínas e desempenha função muito importante em reações imunoinflamatórias. Participa de vários processos biológicos, como: fagocitose, quimiotaxia de leucócitos, liberação de histamina, opsonização, vasoconstrição, citólise, etc. Cada uma dessas vias podem ser desencadeada por fatores diferentes, mas que no final, acabam em uma via comum, originando o complexo lítico de membrana (CLM), responsável pela destruição das células. A opsonização é um processo em que as opsoninas (moléculas de anticorpos ou de fragmentos) se ligam aos antígenos que serão eliminados, para auxiliar no reconhecimento e na fagocitose (Iturry-Yamamoto; Portinho, 2001).

Antígenos são estruturas reconhecidas pela resposta imune adquirida específica, elas possuem uma forma complementar aos receptores de antígeno e às moléculas de anticorpos secretados. Os antígenos podem ser qualquer coisa desde proteínas, lipídios, ácidos nucleicos, carboidratos, haptenos (pequenos agrupamentos químicos), componentes de microrganismos, substâncias ingeridas ou inaladas, órgãos e tecidos transplantados e do nosso próprio organismo (antígenos próprios) (Roitt, 2013).

2.1.3 Receptores de membrana para antígenos

A função prática dos receptores é possibilitar que a célula explore as superfícies de outras células em busca de peptídeos estranhos.

Receptor da superfície da célula B (BCR) para antígenos:

As moléculas de reconhecimento de antígenos das células B são denominadas imunoglobulinas (Ig), essas que são produzidas pelas células B com uma ampla variedade de especificidade. As Ig ligadas a membrana das células B atuam como receptores celulares para antígenos, são os receptores de células B (BCR) (Murphy, 2010). A ligação do antígeno ao anticorpo da membrana ativa células B e estimulam sua proliferação e maturação de um clone de plasmócitos capazes de secretar anticorpo específico para o antígeno desencadeante. A ativação da célula B pode depender de que

muitos BCR sejam deslocados para formação de micro aglomerados, induzidos pelo antígeno, que permite sua combinação dentro da membrana, mas sua estimulação mais eficaz acontece pela ligação cruzada entre esse receptor e seu complexo correceptor. Apesar de evidências que as células B podem ser estimuladas por antígenos solúveis, o tipo principal de antígeno que a ativa, está localizado na superfície da membrana, as células dendríticas foliculares. O complexo correceptor da célula B é um tipo de coestimulação que ocorre no encontro inicial do BCR com seu antígeno. Um segundo tipo de coestimulação é mediado pelas células T em forma do ligante CD40, que ocorre após o encontro inicial (Roitt, 2013).

Receptor da superfície da célula T (TCR) para antígenos:

As células T interagem com o antígeno através de fragmentos que geralmente estão ligados a moléculas do MHC, é formada por duas cadeias peptídicas da família das Ig. No momento de maturação, sofrem recombinações, sendo em sua maioria formados pelas cadeias alfa e beta, e uma porcentagem menor formada pelas cadeias ômega e gama, estes apresentam uma variabilidade menor (Mesquita Júnior et al., 2010). É encontrado juntamente com complexo CD3 na membrana celular, complexo este que ajuda na ativação das células T na resposta imune, atua também como marcador tumoral, diferenciando de neoplasias das células B (Pereira; Oliveira, 2019). Os receptores visualizam os fragmentos do antígeno, ligando-se aos fragmentos de 10 a 20 aminoácidos de comprimento, dessa maneira, as células T inspecionam eficazmente o que está acontecendo dentro da célula. Uma outra diferença entre as células B e T é que as T não conseguem secretar suas moléculas receptoras (Murphy, 2010).

Receptores Natural Killer (NK):

Células NK constituem um importante mecanismo de defesa do organismo, pois são capazes de reconhecer e eliminar células neoplásicas por meio de lise direta ou de ADCC. Fatores que ativam macrófagos, particularmente IFN γ , também aumentam a atividade das células NK (Brasileiro Filho, 1998). Oliveira e Diamond (2008) observam que, embora as células NK tenham sido notáveis na prática clínica por sua resposta antileucêmica significativa, ainda são necessários estudos adicionais para uma compreensão completa. As células NK possuem a capacidade de inspecionar as células do hospedeiro em busca de sinais anormais de expressão proteica, embora constitua a resposta imune inata, elas também podem apresentar memória imunológica, o que é uma característica da imunidade adaptativa. As células NK destroem as células-alvo por

dois mecanismos diferentes: a via do receptor da morte ou a via grânulo-dependente. Para sua ativação, as células NK utilizam receptores que podem desencadear respostas, incluindo a liberação de citocinas, principalmente IFN γ , e sinais direcionados às células-alvo. Além disso, as células NK também possuem receptores inibitórios, um elemento crucial para sua função normal (Murphy, 2010).

2.1.4 Ativação dos linfócitos

A estimulação das células T ou B através de seus receptores antigênicos desencadeia uma série de eventos de transdução de sinais nas células linfocitárias. Os receptores de antígenos de membrana atuam como chaves externas, alterando o comportamento celular e permitindo o recrutamento e ativação das células T e B quando apropriado. Nas duas situações, os eventos de transdução de sinais resultam na ativação de muitos dos mesmos fatores de transcrição, levando à entrada no ciclo de divisão celular e à expressão de novas proteínas nas células linfocitárias ativadas (Roitt, 2013).

A ativação das células T requer precipuamente dois sinais: a estimulação do TCR pelo MHC-peptídeo (podendo ser realizada por anticorpos contra o TCR ou complexo CD3) e a coestimulação através do receptor CD28. Este último desencadeia a síntese de RNA e proteínas, promovendo o aumento da célula e iniciando a síntese de interleucina-2 (IL-2), o que resulta na transição da fase G0 para G1 da célula (Roitt, 2013). No entanto, é crucial notar que, ao contrário dos linfócitos T em repouso, as células T ativadas passam por proliferação em resposta por um único sinal. (Murphy, 2010).

Já as células B respondem a três tipos diferentes de antígeno. Os antígenos timo-independentes tipo 1, essas são capazes de ativar de modo policlonal, uma parcela substancial do pool de células B, sem relação com a especificidade. Os antígenos timo-independentes tipo 2 persistem altos períodos de tempo na superfície das células dendríticas localizadas no seio subcapsular dos linfonodos e na zona marginal esplênica, eles se ligam a célula B antígeno-específica por intermédio da fixação polivalente aos receptores complementares de Ig, com os quais formam ligação cruzada. Os antígenos timo-dependentes necessitam geralmente de linfócitos T para gerar anticorpos. Caso essa classe de antígeno se ligue aos receptores das células B, eles se assentam na superfície, mas não possuem capacidade de estimulação sem a estimulação do carreador

para que células T auxiliares envie os sinais acessórios que capacitam as células B para responder o hapteno (Murphy, 2010).

2.2 Citocinas

As citocinas podem ser conceituadas como moléculas que são responsáveis por enviar sinais estimulatórios, inibitórios ou modulatórios para as células do sistema imune, de forma autócrina, parácrina e endócrina. As citocinas podem desempenhar sua função de todas as formas, tendo ação inflamatória, por aumentar a resposta imunológica contra patógenos, outras agem na maturação de células, possuem importante ação no processo alérgico e na quimiotaxia, além de função imunomoduladora e imunossupressora (Varella; Forte, 2001).

As citocinas podem ser categorizadas de acordo com a função e origem que é desempenhada. As principais atividades dos interferons (IFN) são a limitação da propagação de infecções virais e parasitoses. As interleucinas (IL) provém de monócitos e macrófagos principalmente, possuem funções estimulatória, inibitória e proliferativa. Os fatores de necrose tumoral (TNF) acarretam citólise e citoestase em neoplasias, é um fator que se relaciona no prognóstico do paciente (Varella; Forte, 2001).

2.3 Definição de imunocompetentes, imunodeprimidos e imunossuprimidos:

Os pacientes imunodeprimidos, são caracterizados pela incapacidade de resposta aos antígenos. Estes pacientes tem uma suscetibilidade muito maior de contrair patologias, assim como diminui sua capacidade de resposta. A imunodepressão pode ser primária e secundária ou adquirida. A forma primária é quando origina de fatores genéticos hereditários que afetam o sistema de defesa, comumente se manifesta na infância. Já a forma secundária decorre de fatores externos que afeta o sistema imunológico, um exemplo é causado pelo vírus HIV-1, a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. (Rezende, 2021)

No dicionário (Oxford languages), imunocompetentes está definido como “o organismo que é capaz de reagir e/ou combater adequadamente microrganismos patógenos ou parasitas, produzindo células especializadas para o combate”, isto é, o organismo responde adequadamente a exposição aos patógenos.

A imunossupressão é definida como “o ato de reduzir deliberadamente a atividade ou eficiência do sistema imunológico”, é uma prática muito utilizada para realização de transplantes e alguns tratamentos de doenças autoimunes. Pode ser feita

com o uso de medicamentos, plasmaferese ou radiação. Mas deve-se atentar ao fato de que com o sistema imunológico quase que completamente desativado, o indivíduo fica mais vulnerável a infecções oportunistas. (Rezende, 2011)

2.4 Conceitos de efeito colateral, reação adversa inesperada, reação adversa, sinal e sintomas.

Segundo a Uppsala monitoring centre, em parceria com a OMS, as definições de efeito colateral e reações adversas são:

- Efeitos colaterais: é “qualquer efeito não-intencional de um produto farmacêutico, que ocorre em doses normalmente utilizadas por um paciente, relacionadas às propriedades farmacológicas do medicamento”. Os elementos essenciais desta definição são a natureza farmacológica do efeito, o fato de o fenômeno não ser intencional e de não haver nenhuma evidência de superdose.
- Reação adversa inesperada: é “uma reação adversa cuja natureza ou severidade não são coerentes com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou que seja inesperada de acordo com as características do medicamento.
- Reação adversa: é uma “reação nociva e não intencional a um medicamento, que normalmente ocorre em doses usadas no homem”. Nesta descrição, a questão importante é que é uma reação do paciente, na qual fatores individuais podem desempenhar papel importante, e que o fenômeno é nocivo (uma reação terapêutica inesperada, por exemplo, pode ser um efeito colateral, mas não uma reação adversa).

2.5 Imunoterapia no tratamento do câncer

A imunoterapia, é compreendida como “tratamento de doenças que visa à modificação do sistema imunitário”, em resumo, é um tratamento em que o principal foco é fortalecer o sistema imunológico do paciente, para que assim, ele possa atuar e combater as neoplasias. Compreender a maneira com o que sistema imune trabalha, favoreceu o surgimento dessa terapia, que utilizando inibidores de checkpoint imunológico, transferência de células adotivas, anticorpos monoclonais e vacinas preventivas, trouxe respostas muito promissoras ao tratamento de cânceres malignos. Essa terapia se destaca no combate aos tumores inoperáveis, que não respondem a outro tipo de tratamento e que apresentam recidivas. Alguns cientistas estudam o tratamento

de pacientes utilizando a imunoterapia associada a fármacos já utilizados. (Jorge, 2019. Freire, 2019).

Rocha (2014) destaca o avanço dos estudos para descobrir a relação tumoral com o sistema imune, a utilização da imunoterapia e a importância desse tratamento em relação aos tratamentos quimioterápicos comumente mais utilizados, principalmente em relação aos efeitos colaterais e também a diminuição de chances de recidivas do tumor, mas pontua que a utilização dessa terapia de forma isolada, pode não ser suficiente para destruir o câncer, mas sim realizando o tratamento de maneira combinada.

2.5.1 Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mABs) são proteínas artificiais que tem a capacidade de reconhecer e se ligar aos antígenos das células tumorais (alvo), fazendo com que o organismo gere uma resposta imunológica afim de combater a neoplasia, não interferindo em células saudáveis, e são utilizados em diferentes sistemas e tecidos, mas principalmente, em tumores com estadiamento em tecidos hematopoiéticos, pela alta expressão de moléculas características desse tipo de tumor. São geralmente subclasses das imunoglobulinas tipo G e M, e podem ser administrados de duas formas, conjugados e não conjugados. Os mABs conjugados apresentam duas características que não são tão favoráveis ao paciente: eles apresentam uma sobre vida menor e toxicidade ao paciente (Debbio, Tonon, Secoli, 2007).

Possui alta especificidade e bons resultados em casos que se resolveriam somente com tratamentos altamente agressivos, possuem utilidade clínica para supressão do sistema imune e ataque a células malignas. Os primeiros mABs foram produzidos a partir de camundongos, porém nessa forma o organismo humano consegue rejeitar de maneira rápida, pela ação do anticorpo conhecido como HAMA (anticorpo humano anti-camundongo). Após pesquisas, surgiram os mABs humanizados e quiméricos que possuem em sua formação sequências humanas, reduzindo assim os riscos de rejeição, e mais tarde anticorpos monoclonais totalmente humanos (Silva, Soares, Guedes, 2005; Coelho, 2014).

Podemos dividir, para um melhor entendimento, os mABs em três grupos de acordo com sua função; bloquear, sinalizar e entregar. Os bloqueadores são os mais utilizados nas terapias inibidoras de checkpoint, agem assegurando a ação do sistema imune contra o patógeno. Os sinalizadores se ligam as células patogênicas e indicam

para que as células do sistema imune reconheçam e as ataquem. Já as classificadas na entrega, levam as células patogênicas drogas ou radiação, entregando diretamente no alvo.

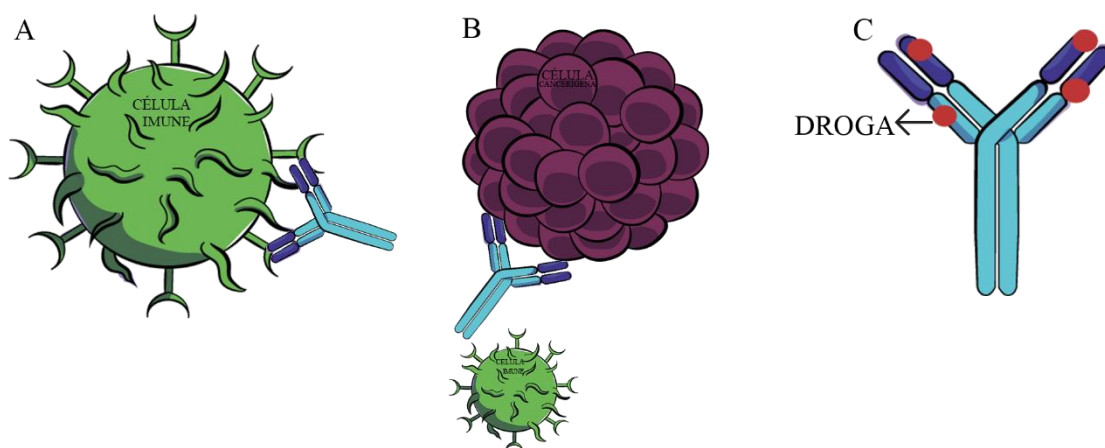


Figura 1: representação das funções dos anticorpos monoclonais. A) Representa os mAbs bloqueadores. Os anticorpos se ligam estrategicamente para impedir ligações que possam bloquear os sinais de ativação dos linfócitos, garantindo assim que o sistema imune entre em ação contra os patógenos. B) Representa os mAbs de sinalização. Esses anticorpos se ligam nas células cancerígenas, sinalizando-as para as células do sistema imune, que as atacam. C) Representa os mAbs de entrega. Estes entregam a droga ou radioatividade diretamente no alvo. (Fonte: Autor, 2023).

Segundo a Sociedade Americana de Câncer, podemos citar como tipos de anticorpos monoclonais:

- Anticorpos monoclonais recombinantes: é o tipo mais comumente utilizado no tratamento do câncer. Atua de maneira independente, ou seja, não necessita de outra intervenção simultânea, podem funcionar ligando-se a antígenos em células cancerosas, atuando como um sinalizador, aumentando a resposta imunológica do paciente (alentuzumabe), no bloqueio da reprodução e crescimento de células cancerígenas (trastuzumabe) e também em pontos de verificação do sistema imune.

- Anticorpos monoclonais conjugados: anticorpos radiomarcados: estes possuem pequenas partículas radioativas nele, e deposita a radioatividade diretamente na célula alvo (ibritumomab tiuxetan).
- Anticorpos monoclonais conjugados: anticorpos quimiomarcados: estes possuem drogas ligadas a eles, entregando-as diretamente ao alvo (brentuximabe vedotina e ado-trastuzumab emtansina).
- Anticorpos monoclonais bispecíficos: estas possuem a função de unir as células do sistema imune e as células cancerígenas para assim, ataca-las. São compostas por dois anticorpos diferentes possibilitando assim essa dupla ligação (blinatumomab).

(“Monoclonal Antibody Side Effects | American Cancer Society”, [s.d.])

É uma terapia que pode trazer muitos resultados eficazes, mas que pode apresentar muitos efeitos indesejados, os pacientes que se submetem a esse tratamento, devem ser orientados antes, durante e após o tratamento (Coelho, 2014, Debbio; Tonon; Secoli, 2007).

2.5.2 Utilização de inibidores de checkpoint

Os inibidores de ponto de verificação imune modulam a resposta imune afim de controlar danos a tecidos saudáveis, ou que não necessitam dessa resposta, porém, as células tumorais podem se aproveitar dessas vias e usar como um escape para se esquivar do ataque inicial dos leucócitos, e assim, se proliferar pelos tecidos. Os checkpoints são receptores que são utilizados pelos tumores para bloquear a resposta imune, esse bloqueio resulta na “liberação de freios”. A utilização de inibidores de checkpoint (ICPi) na imunoterapia aumenta a capacidade do organismo de destruir as células cancerosas (Fialho et al., 2021).

O sistema imunológico conta com proteínas reguladoras que interferem na resposta imune contra qualquer agente patogênico, para que não ocorra uma evolução para uma doença autoimune. A utilização de ICPi, pode ser realizada com anticorpos monoclonais, age com a premissa de bloquear a um dos sinais de ativação dos linfócitos. O primeiro checkpoint imunológico, o CTLA-4, foi demonstrado que essa proteína se liga a células interferindo na estimulação de sinais da ativação de linfócitos T, e seu bloqueio com anticorpos demonstrou rejeição do tumor, isto é, o nosso

organismo não reconheceu as células tumorais e começou a produzir anticorpos a fim de destruir o patógeno (Reis, Machado, 2020).

As células T necessitam, principalmente, da coestimulação pela via CD28:B7, e a CTLA-4 se apresenta como homóloga ao CD28, podendo se ligar facilmente à B7. A ligação CTLA-4:B7 não apresenta um sinal estimulatório, sendo assim, ela interfere impedindo os sinais da CD28:B7 para as células T, ou até produzindo sinais inibitórios das ligações que foram feitas. Esta competitividade impacta diretamente na atividade das células T, interferindo na capacidade de relação com as células apresentadoras de antígenos, age também diminuindo a proliferação IL-2 e sobrevivência da mesma. (Buchbinder; Desai, 2016)

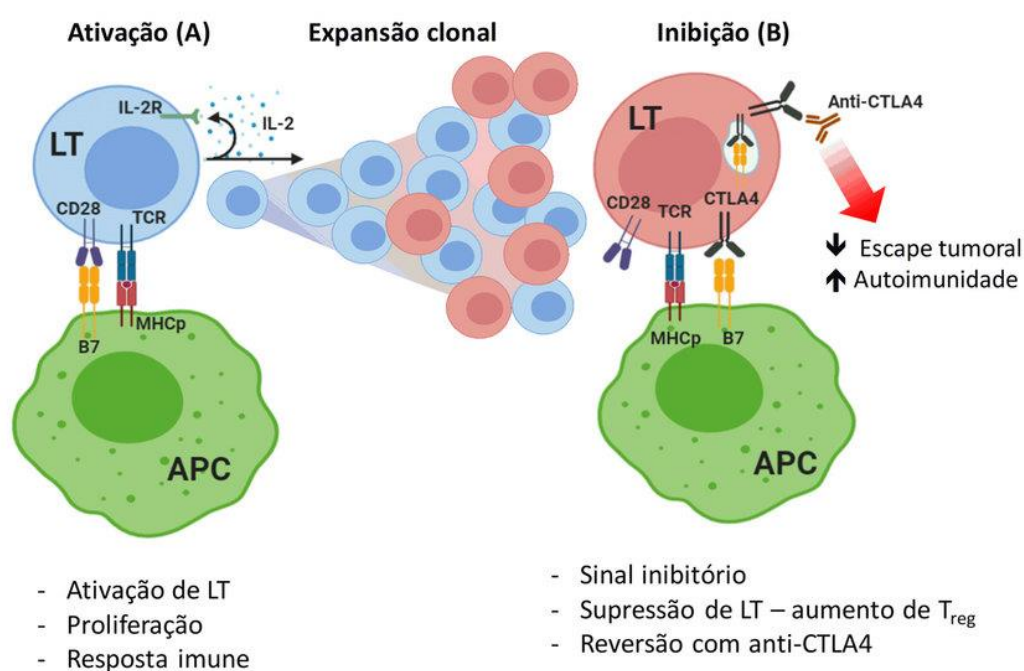


Figura 2 – ativação da célula imune pela estimulação e representação da utilização de inibidores de checkpoint Anti CTLA-4. A) Demonstra ativação da célula T pela estimulação de CD28:B7, que ativa as células T, proliferação de IL-2 e a resposta imune. B) A ligação da CTLA-4:B7 inibe a ativação das células T, diminui a resposta as células apresentadoras de antígeno, dificultando assim a resposta imunológica. (Fonte: Teixeira, 2019)

A utilização de inibidores de checkpoint, com a terapia anti-PD1/PD-L1 garante o sistema imune reconheça as células tumorais, mostra um importante avanço no tratamento, sendo possível alcançar resultados mais favoráveis e também a diminuição

de efeitos adversos do tratamento. O estudo da utilização de proteínas específicas para destruição do tumor, abriu um leque de novas estratégias para o tratamento antitumoral, melhorando assim a eficácia quando utilizadas terapias combinadas (Teixeira, 2019).

O PD-1 (proteína de morte celular programada) é um receptor coestimulatório que regula a ativação de células T através de seus ligantes de morte celular programada 1 e 2 (PD-L1 e PD-L2 (ligantes de morte celular programada)). “A ligação de PD-1 inibe a proliferação de células T e interferon gama (IFN γ), fator de necrose tumoral, e produção de IL-2, e reduz a sobrevivência de células T”. Quando uma célula T se liga ao PD-1, os sinais gerados acarretam o encerramento da sinalização do TCR e o diminui a ativação das células T. A sinalização de PD-1 caracteriza um controle ineficaz de infecções crônicas e tumores. (Buchbinder, Desai, 2016).

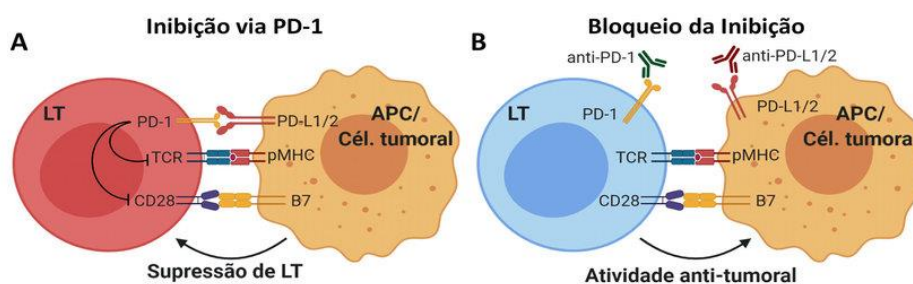


Figura 3: Supressão de LT pela ligação PD-1:PD-L1/L2 e atividade anti-tumoral.

A) Quando ocorre a ligação PD-1:PD-L1/PD-L2, anula a proliferação de linfócitos T através da inibição de sinais para o TCR e as moléculas co-estimuladoras (CD28:B7). B) O uso de inibidores anti PD-1 ou anti PD-L1/L2, bloqueia os mecanismos de inibição garantindo uma resposta imune eficiente. (fonte: Teixeira, 2019).

Tanto a CTLA-4 e PD-1 agem de maneira semelhante, mas se diferem no momento de atuação e local de atuação, já que a CTLA-4 se restringe as células T. A inibição dessas vias pode desencadear a diminuição do crescimento tumoral e sobrevida ao paciente. (Buchbinder, Desai, 2016).

2.5.3 Terapia com transferência de células T

A terapia com células T receptoras de antígeno quimérico (T-CAR), é uma terapia promissora, e tem destaque na utilização contra linfomas e mielomas. Essa forma terapêutica consiste na modificação genética em laboratório de células T com receptores antigênicos quiméricos (CAR), esses receptores tem capacidade de melhorar

os sinais para destruição com os mecanismos do TCR, atuando assim, como um receptor específico para reconhecer células cancerosas, essa especificidade garante um ataque eficiente e baixa agressividade ao organismo do paciente (Martho, 2017).

Os pacientes que podem se beneficiar dessa técnica, a padronização de doses a serem transplantadas, seus efeitos a longo prazo e seus efeitos adversos ainda precisam ser observados, mas essa terapia se apresenta de maneira promissora, já que em alguns casos, apresentou resultados com melhoras significativas e cura (Soares, 2018).

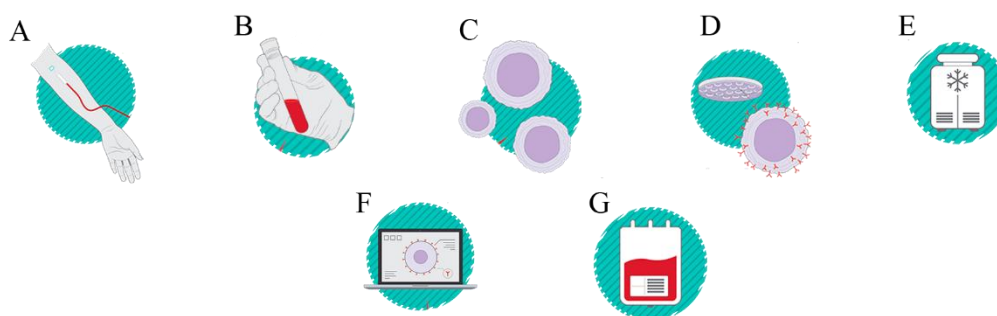


Figura 4 – processo de produção das células T-CAR. A) primeiramente, o material é coletado do paciente, B) encaminhado para laboratório C) onde o sangue passa por um processo de leucáfese, para isolar somente os LT. D) As células T são isoladas, ativadas e programadas para expressar um receptor que se encaixa ao antígeno CD-19 presente nas células cancerígenas, se transformando em T-CAR (aproximadamente 14 dias) e são multiplicadas. E) Após esse processo, as células T-CAR são congeladas por 45 dias para um controle de qualidade. essas células alteradas são multiplicadas e, logo transfundidas novamente. F) Os médicos analisam os resultados dos testes para poder autorizar a infusão no paciente, G) e após a transfusão de sangue, o paciente segue internado para acompanhar possíveis efeitos adversos, e após a alta, é acompanhado semanalmente, depois quinzenalmente e mensalmente. (Fonte: Portal Butantan, 2022. Adaptado).

O primeiro brasileiro a receber terapia celular com T-CAR, lutava contra o câncer desde 2017, um linfoma não Hodgkin, que progrediu para os ossos. O paciente foi submetido a quatro tratamentos contra o câncer, incluindo radioterapias e quimioterapias, que não tiveram efeito. Quando o paciente chegou ao hospital, apresentava um quadro já terminal, recebendo cuidados paliativos, com queixas de

dores intensas e constantes. Os médicos e pesquisadores do HCRP relataram melhora a partir de 4 dias, e em menos de 20 dias, já não apresentava mais células cancerígenas no corpo. (Instituto Butantan, 2022).

A síndrome de liberação de citocinas (SLC) é decorrente da liberação exacerbada de células T, podendo ocasionar uma liberação exagerada de citocinas, que ativam os macrófagos, ativando um processo inflamatório com quadros febris. Porém, alguns especialistas consideram a SLC como um quadro que indica a eficácia do tratamento com as células T, porque mostra a ativação correta do sistema imune. Esse efeito pode ser controlado com medicamentos do tipo corticoides para reduzir os sintomas inflamatórios (Martho, 2017), mas alguns estudos mostram que de acordo com a gravidade da doença e a dose injetada, os pacientes podem desenvolver SLC grave. Entre alguns efeitos adversos apresentados pelos pacientes podemos citar, sintomas gripais, fadiga, edemas, anorexia, problemas cardiovasculares, problemas respiratórios que podem evoluir para síndrome respiratória aguda, problemas renais e hepáticos além de alterações hematológicas, como citopenias (Marques, Oura, Santos, 2022).

2.5.4 Utilização de vacinas para prevenção e tratamento

As vacinas são amplamente conhecidas como uma forma de “treinar” o nosso sistema imune em casos de uma posterior infecção viral. Quando pensamos na utilização das vacinas no câncer, podemos citar a utilização delas para a prevenção e para o tratamento.

Alguns tipos de câncer são ocasionados pela infecção viral, como a maioria dos cânceres cervicais são associadas a infecção do papilomavírus humano (HPV). A vacina contra o HPV (registrada no Brasil desde 2006 e utilizada em mais de 133 países ao redor do mundo), demonstrou que esta possui eficácia comprovada, quando aplicada corretamente, antes de iniciar a vida sexual, e suas doses aplicadas em mulheres entre 9 e 26 anos, é utilizada contra alguns sorotipos, apresenta uma alta resposta imunológica e com garantia de proteção por cinco anos, sendo considerada segura e sem riscos de infecções e efeitos adversos graves (Borsatto et al., 2011).

A hepatite é compreendida como uma inflamação localizada no fígado, que acarreta ao paciente uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de câncer hepático. É uma infecção crônica causada pelo vírus da hepatite B ou C (Ferreira; Silveira, 2004).

A vacina contra hepatite B, a HepB, está disponível pelo SUS nas Unidades Básicas de Saúde.

Já as vacinas para o tratamento do câncer funcionam para impulsionar o ataque do sistema imune a uma doença já existente. Podem ser compostas por células cancerígenas, parte delas ou proteínas localizadas nas células do tumor. Podem ser criadas também através de manipulação laboratorial, células do sistema imune do paciente são coletadas e expostas a substâncias específicas para o ataque do câncer, e assim que prontas são injetadas no paciente para potencializar a resposta imunológica. (“Cancer Vaccines and Their Side Effects”, [s.d.]).

O FDA (Food and Drug Administration), aprovou até o ano de 2020, o uso de duas vacinas. A Sipuleucel-T (provença) (BL 125197), para o tratamento do câncer de próstata avançado, que não responde mais aos tratamentos de 1º linha (hormonal). Os efeitos colaterais geralmente incluem sintomas gripais, náuseas, dores nas costas e articulações, em casos mais graves podem ocorrer problemas respiratórios e pressão alta. E a Talimogene laherparepvec (T-VEC) (STN: 125518), que é indicado para o uso contra o câncer de pele melanoma avançado, é produzida a partir do vírus do herpes, induzindo a produção de citocina no corpo. Seus efeitos colaterais são sintomas gripais, pela liberação de citocina, mas por um curto período de tempo. (“Cancer Vaccines and Their Side Effects”, [s.d.])

Segundo manual do Ministério da Saúde “protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas”, 2018, a ANVISA avaliou os resultados dos estudos da vacina para o tratamento do câncer de próstata, mas pontou de maneira “pouco consistentes”, sendo assim, esse tratamento não possui aprovação no Brasil até então.

REFERÊNCIAS

- A cura do câncer pela vacina: o que os estudos recentes revelam.** Disponível em: <<https://medicinasas.com.br/cura-cancer-vacina/>>. Acesso em: 9 mar. 2023.
- ALBINO, M. **Complexo Principal de Histocompatibilidade | Colunistas - Sanar Medicina.** Disponível em: <<https://www.sanarmed.com/complexo-principal-de-histocompatibilidade-colunistas#Considera%C3%A7%C3%B5es%20Gerais>>. Acesso em: 28 maio. 2023.
- AMORIM, A. F.; APARECIDA, J.; MORAIS, P. **APLICAÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DO CâNCER.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/25765/5/Aplica%C3%A7%C3%A3o%20de%20Anticorpos%20monoclonais%20no%20Tratamento%20do%20C%C3%A2ncer.pdf>>. Acesso em: 9 mar. 2023.
- ANJOS, A. C. Y. DOS; ZAGO, M. M. F. A experiência da terapêutica quimioterápica oncológica na visão do paciente. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 1, p. 33–40, fev. 2006.
- Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer.** Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>>.
- Autor(es). Título: subtítulo. Revista, Lugar, ano, volume, edição, p., mês, ano de publicação.
- BARBOSA, M. J. A. R. **Estudo da eficiência do checkpoint mitótico numa linha celular de meduloblastoma.** Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Bioquímica - Universidade do Porto. Porto. 2009.
- BORSATTO, A. et al. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática HPV Vaccine and the Prevention of Cervical Uterus Cancer: Subsidies to the Practice Vacuna contra el HPV y la Prevención de Cáncer del Cuello Uterino: Subsidios para la Práctica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 57, n. 1, p. 67–74, 2011.
- BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo patologia geral.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- BUCHBINDER, E. I.; DESAI, A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 1, p. 98–106, fev. 2016.
- Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>.
- Causas e prevenção do câncer.** Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer>.
- COELHO, J. T. A. **Anticorpos monoclonais.** Projeto de Pós-Graduação/Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas - Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2014.
- Conheça as 19 vacinas oferecidas pelo SUS.** Disponível em: <http://www.coren.pb.gov.br/conheca-as-19-vacinas-oferecidas-pelo-sus_9960.html>. Acesso em: 1 abr. 2023.
- CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA – CFBM -. Disponível em: <<https://cfbm.gov.br/wp-content/uploads/2021/2021/12/RESOLUCAO-CFBM-No-78-DE-29-DE-ABRIL-DE-2002.pdf>>. Acesso em: 1 abr. 2023.
- DEBBIO, C. B. D.; TONON, L. M.; SECOLI, S. R. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 28, n. 1, p. 133–133, 2007.

- DUARTE, D. A.; ALMEIDA, M. G. de M. Aspectos Moleculares do Sistema Imunológico no Envelhecimento. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 1, p. 26-35, 5 maio 2010.
- FERNANDES, A. P. M. *et al.* Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças auto-imunes endócrinas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, p. 601–611, 1 out. 2003.
- FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. DA. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4, p. 473–487, dez. 2004.
- FIALHO, I. C. T. S. *et al.* Reações adversas relacionadas aos inibidores de checkpoint: uma revisão integrativa [Adverse reactions related to checkpoint inhibitors: an integrative review] [Reacciones adversas relacionadas a los inhibidores de checkpoint: una revisión integradora]. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 29, n. 1, p. 58363, 1 out. 2021.
- FREIRE, D. Imunoterapia: a virada do sistema imunológico contra o câncer. **Cienc. Culto.** [online]. vol.71, n.4, pp.13-15. 2019.
- Imunoterapia.** Disponível em: <<https://michaelis.uol.com.br/moderno-portugues/busca/portugues-brasileiro/imunoterapia/>>. Acesso em: 5 abr. 2023.
- Inibidores imunológicos no combate ao câncer – **Sociedade Brasileira de Imunologia.** Disponível em: <<https://sbi.org.br/especial/inibidores-imunologicos-no-combate-ao-cancer/>>. Acesso em: 9 mar. 2023.
- Instituto Butantan. **Primeiro brasileiro a receber a terapia celular CAR-T apresentou remissão de tumores em menos de um mês.** Portal do Butantan, 2022. Disponível em: https://butantan.gov.br/noticias/primeiro-brasileiro-a-receber-a-terapia-celular-car-t-apresentou-remissao-de-tumores-em-menos-de-um-mes?trk=public_post_comment-text. Acesso em: 03 junho de 2023.
- ITURRY-YAMAMOTO, G. R.; PORTINHO, C. P. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, n. 1, p. 41–51, 1 mar. 2001.
- MARQUES, R.; OURA, M. J.; SANTOS, M. Síndrome de Libertação de Citocinas em Doentes sob Tratamento Oncológico com CAR-T. **Medicina Interna**, v. 29, n. 2, p. 149–157, 23 jun. 2022.
- MARTHO, L. J.; DEGASPERI, G. R.; TARSITANO, C. A. B. Imunoterapia com células T-CAR: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda. **CuidArte Enfermagem**; v. 11(2), p.168-173, jul.-dez.2017.
- MESQUITA JÚNIOR, D. *et al.* Sistema imunitário – parte II: fundamentos da resposta imulógica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 552-580, out. 2010.
- Monoclonal Antibody Side Effects** | American Cancer Society. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/immunotherapy/monoclonal-antibodies.html>>.
- MURPHY, Kenneth. **Imunologia de Janeway**. 7.ed. – Porto Alegre: Artmed, 2010.
- OLIVEIRA, A. A.; DIAMOND, H. R. Atividade Antileucêmica das Células Natural Killer (NK). **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 3, p. 297-305, 30 set. 2008.
- ONCOGUIA, I. **Novas terapias aumentam sucesso no tratamento de tumores.** Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/mobile/conteudo/novas-terapias-aumentam-sucesso-no-tratamento-de-tumores/15448/7/>>. Acesso em: 5 mar. 2023.
- ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral. **Revista de Medicina**, [S. l.], v. 89, n. 1, p. 21-31, 2010. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/46269>. Acesso em: 16 out. 2023.

- PEREIRA, V. DA C.; OLIVEIRA, P. A. F. de. Definições das terapias celulares com receptores de antígenos quiméricos (CAR), receptores de células t (TCR) e linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). Perspectivas futuras para a cura do câncer. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 2, p. 1105-1124, 15 fev. 2019.
- PEREIRA, V. G. M. et al. A evolução da luta contra o câncer. **Saúde em Foco**. [s.l: s.n.]. Ed. 07, p265-270. jul, 2015. [s.l: s.n.].
- REIS, A. P. DOS; MACHADO, J. A. N. Immunotherapy and immune checkpoint inhibitors in cancer. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 4, n. 1, 2020.
- REZENDE, J. M. de. Imunodepressão, Imunossupressão. **Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology**, Goiânia, v. 40, n. 2, p. 199-202, 2011. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/14946>. Acesso em 26 mar. 2023.
- ROCHA, B. B. **Imunoterapia para o câncer**. Programa de aprimoramento profissional secretaria de estado da saúde coordenadoria de recurso humanos fundação do desenvolvimento administrativo - FUNDAP. Ribeirão Preto, 2014.
- ROITT, Ivan M. **Roitt fundamentos da imunologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- SALGADO, N. A Radioterapia no Tratamento Oncológico: Prática Clínica e Sensibilidade Cultural. **Interações: Sociedade e as novas modernidades**, v. 12, n. 22, 9 nov. 2013.
- SILVA, A.; SOARES, M.; GUEDES, C. Imunoterapia em neoplasia mamária metastizada: anticorpo monoclonal HER2. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, Porto, 2005, v 2, p. 48-54, 2005.
- SOARES, W. F. da S. **Tratamento Convencional e a Imunoterapia de Células CART-T na Remissão de Neoplasias Linfóide e Mieloide**. Trabalho de conclusão de curso, apresentado para conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina - Centro Universitário de Brasília Faculdade Ciências da Educação e Saúde. Brasília, 2018.
- TEIXEIRA, et al. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. **HU Revista**, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 325–333, 2019.v45.28820.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018**. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>>.
- VARELLA, P. P. V; FORTE, W. C. N. Citocinas: revisão. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**; v. 24, ed.4, p. 146-154, jul.-ago. 2001.

ANÁLISE DOS EFEITOS COLATERAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM IMUNOTERAPIA

ANALYSIS OF SIDE EFFECTS IN PATIENTS UNDERGOING CANCER TREATMENT WITH IMMUNOTHERAPY

Andrielli Aparecida Bertoldo¹

Luciano César Ferreira²

RESUMO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a OMS, o câncer é uma das principais causas de internação hospitalar e mortalidade em todo o mundo. Estima-se que a mortalidade até o ano de 2030 seja de 2,1 milhões nas Américas, devido a essa alta incidência, a medicina sempre esteve em busca de avanços nos tratamentos oncológicos. Este trabalho tem como objetivo analisar os principais tópicos da imunoterapia no tratamento oncológico, e seus efeitos colaterais. Foi realizada uma busca em bases bibliográficas nos últimos cinco anos (2018-2023), e em bulários disponíveis de medicamentos aprovados para o tratamento, a fim de identificar os possíveis efeitos que esse tratamento poderia ocasionar aos pacientes, e se possível, como trata-los. Dentre todos os efeitos colaterais encontrados, podemos listar como predominantes entre todos os tipos de imunoterapia, quadros gripais e inflamatórios, cansaços, cefaleia e o órgão mais afetado é a tireoide e inflamatórios, esses efeitos são tratados com AINES, AIES e analgésicos, tornando o tratamento mais tolerável e minimizando a necessidade de interrupção em muitos casos.

PALAVRAS CHAVE: Terapias. Imunoterápicos. Câncer.

ABSTRACT

According to the World Health Organization, the WHO, cancer is one of the leading causes of hospitalization and death in the world, and it is estimated that mortality by the year 2030 will be 2.1 million in the Americas, due to the large number of patients, medicine has always been in search of advances in treatments. The present study aimed to analyze the main topics in immunotherapy used in cancer treatment, and their side effects. A search had been conducted in bibliographic databases in the last

five years (2018-2023), and in available leaflets of drugs approved for treatment, about the possible effects that this treatment could cause to patients, and if possible, how to treat them. Among all the side effects found, we can list as predominant among all types of immunotherapy, flu-like and inflammatory conditions, tiredness, headache and the most affected organ is the thyroid and inflammatory, these effects are treated with NSAIDs, NSAIDs and analgesics, making the treatment process more pleasant, and avoiding interruption in many cases.

KEYWORDS: Therapies. Immunotherapy. Cancer.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia, é compreendida como “tratamento de doenças que visa à modificação do sistema imunitário”, em resumo, é um tratamento em que o principal foco é fortalecer o sistema imunológico do paciente, para que assim, ele possa atuar e combater as neoplasias. Compreender a maneira com o que sistema imune trabalha, favoreceu o surgimento dessa terapia, que utilizando inibidores de checkpoint imunológico, transferência de células adotivas, anticorpos monoclonais e vacinas preventivas, trouxe respostas muito promissoras ao tratamento de cânceres malignos. Essa terapia se destaca no combate aos tumores inoperáveis, que não respondem a outro tipo de tratamento e que apresentam recidivas. Alguns cientistas estudam o tratamento de pacientes utilizando a imunoterapia associada a fármacos já utilizados. (Jorge, 2019. Freire, 2019).

Rocha (2014) destaca o avanço dos estudos para descobrir a relação tumoral com o sistema imune, a utilização da imunoterapia e a importância desse tratamento em relação aos tratamentos quimioterápicos comumente mais utilizados, principalmente em relação aos efeitos colaterais e também a diminuição de chances de recidivas do tumor, mas pontua que a utilização dessa terapia de forma isolada, pode não ser suficiente para destruir o câncer, mas sim realizando o tratamento de maneira combinada.

Terapias com anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mABs) são proteínas artificiais que tem a capacidade de reconhecer e se ligar aos antígenos das células tumorais (alvo), fazendo com que o organismo gere uma resposta imunológica afim de combater a neoplasia, não interferindo em células saudáveis, e são utilizados em diferentes sistemas e tecidos, mas

principalmente, em tumores com estadiamento em tecidos hematopoiéticos, pela alta expressão de moléculas características desse tipo de tumor. São geralmente subclasses das imunoglobulinas tipo G e M, e podem ser administrados de duas formas, conjugados e não conjugados. Os mABs conjugados apresentam duas características que não são tão favoráveis ao paciente: eles apresentam uma sobre vida menor e toxicidade ao paciente (Debbio, Tonon, Secoli, 2007).

Possui alta especificidade e bons resultados em casos que se resolveriam somente com tratamentos altamente agressivos, possuem utilidade clínica para supressão do sistema imune e ataque a células malignas. Os primeiros mABs foram produzidos a partir de camundongos, porém nessa forma o organismo humano consegue rejeitar de maneira rápida, pela ação do anticorpo conhecido como HAMA (anticorpo humano anti-camundongo). Após pesquisas, surgiram os mABs humanizados e quiméricos que possuem em sua formação sequências humanas, reduzindo assim os riscos de rejeição, e mais tarde anticorpos monoclonais totalmente humanos (Silva, Soares, Guedes, 2005; Coelho, 2014).

Podemos segmentar para um melhor entendimento, os mABs em três grupos de acordo com sua função; bloquear, sinalizar e entregar. Os bloqueadores são os mais utilizados nas terapias inibidoras de checkpoint, agem assegurando a ação do sistema imune contra o patógeno. Os sinalizadores se ligam as células patogênicas e indicam para que as células do sistema imune reconheçam e as ataquem. Já as classificadas na entrega, levam as células patogênicas drogas ou radiação, entregando diretamente no alvo.

Segundo a Sociedade Americana de Câncer, podemos citar como tipos de anticorpos monoclonais:

- Anticorpos monoclonais recombinantes: é o tipo mais comumente utilizado no tratamento do câncer. Atua de maneira independente, ou seja, não necessita de outra intervenção simultânea, podem funcionar ligando-se a antígenos em células cancerosas, atuando como um sinalizador, aumentando a resposta imunológica do paciente (alentuzumabe), no bloqueio da reprodução e crescimento de células cancerígenas (trastuzumabe) e também em pontos de verificação do sistema imune.

- Anticorpos monoclonais conjugados: anticorpos radiomarcados: estes possuem pequenas partículas radioativas nele, e deposita a radioatividade diretamente na célula alvo (como ibritumomab tiuxetan).
- Anticorpos monoclonais conjugados: anticorpos quimiomarcados: estes possuem drogas ligadas a eles, entregando-as diretamente ao alvo (como brentuximabe vedotina e ado-trastuzumab emtansina).
- Anticorpos monoclonais bispecíficos: estas possuem a função de unir as células do sistema imune e as células cancerígenas para assim, ataca-las. São compostas por dois anticorpos diferentes possibilitando assim essa dupla ligação (como blinatumomab).

(“Monoclonal Antibody Side Effects | American Cancer Society”, [s.d.])

É uma terapia que pode trazer muitos resultados eficazes, mas que pode apresentar muitos efeitos indesejados, os pacientes que se submetem a esse tratamento, devem ser orientados antes, durante e após o tratamento (Coelho, 2014, Debbio; Tonon; Secoli, 2007).

Terapia com a utilização de inibidores de checkpoint

Os inibidores de ponto de verificação imune modulam a resposta imune afim de controlar danos a tecidos saudáveis, ou que não necessitam dessa resposta, porém, as células tumorais podem se aproveitar dessas vias e usar como um escape para se esquivar do ataque inicial dos leucócitos, e assim, se proliferar pelos tecidos. Os checkpoints são receptores que são utilizados pelos tumores para bloquear a resposta imune, esse bloqueio resulta na “liberação de freios”. A utilização de inibidores de checkpoint (ICPi) na imunoterapia aumenta a capacidade do organismo de destruir as células cancerosas (Fialho et al., 2021).

O sistema imunológico conta com proteínas reguladoras que interferem na resposta imune contra qualquer agente patogênico, para que não ocorra uma evolução para uma doença autoimune. A ICPi, realizada com anticorpos monoclonais, age com a premissa de bloquear a um dos sinais de ativação dos linfócitos. O primeiro checkpoint imunológico caracterizado, o CTLA-4, foi demonstrado que essa proteína se liga a células interferindo na estimulação de sinais da ativação de linfócitos T, e seu bloqueio com anticorpos demonstrou rejeição do tumor, isto é, o nosso organismo não

reconheceu as células tumorais e começou a produzir anticorpos a fim de destruir o patógeno (Reis, Machado, 2020).

As células T necessitam, principalmente, da coestimulação pela via CD28:B7, e a CTLA-4 se apresenta como homóloga ao CD28, podendo se ligar facilmente à B7. A ligação CTLA-4:B7 não apresenta um sinal estimulatório, sendo assim, ela interfere impedindo os sinais da CD28:B7 para as células T, ou até produzindo sinais inibitórios das ligações que foram feitas. Esta competitividade impacta diretamente na atividade das células T, interferindo na capacidade de relação com as células apresentadoras de antígenos, age também diminuindo a proliferação IL-2 e sobrevivência da mesma. (Buchbinder; Desai, 2016).

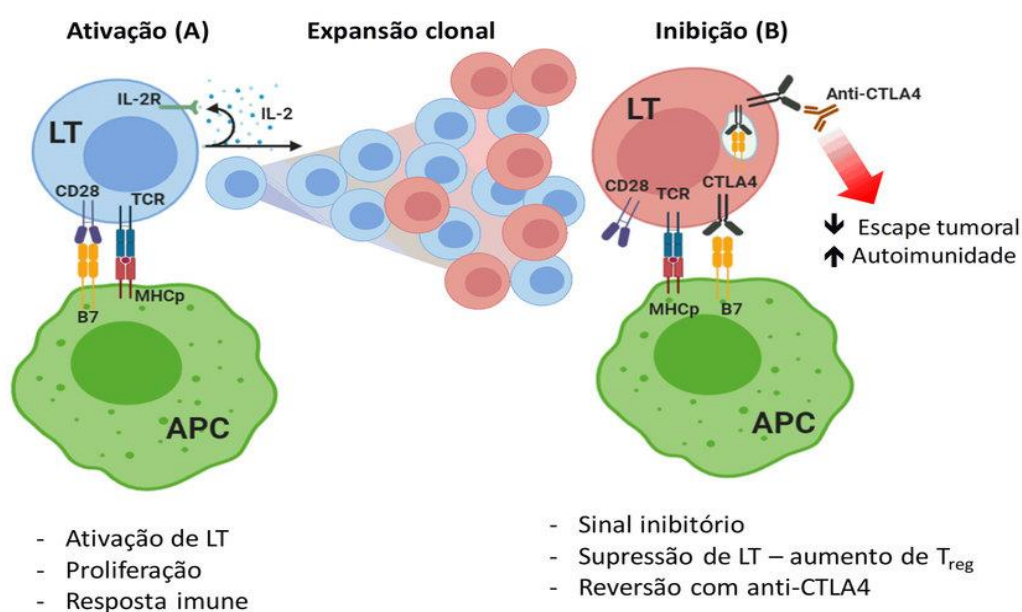


Figura 1: Ativação da célula imune pela estimulação e representação da utilização de inibidores de checkpoint. A) Demonstra ativação da célula T pela estimulação de CD28:B7, que ativa as células T, proliferação de IL-2 e a resposta imune. B) A ligação da CTLA-4:B7 inibe a ativação das células T, diminui a resposta as células apresentadoras de antígeno, dificultando assim a resposta imunológica. (Fonte: Teixeira, 2019).

A utilização de inibidores de checkpoint, com a terapia anti-PD1/PD-L1 garante que o sistema imune reconheça as células tumorais, mostra um importante avanço no tratamento, sendo possível alcançar resultados mais favoráveis e também a diminuição de efeitos adversos do tratamento. O estudo da utilização de proteínas específicas para

destruição do tumor, abriu um leque de novas estratégias para o tratamento antitumoral, melhorando assim a eficácia quando utilizadas terapias combinadas (Teixeira, 2019).

O PD-1 (proteína de morte celular programada) é um receptor coestimulatório que regula a ativação de células T através de seus ligantes de morte celular programada 1 e 2 (PD-L1 e PD-L2 (ligantes de morte celular programada)). “A ligação de PD-1 inibe a proliferação de células T e interferon gama (IFN γ), fator de necrose tumoral, e produção de IL-2, e reduz a sobrevivência de células T”. Quando uma célula T se liga ao PD-1, os sinais gerados acarretam o encerramento da sinalização do TCR e o diminui a ativação das células T. A sinalização de PD-1 caracteriza um controle ineficaz de infecções crônicas e tumores. (Buchbinder, Desai, 2016).

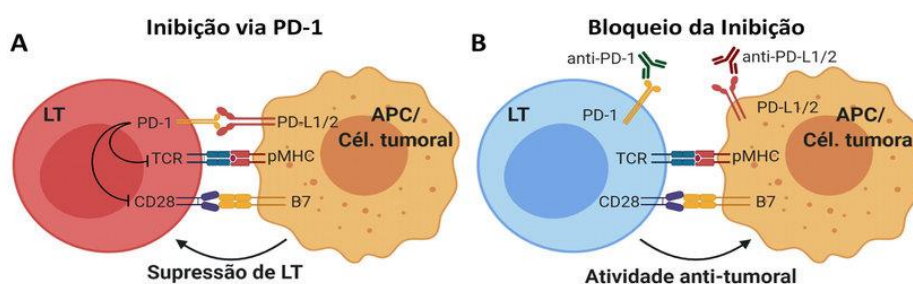


Figura 2: Supressão de LT pela ligação PD-1:PD-L1/L2 e atividade anti-tumoral.

A) Quando ocorre a ligação PD-1:PD-L1/PD-L2, anula a proliferação de linfócitos T através da inibição de sinais para o TCR e as moléculas co-estimuladoras (CD28:B7). B) O uso de inibidores anti PD-1 ou anti PD-L1/L2, bloqueia os mecanismos de inibição garantindo uma resposta imune eficiente. (fonte: Teixeira, 2019).

Tanto a CTLA-4 e PD-1 agem de maneira semelhante, mas se diferem no momento de atuação e local de atuação, já que a CTLA-4 se restringe às células T. A inibição dessas vias pode desencadear a diminuição do crescimento tumoral e sobrevida ao paciente. (Buchbinder, Desai, 2016).

Terapia com transferência de células T

A terapia com células T receptoras de antígeno quimérico (T-CAR), é uma terapia promissora, e tem destaque na utilização contra linfomas e mielomas. Essa forma terapêutica consiste na modificação genética em laboratório de células T com receptores antigênicos quiméricos (CAR), esses receptores tem capacidade de melhorar

os sinais para destruição com os mecanismos do TCR, atuando assim, como um receptor específico para reconhecer células cancerosas, essa especificidade garante um ataque eficiente e baixa agressividade ao organismo do paciente (Martho, 2017).

Os pacientes que podem se beneficiar dessa técnica, a padronização de doses a serem transplantadas, seus efeitos a longo prazo e seus efeitos adversos ainda precisam ser observados, mas essa terapia se apresenta de maneira promissora, já que em alguns casos, apresentou resultados com melhoras significativas e cura (Soares, [s.d.]).

O processo de produção das células T-CAR começa com a coleta do material do paciente, que é encaminhado para laboratório, onde o sangue passa por um processo de leucaférese, para isolar somente os LT. As células T são isoladas, ativadas e programadas para expressar um receptor que se encaixa ao antígeno CD-19, presente nas células cancerígenas, se transformando em T-CAR (esse processo leva aproximadamente 14 dias) e são multiplicadas. Após esse processo, as células T-CAR são congeladas por 45 dias para um controle de qualidade. essas células alteradas são multiplicadas e, logo transfundidas novamente. Os médicos analisam os resultados dos testes para poder autorizar a infusão no paciente, e após a transfusão de sangue, o paciente segue internado para acompanhar possíveis efeitos adversos, e após a alta, é acompanhado semanalmente, depois quinzenalmente e mensalmente. (Portal Butantan, 2022).

O primeiro brasileiro a receber terapia celular com T-CAR, lutava contra o câncer desde 2017, um linfoma não Hodgkin, que progrediu para os ossos. O paciente foi submetido a quatro tratamentos contra o câncer, incluindo radioterapias e quimioterapias, que não tiveram efeito. Quando o paciente chegou ao hospital, apresentava um quadro já terminal, recebendo cuidados paliativos, com queixas de dores intensas e constantes. Os médicos e pesquisadores do HCRP relataram melhora a partir de 4 dias, e em menos de 20 dias, já não apresentava mais células cancerígenas no corpo. (Instituto Butantan, 2022).

A síndrome de liberação de citocinas (SLC) é decorrente da liberação exacerbada de células T, podendo ocasionar uma liberação exagerada de citocinas, que ativam os macrófagos, ativando um processo inflamatório com quadros febris. Porém, alguns especialistas consideram a SLC como um quadro que indica a eficácia do tratamento com as células T, porque mostra a ativação correta do sistema imune. Esse

efeito pode ser controlado com medicamentos do tipo corticoides para reduzir os sintomas inflamatórios (Martho, 2017), mas alguns estudos mostram que de acordo com a gravidade da doença e a dose injetada, os pacientes podem desenvolver SLC grave. Entre alguns efeitos adversos apresentados pelos pacientes podemos citar, sintomas gripais, fadiga, edemas, anorexia, problemas cardiovasculares, problemas respiratórios que podem evoluir para síndrome respiratória aguda, problemas renais e hepáticos além de alterações hematológicas, como citopenias (Marques, Oura, Santos, 2022).

Utilização de vacinas para prevenção e tratamento

As vacinas são amplamente conhecidas como uma forma de “treinar” o nosso sistema imune em casos de uma posterior infecção viral. Quando pensamos na utilização das vacinas no câncer, podemos citar a utilização delas para a prevenção e para o tratamento.

Alguns tipos de câncer são ocasionados pela infecção viral, como a maioria dos cânceres cervicais são associadas a infecção do papilomavírus humano (HPV). A vacina contra o HPV (registrada no Brasil desde 2006 e utilizada em mais de 133 países ao redor do mundo), demonstrou que esta possui eficácia comprovada, quando aplicada corretamente, antes de iniciar a vida sexual, e suas doses aplicadas em mulheres entre 9 e 26 anos, é utilizada contra alguns sorotipos, apresenta uma alta resposta imunológica e com garantia de proteção por cinco anos, sendo considerada segura e sem riscos de infecções e efeitos adversos graves (Borsatto et al., 2011).

A hepatite é compreendida como uma inflamação localizada no fígado, que acarreta ao paciente uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de câncer hepático. É uma infecção crônica causada pelo vírus da hepatite B ou C. A vacina contra hepatite B, a HepB, está disponível pelo SUS nas Unidades Básicas de Saúde. (Ferreira; Silveira, 2004).

Já as vacinas utilizadas no tratamento do câncer funcionam impulsionando o ataque do sistema imune a uma doença já existente. Podem ser compostas por células cancerígenas, parte delas ou proteínas localizadas nas células do tumor. Podem ser criadas também através de manipulação laboratorial, células do sistema imune do paciente são coletadas e expostas a substâncias específicas para o ataque do câncer, e

assim que prontas são injetadas no paciente para potencializar a resposta imunológica. (“Cancer Vaccines and Their Side Effects”, [s.d.]).

O FDA (Food and Drug Administration), aprovou até o ano de 2020, o uso de duas vacinas. A Sipuleucel-T (provença) (BL 125197), para o tratamento do câncer de próstata avançado, que não responde mais aos tratamentos de 1º linha (hormonal). Os efeitos colaterais geralmente incluem sintomas gripais, náuseas, dores nas costas e articulações, em casos mais graves podem ocorrer problemas respiratórios e pressão alta. E a Talimogene laherparepvec (T-VEC) (STN: 125518), que é indicado para o uso contra o câncer de pele melanoma avançado, é produzida a partir do vírus do herpes, induzindo a produção de citocina no corpo. Seus efeitos colaterais são sintomas gripais, pela liberação de citocina, mas por um curto período de tempo. (“Cancer Vaccines and Their Side Effects”, [s.d.])

Segundo manual do Ministério da Saúde “protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas”, 2018, a ANVISA avaliou os resultados dos estudos da vacina para o tratamento do câncer de próstata, mas pontou de maneira “pouco consistentes”, sendo assim, esse tratamento não possui aprovação no Brasil até então.

METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido através de uma primeira revisão da literatura disponível, onde um revisor independente realizou a busca bibliográfica nas bases de dados Google Acadêmico, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scielo e Lilacs. Sendo utilizadas as seguintes buscas: (Tratamento de câncer) AND (imunoterapia or terapia celular) and (efeitos colaterais); TRATAMENTO DE CANCER AND (IMUNOTERAPIA OR TERAPIA CELULAR); (EFEITOS COLATERAIS) AND (PACIENTES) AND (TRATAMENTO CANCER OR ONCOLÓGICO) AND (IMUNOTERAPIA OR TERAPIA CELULAR), reduzindo o período de busca para os últimos cinco anos (2018-2023).

Foram excluídos trabalhos que não sejam escritos em português, com disponibilidade gratuita, e que os autores não conversavam com o tema abordado neste trabalho. Como critério de exclusão, procurou-se observar de modo minucioso e síncrono; o título e resumo dos trabalhos, além da leitura dos resultados e conclusões.

No total foram encontrados 97 artigos, que foram lidos e analisados, e para o trabalho foram utilizados aqueles que abordaram os efeitos colaterais da utilização dessa terapia.

Uma segunda revisão da literatura, priorizando estudos e ensaios clínicos, foi realizada também por um revisor independente, onde ocorreu uma busca bibliográfica nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo utilizados os seguintes descritores para busca: Checkpoint inhibitors, chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, câncer vaccines, monoclonal antibodies. O período de busca foi reduzido para os últimos 5 anos (2018-2023).

Foram excluídos trabalhos que não sejam gratuitos, e que os autores não conversavam com o tema abordado neste trabalho. Como critério de exclusão, procurou-se observar de modo minucioso e síncrono; o título e resumo dos trabalhos, além da leitura dos resultados e conclusões.

No total foram encontrados 19 artigos, que foram lidos e analisados, e para o trabalho foram utilizados aqueles que abordaram os efeitos colaterais da utilização dessa terapia.

Foram ainda utilizados como ferramenta de busca bulas dos medicamentos fornecidas nas suas respectivas resoluções de aprovação pela ANVISA e FDA.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão bibliográfica, após intensa e sistemática análise da literatura, localizou 97 trabalhos, sendo que 77 não foram compreendidos como relevantes para esta obra, mediante criteriosa arguição do resumo de cada obra em relação aos fundamentos de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Diante disto, foram selecionados 20 estudos primários para compor a estrutura desta revisão.

As terapias com ICPis afetam principalmente as glândulas endócrinas, desencadeando endocrinopatias e seus relatos são cada vez mais crescentes. Santos (2022) traz que em todas as classes desses medicamentos podemos encontrar casos de pacientes que desenvolveram hipofisite, diabetes autoimune, insuficiência adrenal primária, doença de Graves, hipoparatiroidismo e disfunção tireoidiana, que é a mais comumente relatada. Os efeitos colaterais endócrinos não necessariamente pedem a

suspensão do tratamento com os ICPis, e que a maior dificuldade do diagnóstico dessas endocrinopatias se dá pelos seus sintomas, que são os comumente associados em pacientes oncológicos, e assim se torna mais difícil um tratamento mais eficiente reduzindo efeitos crônicos e mortalidade.

Maciel (2020) em seu estudo aponta que apesar dos benefícios que a terapia com ICPis pode trazer, os resultados obtidos indicam um ganho de sobrevida mínima em relação aos EAir que podem acontecer, com as poucas informações e estudos que estão disponíveis. Já Brito (2022) nos diz que o uso de ICPis vem sendo associado com o aumento de sobrevida em pacientes com alguns tipos de câncer, e pode ser considerado uma primeira linha de tratamento, os EAir são apresentados por mais de 50% dos pacientes, e são mais comuns quando é conjugada com outra terapia. Neste, os sintomas mais comuns apresentados são cutâneos, no trato gastrointestinal e sistema endócrino, mas frequentemente os pacientes, principalmente homens, desenvolveram lesões renais associadas a terapia.

Lima (2022) aponta avanços em terapias alvo moleculares, especialmente em pacientes que já utilizam ICPis previamente no tratamento de câncer de bexiga metastático, mas enfatiza a necessidade de análise de especificidades e o estágio do câncer, já que os pacientes podem desenvolver resistência as terapias alvo, direcionadas ao tumor.

Melgaço (2021) apresenta que a utilização de uma abordagem multimodal nos pacientes garante uma melhora na recuperação e sobrevida, os que receberam imunoterapia associada apresentaram melhorias físicas (73%) e sobrevida global (84%). Jorge (2019) pontua que a combinação de medicamentos anti CTLA-4 e anti-PD-1 aumenta a incidência dos EAir, principalmente: diarreia, colite, rash cutâneo, dermatite, aumento das transaminases, hipofisite e tireoidite. Porém, esses efeitos podem ser controlados com o uso de corticoides, e em alguns casos específicos, podem ser necessários o uso de drogas imunossupressoras, como azatioprina ou micofenolato mofetil.

Marinho (2019) em seu estudo aponta que os níveis de expressão de TLR2, TLR9, NFkBp65 e MAPKp38 podem estar relacionados a mecanismos pró-tumorais no carcinoma escamoso de pênis favorecendo assim o crescimento do tumor, mas também sugere que são marcadores para prognóstico e podem ser usados como alvos

terapêuticos de agonistas de Receptores TollLike combinados com inibidores de checkpoint imunológico. (Rodrigues, 2020) defende a possibilidade de testar a terapia com anti PD-L1 em casos selecionados dessa mesma neoplasia.

Alguns pacientes com leucemia submetidos ao tratamento com TCAR, apresentam uma melhora clínica com taxa de remissão de até 94% segundo (Abreu et al. 2021). Paula, Abreu, Leal (2021) aponta que alguns pacientes com LLA podem apresentar quadros febris devido a inflamação pelo excesso de citocinas das células T (SLC), alguns ainda utilizam imunoglobulinas para evitar um possível comprometimento do sistema imune. Na LMC a utilização do fármaco Imatinibi, um anticorpo monoclonal, (inibidor da tirosina quinase que induz a apoptose das células cancerígenas), é considerado o medicamento de primeira escolha, mas apresenta alguns efeitos colaterais, como: edemas, náuseas, vômitos, mialgia, diarreia, erupções cutâneas e hepatotoxicidade.

Rocha, 2018. D'Aloia, et al. (2018) diz que a utilização de células T traz benefícios relacionados principalmente em relação aos efeitos colaterais apresentados pelas terapias comuns, visto que a manipulação dos LT do próprio paciente como um receptor específico para as células tumorais, reduz o ataque ao organismo do paciente. Mas ainda possui efeitos colaterais e adversos que podem ser fatais ao paciente, como: febre e sintomas gripais, efeitos neurológicos, hipotensão, infecção renal aguda e hipóxia, o paciente ainda pode sofrer um processo de apoptose de células B.

Wu et al. (2023) aponta o uso de um medicamento inibidor de MYC, que é um dos genes precursores mais frequentemente desregulados do câncer, ele apresenta papel importante na formação, manutenção e progressão do câncer, e é considerado um alvo importante para o tratamento.

A utilização combinada de células tumorais inibidas por MYC e inibidores de checkpoint em um modelo de câncer neuroblastoma em camundongo, pode gerar uma potente vacina, e apresentou cura em 75% dos camundongos, desde que aplicada no momento correto, evitando um efeito contrário. Nesse estudo não foram observados nenhum efeito colateral, cardíaco ou renal, com risco de vida aos 30 dias, mas pode ser detectado efeitos autoimunes nesses órgãos. Uma combinação de vacina vetorial e inibidor de PD-1 melhora a atuação de células T CD8+, aumentando sua capacidade de

proliferação, expansão e transporte, além de produção de memória e resposta imune contra células tumorais por LT (Yang et al., 2023).

O uso da imunoterapia no tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) trouxe avanços significativos para os pacientes. Estudos comprovam que o uso dessa terapia aumenta as taxas de sobrevida e um controle do tumor, seu avanço ou remissão, em alguns casos. A combinação do uso de imunoterapia com outros tratamentos convencionais aumenta a quantidade de pacientes que podem se beneficiar. Em casos de pacientes com CHC que apresentam quadros de problemas hepáticos relacionados a cirrose, podem intensificar o surgimento de EAirs e dificultar o diagnóstico precoce. A utilização de agentes anti PD-1/PD-L1 pode causar erupções cutâneas, nefrite e problemas tireoidianos, mas que apresentam melhora até um mês após interrompimento da terapia (Mandlik et al., 2023).

A utilização de imunoterapia em pacientes com câncer de pulmão, é uma opção mais viável, visto a diminuição de efeitos adversos em relação aos fármacos quimioterápicos já em uso. Hoje, são estudadas o uso de imunoterapia com agentes únicos e combinados, podendo ser utilizado até uma terapia quádrupla (Lahiri et al., 2023).

A utilização de imunoterápicos em combinação com quimioterapia para o tratamento de câncer de mama tripo-negativo se mostrou eficaz independente do estágio do diagnóstico, apesar da ocorrência de EAir de grau 1-2. O estudo defende a pesquisa afim de sanar alguns pontos, como biomarcadores, tempo de uso e o tratamento em pacientes com caso de metástases (Jacob et al., 2023).

Os avanços no tratamento do câncer de colo uterino aumentaram a perspectiva de sobrevida e qualidade de vida das pacientes, mas a prevenção com o esquema vacinal, continua sendo o meio mais eficaz para diminuição dos casos e mortes (Podwika, Linda, 2023).

Os EAirs ocasionados pela imunoterapia necessita de cuidados para a avaliação da resposta do organismo à terapia e os efeitos que possa acontecer. São necessários estabelecer critérios de avaliação da resposta imune nos tumores, para uma vigilância completa dos efeitos positivos ou negativos da terapia, e pesquisa de memória imune para prevenir casos de reincidências (Debien et al., 2023).

O A. C. Camargo Center, utiliza um aplicativo de monitoramento integral entre seus pacientes que passam pelo tratamento. A utilização desse aplicativo auxilia no atendimento e identificação de possíveis EAir de maneira precoce, evitando uma deterioração/complicação do quadro clínico do paciente. É esperado uma diminuição de idas a emergências e internações. (Escobar, 2021).

Inibidores de checkpoint imunológico.

	Princípio ativo	Nº de registro ANVISA	Nome comercial	Forma Farmacêutica
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	101800408	YERVOY	Solução injetável
	Tremelimumabe	116180622	IMJUDO	Solução p/ diluição p/ infusão
Anti-PD-1	Pembrolizumab	101710209	KEYTRUDA	Solução injetável
	Nivolumab	101800408	OPDIVO	Solução injetável
	Cemiplimabe	183260303	LIBTAYO	Solução p/ infusão
	Dostarlimabe	101070355	JEMPERLI	Solução p/ diluição p/ infusão
Anti-PD-L1	Atezolizumab	101000665	TECENTRIQ	Solução p/ diluição p/ infusão
	Avelumab	100890403	BAVENCIO	Solução p/ diluição p/ infusão

Durvalumab	116180622	IMFINZI	Solução injetável
------------	-----------	---------	-------------------

Tabela 1: medicamentos antineoplásicos inibidores de checkpoint aprovados pela ANVISA. (Fonte: Autor, 2023).

Segundo o bulário eletrônico disponibilizado pela ANVISA, os medicamentos inibidores de checkpoint imunológico apresentam num geral uma frequência de efeitos colaterais: muito comum; mais de 10% dos pacientes, reação comum; 1% a 10% dos pacientes, reação incomum; 0,1% a 1% dos pacientes, reação rara; 0,01% a 0,1% dos pacientes e reação muito rara; menos de 0,01% dos pacientes, essas informações foram feitas através de estudos clínicos controlados, e podem variar após a comercialização. É importante ressaltar que esses medicamentos agem diretamente no sistema imunológico, podendo causar quadros inflamatórios em diferentes órgãos, como colite e alterações tireoidianas, apresentam também alterações nas séries hematológicas avaliadas no hemograma. Sintomas gripais, dores musculoesqueléticas, coceira, rash cutâneo, diarreias, náuseas e vômitos são alguns dos sintomas comuns entre os pacientes.

A utilização dos inibidores de ICIs, pode acarretar vários efeitos de grau 2>, mas que podem ser acompanhados através de exames para evitar uma possível internação e agravamento do caso. Os efeitos colaterais, que em sua maioria são mais brandos, podem ser tratados com o uso de corticoides, sem a necessidade de suspensão do tratamento. Mas caso avaliado necessário pelo médico, com a suspensão do tratamento alguns quadros podem se reverter em até um mês, por exemplo.

Vacinas.

	Vacina (medicamento)	Efeitos colaterais	Reações adversas	Referência
Vacinas para prevenção	Contra o HBV – constituída por HBsAg	irritabilidade, dor e vermelhidão no local de injeção, fadiga, perda de apetite, dor de cabeça, sonolência, náusea, vômito,	inflamação, endurecimento, edema, febre, sensibilidade, hematoma, dor abdominal, diarreia, vômito, falta de apetite, nervosismo, insônia, irritabilidade,	Instituto Butantan, 2022.

		diarreia e dor abdominal, mal estar e febre.	sonolência, manchas vermelhas, monilíase, cefaleia, tontura, náusea, dor muscular, inflamação das articulações, mal-estar, fadiga e neutrofilia.	
	Contra o HPV – constituída por partículas pseudovirais L1 de HPV 6, 11, 16 e 18.		Dor, inchaço, coceira, hematoma e vermelhidão local, cefaleia, febre, tontura, náusea, vômitos, reações alérgicas, falta de ar e erupções cutâneas. gânglios inchados, síndrome de Guillain-Barré, dor nas articulações, músculos doloridos, cansaço, fraqueza, confusão, calafrios, mal-estar.	Instituto Butantan, 2018.
Vacinas para tratamento	Sipuleucel-T (provença) (tratamento do câncer de próstata), milhões de CD54+ autólogos ativado com PAP-GM-CSF.	Alguns homens podem apresentar problemas respiratórios e pressão alta.	Calafrio, fadiga, febre, dor nas costas, náusea, dor nas articulações, dor de cabeça, toxicidade do citrato, vômito, anemia, constipação, parestesia oral, dor nas extremidades, tontura, dores musculares, astenia, diarreia, gripe, dor musculoesquelética, dispneia, edema periférico, hematúria e espasmos musculares	<i>Food and drug administration</i> , 2010.
	Talimogene laherparepvec (T-VEC) – feito a partir do vírus da		Sintomas gripais por um curto período.	(“Cancer Vaccines and Their Side Effects”,

Herpes.

2020)

Tabela 2: Vacinas utilizadas na prevenção e tratamento do câncer e seus efeitos colaterais e reações adversas. (Fonte: Autor, 2023).

O uso de vacinas, se mostra promissor precipuamente pela sua forma de administração, apesar de estudos mostrarem eficácia no tratamento de alguns cânceres, sua recomendação é principalmente para a prevenção. O FDA aprovou duas vacinas que se mostraram eficazes no tratamento do câncer de próstata e melanoma avançado, e possuem baixos efeitos colaterais. Essa aprovação mostra um avanço significativo e uma segunda opção de tratamento, principalmente para aqueles pacientes que apresentam quadros de remissão do tumor.

Anticorpos monoclonais de uso oncológico.

Princípio ativo	Nº de registro ANVISA	Nome comercial	Forma Farmacêutica
Rituximabe	110630157	BIO-MANGUINHOS RITUXIMABE	Solução p/ diluição p/ infusão
Trastuzumabe	110630154	BIO-MANGUINHOS TRASTUZUMABE	Pó Liofilizado para Solução Injetável
Daratumumabe	112363414	DALINVI	Solução injetável
Betadinutuximabe	176780001	Qarziba	Solução p/ Diluição p/ Infusão
Dostarlimabe	101070355	JEMPERLI	Solução p/ Diluição p/ Infusão
Amivantamabe	112363436	RYBREVANT	Solução p/ Diluição p/ Infusão
Sacituzumabe Govitecana	109290012	Trodelvy	Pó Liofilizado para Solução Injetável

Tabela 3: anticorpos monoclonais aprovados para utilização antineoplásica no Brasil. (Fonte: Autor, 2023).

Os principais efeitos colaterais listados nos bulários dos respectivos medicamentos são: Baixa contagem de glóbulos brancos, baixo número de plaquetas

(trombocitopenia), anemia, diarreia, náuseas, vômitos, dor de estômago, constipação, sensação de queimação ao urinar, necessidade frequente e urgente de urinar, sangue na urina, excesso de proteína na urina, tosse, dor de garganta, coriza, falta de ar, respiração ofegante, nariz entupido, espirros, sintomas gripais, infecção por herpes na boca, cefaleia, tontura, dificuldade para dormir, neuropatia sensorial periférica, dores nas articulações, dores nas costas, dor muscular, perda de apetite, baixo nível de potássio ou magnésio no sangue, alto nível de glicose no sangue, baixo nível de fosfato, cálcio ou sódio no sangue, erupção cutânea, coceira geral, queda de cabelo, escurecimento da pele, problema de pele tipo acne, pele seca, hipertensão ou hipotensão, arritmias, calafrios, febre, desconforto geral, palidez, colite, refluxo, estômago inchado, inflamação do fígado, pâncreas, tubo digestivo, músculo cardíaco, das articulações, músculos, pulmões, cólon, rins, olhos hipófise e tireoide, choque por diminuição do volume de líquidos corporais, coagulação intravascular disseminada, síndrome de encefalopatia posterior reversível, miastenia gravis, insuficiência adrenal, diabetes melito tipo 1 ou complicações diabéticas. Os mABs, em sua maioria, são administrados pela via intravenosa, o que pode ocasionar reação alérgica, mas é comum nas primeiras doses do medicamento. Seus efeitos colaterais podem ser específicos em relação aos seus antígenos alvo, ou seja, a proteína (geralmente) que será atacada, pode estar em alguma outra célula do corpo, ocasionando assim o aparecimento desses efeitos.

CONCLUSÃO

A imunoterapia, age no sistema imune, fortalecendo e estimulando para que ele próprio consiga combater a doença. No tratamento oncológico já é algo promissor e seus benefícios já são bem conhecidos na comunidade médica, mas muitos cientistas buscam uma melhora nesse tratamento, estudando e encontrando novas moléculas receptoras e sinalizadores para garantir uma melhora na entrega dessa terapia. Podemos observar a utilização da imunoterapia em diferentes tipos de tumores com resultados positivos.

Os pacientes que passam pelo tratamento com imunoterápicos, muitas vezes são pacientes que apresentam quadros inoperáveis, que não respondem as terapias tradicionais (quimioterapia e radioterapia) ou que possuem recidivas do tumor. Esses pacientes, buscam um tratamento mais confortável e uma chance de cura. Na presente

revisão bibliográfica não fora possível observar alguma distinção entre etnias, raça, idade, peso ou outro fator externo.

Os efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia podem ser consideravelmente piores para os pacientes, seus mecanismos de ação atacam não somente células tumorais, como os imunoterápicos, mas também atacam as células saudáveis do nosso corpo, lesionam tecidos, causam alterações celulares significativas, podem desencadear o surgimento de metástases, causar infertilidade entre muitos outros efeitos. Apesar da imunoterapia também apresentar efeitos colaterais significativos, aparecem em um número menor de pacientes. Comumente, apresentam sintomas gripais, cansaços, tonturas, dores de cabeça, quadros febris, e o órgão mais afetado é a tireoide. Esses efeitos são tratados com AINES, AIES e analgésicos, fazendo com que o processo do tratamento seja mais agradável.

REFERÊNCIAS

- ABREU, G. M.; SOUZA, S. C. de. Leucemia Linfóide e Mieloide: uma breve revisão narrativa. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.8, p. 80666-80681 aug. 2021.
- BORSATTO, A. et al. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática HPV. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 57, n. 1, p. 67–74, 2011.
- BRITO, G. A. de. **Preditores clínicos e laboratoriais da injúria renal aguda dos inibidores de checkpoint imune em neoplasias sólidas**. Tese de Doutorado – Fundação Antônio Prudente. São Paulo, 2022.
- BUCHBINDER, E. I.; DESAI, A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 1, p. 98–106, fev. 2016.
- Câncer** - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>.
- Cancer Vaccines and Their Side Effects**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/immunotherapy/cancer-vaccines.html>>. Acesso em: 19 maio. 2023.
- COELHO, J. T. A. **Anticorpos monoclonais**. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10284/4874>>. Acesso em: 10 abr. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351252672202263/?nomeProduto=imjudo>>. Acesso em: 13 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351112555201708/?nomeProduto=Imfinzi>>. Acesso em: 13 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351423162201735/?nomeProduto=Bavencio>>. Acesso em: 13 set. 2023.

- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351102551201639/?nomeProduto=Tecentriq>>. Acesso em: 13 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351231323201157/?nomeProduto=YERVOY%C2%AE&substancia=25169>>. Acesso em: 13 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?nomeProduto=OPDIVO%C2%AE&substancia=25853>>. Acesso em: 13 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351844891202010/?nomeProduto=jemperli>>. Acesso em: 13 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351750869201887/?nomeProduto=Libtayo>>. Acesso em: 13 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351731207202022/?classeTerapeutica=L01XC>>. Acesso em: 26 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351894445202048/?classeTerapeutica=L01XC>>. Acesso em: 26 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351787862201568/?classeTerapeutica=L01XC>>. Acesso em: 26 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351844891202010/?classeTerapeutica=L01XC>>. Acesso em: 26 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351744915202023/?classeTerapeutica=L01XC>>. Acesso em: 26 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351056048202156/?classeTerapeutica=L01XC>>. Acesso em: 26 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351885399202177/?classeTerapeutica=L01XC>>. Acesso em: 26 set. 2023.
- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351150453202160/?numeroRegistro=101710209>>. Acesso em: 4 out. 2023.
- D'ALOIA, M. M. CAR-T cells: the long and winding road to solid tumors. **Cell Death & Disease**. v.9, n.3, p.282, Feb, 2018.
- DEBBIO, C. B. D.; TONON, L. M.; SECOLI, S. R. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 28, n. 1, p. 133–133, 2007.
- DEBIEN, V. et al. Immunotherapy in breast cancer: an overview of current strategies and perspectives. **Breast Cancer**, v. 9, n. 1, 13 fev. 2023.
- ESCOBAR, G. F. **Incorporação de soluções digitais em oncologia e seu impacto na experiência do paciente**. Tese de Mestrado - Fundação Getúlio Vargas. São Paulo, 2021.

- FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. DA. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4, p. 473–487, dez. 2004.
- FIALHO, I. C. T. S. et al. Reações adversas relacionadas aos inibidores de checkpoint: uma revisão integrativa. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 29, n. 1, p. 58363, 1 out. 2021.
- FREIRE, D. Imunoterapia: a virada do sistema imunológico contra o câncer. **Cienc. Culto**. [online]. 2019, vol.71, n.4, pp.13-15.
- Instituto Butantan. Disponível em: <https://butantan.gov.br/assets/arquivos/soros-e-vacinas/Vacina%20hepatite%20B_bula_1660766390426.pdf>. Acesso em: 4 set. 2023.
- Instituto Butantan. Disponível em: <https://butantan.gov.br/assets/pdf/soros_vacinas/vacinas/Bula-Vacina-Papilomavirus-Humano-6-11-16-e-18-Recombinante-Instituto-Butantan-Paciente-Consulta-Remedios.pdf>. Acesso em: 4 set. 2023.
- Instituto Butantan. **Primeiro brasileiro a receber a terapia celular CAR-T apresentou remissão de tumores em menos de um mês**. Portal do Butantan, 2022. Disponível em: https://butantan.gov.br/noticias/primeiro-brasileiro-a-receber-a-terapia-celular-car-t-apresentou-remissao-de-tumores-em-menos-de-um-mes?trk=public_post_comment-text. Acesso em: 03 junho de 2023.
- JACOB, S. L.; HUPPERT, L. A.; RUGO, E. S. Papel da imunoterapia no câncer de mama. **Prática Oncológica**, v. 19, n. 4, 2023.
- JORGE, J. J. Imunoterapia no tratamento do câncer. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 3, n. 2, p. 133–138, 2019.
- LAHIRI, A. et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. **Molecular Cancer**, v. 22, n. 1, 21 fev. 2023.
- LIMA, J. L. de S. T. **Efetividade da terapia alvo molecular como abordagem terapêutica para câncer de bexiga metastático: revisão da literatura**. Tese de Conclusão de Residência Médica - Hospital do Servidor Público Municipal. São Paulo, 2022.
- MANDLIK, D. S.; MANDLIK, S. K.; CHOUDHARY, H. B. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. **Revista Mundial de Gastroenterologia**, v. 29, n. 6, p. 1054–1075, 14 fev. 2023.
- MARINHO, F. DA S. **Análise da expressão dos receptores Toll-Like 2 e 9, e das vias de sinalização intracelular MAPKP38 e NF- κ B BP65 no carcinoma escamoso de pênis**. Tese apresentada ao programa de pós-doutorado – Fundação Antônio Prudente. São Paulo, 2019.
- MARQUES, R.; OURA, M. J.; SANTOS, M. Síndrome de Libertação de Citocinas em Doentes sob Tratamento Oncológico com CAR-T. **Medicina Interna**, v. 29, n. 2, p. 149–157, 23 jun. 2022.
- MARTHO, L. J.; DEGASPERI, G. R.; TARSITANO, C. A. B. Imunoterapia com células T-CAR: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda. **CuidArte Enfermagem**; v. 11(2), p.168-173, jul.-dez.2017.
- MEIRELES, G. M. **Eficácia, segurança e efetividade de inibidores de checkpoint imunológico para o câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático**. Tese de Pós-Graduação – Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2020.
- MELGAÇO, A. H. **Avaliação retrospectiva de pacientes com neuroblastoma submetidos a transplante autólogo de células hematopoiéticas**. Tese de Conclusão de Residência Médica - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, 2021.

- Monoclonal Antibody Side Effects** | American Cancer Society. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/immunotherapy/monoclonal-antibodies.html>>.
- PAULA, E. A. DE; ABREU, J. K. C. DE; LEAL, S. R. M. **Imunoterapia no tratamento da leucemia**. Tese de Conclusão de Curso. Belo Horizonte. 2021.
- PODWIKA, S. E.; DUSKA, L. R. Top advances of the year: Cervical cancer. **Wiley Periodicals LLC**, v. 129, n. 129, 7 jan. 2023.
- PROVENGE® (sipuleucel-T). Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/78511/download?attachment>>. Acesso em: 4 set. 2023.
- REIS, A. P. DOS; MACHADO, J. A. N. Immunotherapy and immune checkpoint inhibitors in cancer. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 4, n. 1, 2020.
- ROCHA, B. B. **Imunoterapia para o câncer**. Programa de aprimoramento profissional secretaria de estado da saúde coordenadoria de recurso humanos fundação do desenvolvimento administrativo - FUNDAP. Ribeirão Preto, 2014.
- ROCHA, M. C. de S. **Terapia com células CAR-T: um avanço na imuno-oncologia**. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2018.
- RODRIGUES, A. F. F. **Avaliação da expressão imunohistoquímica de PD-L1 em carcinoma de pênis**. Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. São Paulo, 2020.
- SANTOS, M. J. Endocrinopatias associadas ao tratamento com inibidores de checkpoint imunológico. **Acta Médica Portuguesa**, v. 35, n. 3, p. 209, 2 mar. 2022.
- SILVA, A.; SOARES, M.; GUEDES, C. Imunoterapia em neoplasia mamária metastizada: anticorpo monoclonal HER2. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, Porto, 2005, v 2, p. 48-54, 2005.
- SOARES, S. **Tratamento Convencional e a Imunoterapia de Células CART-T na Remissão de Neoplasias Linfóide e Mieloide**. Centro Universitário de Brasília Faculdade Ciências da Educação e Saúde. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/retrieve/37215/21507627.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2023.
- TEIXEIRA, et al. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. **HU Revista**, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 325–333, 2019.
- WU, X. et al. CD24-Fc suppression of immune related adverse events in a therapeutic cancer vaccine model of murine neuroblastoma. **Frontiers in Immunology**, v. 14, n. 14, 6 jun. 2023.
- YANG, T. et al. Immunotherapy for HER-2 positive breast cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 13, n. 13, p. 1097983, 2023.

ANEXOS

Normas da Revista Terra & Cultura (UniFil)

1. Utilizar o editor de texto Word, em formato A4 (21 x 29,7 cm). O texto deve ser formatado em fonte *Times New Roman*, tamanho 12, espaçamento entre linhas 1,5 e justificado. O artigo deve ser inserido no Template da revista Terra & Cultura para submissão.
2. O texto deve conter até 25 páginas.
3. Resumo é elemento obrigatório, não ultrapassar 250 palavras, escrito em português e deve conter os seguintes itens: introdução, objetivo, metodologia, resultados e considerações finais.
4. Indicar até cinco palavras-chave em português. As palavras-chave devem constar logo após o resumo separadas por ponto final (.).
5. Ilustrações como quadros, tabelas, fotografias e gráficos (incluir se estritamente necessários), devem ser indicados no texto, com seu número de ordem e o mais próximo do texto onde a imagem foi citada e indicar a fonte.
6. As notas explicativas devem vir no rodapé do texto e devem ser indicadas com número sobrescrito, imediatamente após a frase à qual fez menção;
7. Os agradecimentos, se houver, devem figurar após o texto.
8. Anexos/apêndices devem ser utilizados quando estritamente necessários.
9. As citações no texto devem seguir a norma NBR 10520/2002 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), utilizando-se o sistema autor-data. As referências bibliográficas (NBR 6023/2018) devem aparecer em lista única no final do artigo e em ordem alfabética, sendo de inteira responsabilidade dos autores a indicação e adequação das referências aos trabalhos consultados.
10. É de responsabilidade dos autores a revisão dos artigos de acordo com a norma culta da língua portuguesa.