

IMUNOTERAPIAS PARA O TRATAMENTO DE PROCESSOS NEOPLÁSICOS

IMMUNOTHERAPIES FOR TREATMENT OF NEOPLASTIC PROCESSES

FRANCIELE CARVALHO **FALEIRO**¹, GESSYKA GOMIDE **CAETANO**¹, TAIANE CONCEIÇÃO DOS **SANTOS**¹, ADIBE GEORGES **KHOURI**², ÁLVARO PAULO SILVA **SOUZA**², ADELIANE CASTRO DA **COSTA**², ALEXSANDER AUGUSTO DA **SILVEIRA**^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação de Farmácia da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO; 2. Docente do curso de Farmácia da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO

* Avenida Goiás, Quadra 2.1, Lote Área, Loja 2, , 2151 - Setor Central. CEP: 74063010. alexsander.silveira@estacio.br

Recebido em 10/09/2019. Aceito para publicação em 22/09/2019

RESUMO

Na atualidade o câncer é um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial. O tratamento convencional do câncer pode ser realizado por cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Em muitos processos neoplásicos, é necessário combinar mais de um tipo de tratamento. São muitos os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais como náusea, vômito, diarreia, alopecia, menopausa precoce, fadiga, problemas de memória, fraqueza das unhas, ganho de peso, ferida na boca e garganta, infecções, alterações hematológicas, problemas de pele, dentre outros. Com o aumento dos casos de câncer em todo o mundo e elevadas taxas de mortalidade, onde os tratamentos antineoplásicos convencionais em sua maioria são extremamente agressivos ao paciente, destaca-se a imunoterapia, um tratamento direcionado que promove a estimulação do sistema imunológico, por meio do uso de fármacos bioativos. O objetivo deste artigo de revisão é apresentar a aplicabilidade clínica das imunoterapias, assim como os imunoterápicos existentes e os seus mecanismos farmacodinâmicos. Foi realizada uma revisão bibliográfica, por meio de consulta nos seguintes bancos de dados Lilacs e SciELO e em fontes secundárias como artigos científicos publicados na internet, livros e revistas. Os artigos consultados e utilizados apresentam datas de publicação entre 2006 e 2016. As expectativas para o uso das imunoterapias nos tratamentos dos diversos tipos de câncer são muito positivas, devido as propostas que elas apresentam, onde o método traz novas esperanças na cura da doença e vem beneficiando um número crescente de pacientes, fortalecendo seu sistema imunológico, com respostas mais duradouras e melhor qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer; Antineoplásicos; Imunoterapia.

ABSTRACT

Today cancer is one of the most important public health problems worldwide. Conventional cancer treatment can be performed by surgery, radiotherapy or chemotherapy. In many neoplastic processes, it is necessary to combine more than one type of treatment. There are many side effects of conventional treatments such as nausea, vomiting, diarrhea, alopecia, early menopause, fatigue, memory problems, nail weakness, weight gain, mouth and throat wound, infections, haematological disorders, skin problems, among others. With the increase in cancer cases worldwide and high mortality rates, where most conventional antineoplastic treatments are extremely aggressive to the patient, stands out immunotherapy, a targeted treatment that promotes the stimulation of the immune system through of the use of bioactive drugs. The aim of this review article is to present the clinical applicability of immunotherapies, as well as existing immunotherapies and their pharmacodynamic mechanisms. A literature review was performed by consulting the following databases Lilacs and SciELO and secondary sources such as scientific articles published on the Internet, books and magazines. The articles consulted and used have publication dates between 2006 and 2016. Expectations for the use of immunotherapies in the treatment of various types of cancer are very positive, due to the proposals they present, where the method brings new hope in curing the disease and It has been benefiting an increasing number of patients, strengthening their immune system, with longer lasting responses and better quality of life.

KEYWORDS: Cancer; Antineoplastics; Immunotherapy.

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, os registros de Câncer de Base

Populacional (RCBP) fornecem informações sobre o impacto do câncer nas comunidades, configurando-se uma condição necessária para o planejamento e a avaliação das ações de prevenção e controle de câncer. Em conjunto com os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS), formam o eixo estruturante para a vigilância de câncer e para o desenvolvimento de pesquisas em áreas afins. A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, que serão aproximadamente 180 mil casos novos, ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer. Os cânceres de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres serão os mais frequentes. Sem contar os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes em homens serão próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) figurarão entre os principais (ALLEMANI, 2014).

No Estado de Goiás, os cânceres de maior incidência são os que acometem o sistema digestivo, o sistema respiratório, a próstata, a mama e o colo do útero. Em 2013, o sexo feminino concentrou 45% e o masculino 55% das mortes por neoplasias, no estado de Goiás. Entre as mulheres, 15,5% das mortes por neoplasias foram de câncer de mama, seguido pelo câncer de traqueia, brônquios e pulmões (12,5%), cólon e reto (9,1%) e colo do útero (6,7%). Diferentemente da realidade brasileira, a primeira causa de morte por câncer entre os homens goianos, em 2015, foi o de próstata, com 14,7% e 15,4%, respectivamente, das mortes por todas as neoplasias, porém em 2016 voltou ao 2º lugar de mortalidade com 15,2%, o câncer de traqueia, brônquios e pulmões (16,2%), estômago (6,8%) e cólon e reto (6,3%). Dentre as faixas etárias as idades de 60 a 79 anos, são as que concentram um maior percentual de óbitos por neoplasias, tanto no sexo masculino (50,7%) como no feminino (43,8%) ressaltando que a idade elevada é um importante fator de risco para vários tipos de neoplasias (BRASIL, 2013).

No organismo humano, verificam-se formas de crescimento celular controladas e não controladas. A hiperplasia, a metaplasia e a displasia são exemplos de crescimentos controlados, enquanto que as neoplasias correspondem às formas de crescimento não controladas, denominadas na prática de tumores, que podem se disseminar para outras partes do corpo. Sendo assim a atual definição de neoplasia é uma multiplicação anormal do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o hospedeiro. O processo de disseminação que os

tumores malignos apresentam é chamado de metástase, onde células cancerosas deixam o local de desenvolvimento primário do tumor e se alojam em sítios secundários e distantes de onde se iniciaram (QUINTÃO et al., 2014).

A imunoterapia é uma técnica que consiste em treinar o sistema imunológico para atacar os tumores, tornando-se assim a nova revolução na luta contra o câncer. Tendo em vista que os casos de câncer têm aumentado em todo o mundo, com elevadas taxas de mortalidade, onde os tratamentos antineoplásicos convencionais em sua maioria são extremamente agressivos ao paciente, causando diversos efeitos colaterais, o interesse por esse estudo surgiu mediante a proposta que a imunoterapia apresenta (EGGERMONT et al., 2014).

O objetivo deste artigo de revisão é demonstrar a aplicabilidade clínica das imunoterapias, que consistem no tratamento do câncer mais direcionado e pela estimulação do sistema imunológico, por meio do uso de bioativos moduladores da resposta imunológica. Este trabalho também evidencia as principais e mais novas terapias imunomoduladoras contra processos neoplásicos, assim como seus mecanismos farmacodinâmicos e suas vantagens frente aos antineoplásicos convencionais.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura exploratória, realizada por meio de consultas nas bases de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO e Google Acadêmico). Para a seleção dos artigos foram utilizados como descritores para a pesquisa os termos Câncer; Imunoterapia e Antineoplásicos. Foram incluídos e selecionados para o desenvolvimento do estudo de revisão, principalmente estudos dos anos de 2006 a 2016, além dos artigos clássicos relacionados ao assunto proposto nos idiomas português e inglês.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

TRATAMENTOS CONVENCIONAIS DO CÂNCER

Os tratamentos antineoplásicos convencionais são a radioterapia, quimioterapia e a cirurgia. Na radioterapia os radioisótopos são aplicados em doses elevadas tendo em vista justamente o efeito nocivo da radioatividade sobre determinados tecidos, permitindo o estudo da fisiologia e das transformações bioquímicas dos organismos vivos em condições normais. Com esta há um índice terapêutico favorável, levando as células malignas a perderem a sua clonogenicidade e ao mesmo tempo preservar os tecidos normais. A radioterapia, assim como a cirurgia, é utilizada principalmente para tratar tumores localizados. Mais da metade dos pacientes com câncer recebem radioterapia em algum momento do tratamento que pode ser

administrada de diferentes maneiras: braquiterapia quando uma fonte radioativa sólida é introduzida dentro ou próxima ao tumor; tratamento com radioisótopos quando uma fonte radioativa líquida, semente radioativa ou fios radioativos são inseridos próximo ao tumor; e iodoterapia que é feita com iodo radioativo, sendo mais aplicada para tratamento de tumores na tireóide. O tratamento radioterápico erradica as células cancerosas ou as danifica para que não possam se desenvolver, e pode ser administrada isoladamente ou em associação com cirurgia e quimioterapia (OLIVEIRA, 2008).

A quimioterapia consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, com o objetivo de tratar as neoplasias malignas. É o tratamento de escolha para doenças do sistema hematopoiético e para os tumores sólidos, que apresentam ou não metástases regionais ou a distância. Ao oposto da radioterapia ou cirurgia, os medicamentos quimioterápicos podem ser utilizados para curar o câncer, inibir a disseminação da doença, destruir as células cancerosas que já podem ter se espalhado, retardar o crescimento, aliviar os sintomas provocados pela doença, reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia, diminuir o risco de reaparecimento após a cirurgia. As administrações ocorrem em ciclos ou doses tituladas, cada um seguido por um período de descanso. O período de repouso é necessário para às células normais do corpo se restabelecerem. Existem inúmeros esquemas de quimioterapia para a administração de diferentes quimioterápicos. Alguns medicamentos atuam melhor quando administrados por vários dias seguidos ou dia sim dia não, seguidos de um período de recuperação (FERREIRA *et al.*, 2008).

Outro tipo de tratamento é a cirurgia quando o câncer está em sua fase inicial, que pode ser controlado e curado. A cirurgia foi o primeiro tratamento que modificou significativamente o percurso da doença neoplásica e, até hoje, é um dos principais métodos utilizados, sendo ainda muito importante no arsenal terapêutico dos tumores malignos. Pode ser realizada com finalidade diagnóstica, preventiva, curativa ou paliativa. A excisão é feita especialmente se a doença comprometer e estiver contida em uma área localizada, e para retirar o tumor junto com qualquer tecido nas proximidades que possa controlar células cancerosas. A cirurgia é mais bem-sucedida quando o tumor ainda não se espalhou para outras áreas, ou seja, quando as chances de cura são maiores para muitos tipos de câncer (INCA, 2007).

São muitos os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais, a quimioterapia por exemplo causa: náusea, vômito, diarreia, alopecia, menopausa precoce, fadiga, problemas de memória, fraqueza das unhas, ganho de peso, ferida na boca e garganta, infecções, alterações hematológicas (FERREIRA; *et al.*, 2008). Na radioterapia muitas pessoas apresentam problemas de pele, como ressecamento, coceira, bolhas, descamação, diarreia, náuseas, vômitos, boca seca, dificuldade de deglutição, inchaço, perda de cabelo,

problemas sexuais, problemas urinários e na bexiga (OLIVEIRA *et al.*, 2008). Na iodoterapia os efeitos colaterais mais frequentemente relatados durante o tratamento são náuseas, vômitos, epigastralgia, sialoadenites e alteração do paladar. Entretanto, com altas doses, causa sequelas graves como leucemia, depressão severa de medula óssea seguida por hemorragias e complicações infecciosas, pneumonite por radiação e/ou fibrose pulmonar (ALMEIDA, 2009).

Embora ainda exerçam um papel de grande importância no tratamento do câncer, a quimioterapia e a radioterapia convencional possuem a desvantagem de serem formas terapêuticas com baixo índice de especificidade. Desta forma, promovem uma vasta destruição celular, comprometendo além das células tumorais as células normais, resultando na ocorrência de complicações e efeitos colaterais que atingem de forma negativa o paciente, o que determina a busca de ações terapêuticas que sejam menos agressivas ao paciente, e de forma mais eficiente que atinja apenas as células tumorais, ocasionando assim menores danos à saúde do mesmo (CORDEIRO *et al.*, 2014).

SISTEMA IMUNOLÓGICO X CÂNCER

O sistema imunológico é de essencial importância na resistência as neoplasias malignas, onde em condições de insuficiência ou supressão desse sistema imune a instalação de um tumor maligno é facilitada. O conjunto de mecanismos que contribuem para impedir o alojamento de uma neoplasia é conhecido como vigilância imunológica. Para que se instale um tumor é suficiente que uma única célula fuja do sistema de vigilância, assim o câncer pode representar uma falha momentânea no sistema imunológico e não necessariamente um reflexo de imunodeficiência (CHAMMAS *et al.*, 2009).

O câncer é uma doença multifatorial que envolve vários eventos mutagênicos que concedem a célula imortalidade e transformação, com capacidade de invasão dos tecidos vizinhos, embolização por via hematogênica e linfática, metástases a distância e evasão do sistema imunológico. A célula neoplásica demonstra diversos mecanismos para escape da vigilância imunológica extenuadamente avaliada. Inúmeras possibilidades de intervenções imunológicas têm sido propostas para inibir ou até mesmo destruir células neoplásicas (RODRIGUES, 2016).

A transformação em uma célula maligna é então caracterizada por alterações genéticas que causam defeitos na manifestação de genes envolvidos na proliferação, diferenciação ou apoptose celular. Assim, ao longo desta transformação, uma célula normal pode vir a expressar uma proteína em níveis anormais ou mesmo novas proteínas que não tinham expressão anteriormente, perdendo o controle dos processos celulares vitais. Isto faz com que células tumorais apresentem na sua superfície antígenos alterados em relação as células normais (DANTAS, 2009).

A presença do antígeno é o estímulo inicial para se

formar uma resposta imune, e à medida em que a resposta se desenvolve, o antígeno vai sendo eliminado, finalizando a resposta imunológica montada, assim, o antígeno por si só é um fator regulador importante. Outro fator significativo é a natureza do antígeno (protéica, lipídica, etc), que influencia no seu processamento e reconhecimento pelos receptores celulares do sistema imune. Além disso, a capacidade que o antígeno possui em ativar as células apresentadoras de antígeno (APCs - antigen-presenting cell), vai determinar se ele será apresentado por uma APC imatura, o que resultará em tolerância, ou ativada, que levará a ativação da resposta imunológica. Alguns dos principais antígenos capazes de gerar uma resposta imunológica eficaz do organismo no combate as células tumorais são produtos de oncogenes ou genes supressores de tumor. No processo de transformação, as células passam a expressar, de maneira desregulada, proteínas envolvidas no ciclo celular (SCORTEGAGNA; REIS, 2012).

Um sistema imune eficaz tem um papel de vigilância contra tumores induzidos por vírus, uma vez que apresenta células específicas para o reconhecimento e eliminação das células infectadas por estes patógenos. Os peptídeos virais imunogênicos são apresentados para as células T específicas por meio das moléculas de MHC (complexo principal de histocompatibilidade, do inglês major histocompatibility complex) de classe I. Linfócitos T CD8+ são capazes de identificar estes antígenos na superfície das células tumorais e gerar uma resposta citotóxica contra estas células (CRUVINEL, 2010).

A apresentação de peptídeos por meio de moléculas de MHC de classe II, via a fagocitose de células tumorais, também pode ativar linfócitos T CD4+ específicos. Estas células são encarregadas pela produção de diversas citocinas que irão atuar desde o aumento da eficiência de fagocitose de células tumorais até a expansão dos clones de linfócitos B e T CD8+ específicos ao reconhecimento dos antígenos tumorais. Este contato ocasiona inúmeros eventos responsáveis pela eliminação da célula tumoral do organismo. Contudo, indivíduos imunossuprimidos ou imunodeficientes apresentam dificuldades em controlar infecções deste tipo e, portanto, são mais propensos ao surgimento de tumores. Pacientes infectados com o vírus HIV, e que tenham desenvolvido a aids, apresentam alta incidência de carcinomas, sarcomas de Kaposi e linfomas de células B (COUSSENS, 2002).

A oncogênese viral é de grande importância para a imunologia dos tumores por causa da probabilidade de que a introdução de genes virais no genoma da célula hospedeira ocasione a manifestação de novos antígenos na superfície celular, que podem ser reconhecidos pelo sistema imune. Os vírus oncogênicos podem ser do tipo DNA ou RNA, onde a maioria das células infectadas por vírus de DNA permite a replicação do vírus, resultando em lise da célula hospedeira. A infecção de células não permissivas pode provocar a integração do DNA viral ao genoma da célula e manifestação dos

chamados oncogenes virais, exemplos de vírus oncogênicos são o vírus de Epstein-Barr (EBV) (CHAMMAS, 2009).

Os vírus oncogênicos tipo RNA possuem a enzima transcriptase reversa que permite a síntese de DNA tendo seu RNA como molde e recebem o nome de retrovírus. Uma característica importante deste vírus é a possibilidade de transmissão horizontal de indivíduos infectados para pessoas normais e a resistência à tumorigênese parece depender, em partes, da capacidade de desenvolvimento de uma resposta imune eficiente (AMORIM, 2002).

Há uma grande associação entre a infecção latente pelo vírus Epstein-Barr e o desenvolvimento de tumores malignos em humanos, como o linfoma de Burkitt, a doença de Hodgkin, o linfoma B e o carcinoma nasofaríngeo. Existe, também, evidências de que o EBV possa estar associado a outras neoplasias malignas, principalmente a carcinomas gástricos, carcinomas mamários, linfomas T e carcinomas de glândulas salivares, pulmão e timo. Várias das proteínas expressas pelo EBV atuam diretamente como oncogene, estimulando a proliferação das células infectadas. Além disso, o DNA viral, ao integrar-se ao genoma do hospedeiro, pode causar mutações em genes reguladores do ciclo celular, sobretudo no gene supressor, tumoral, p53, facilitando o aparecimento de células neoplásicas (SILVA; ZUCOLOTO, 2003).

IMUNOTERAPIAS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

Visando utilizar o próprio sistema imune para combater os tumores, uma nova estratégia de tratamento tem sido apresentada, a imunoterapia, onde o sistema imunológico é ativamente explorado para combater as células do câncer, desta forma uma especificidade mais elevada para as células malignas pode ser conseguida mais do que com terapias convencionais, visto que esse tipo de tratamento evita toxicidades fora do alvo. Tendo como principais objetivos não danificar e destruir as células normais e minimizar os efeitos colaterais, com base na imunidade adaptativa e inata foram desenvolvidas maneiras de estimular as respostas imunes antitumorais, como por exemplo, a vacinação antitumoral, a transferência adotiva de células imunes (linfócitos), a inibição da supressão imune e a utilização de determinadas citocinas, que são pequenos peptídeos sinalizadores, que ativam células da imunidade inata e adquirida (EGGERMONT et al., 2014).

A imunoterapia utiliza meios ativos e passivos para estimular os sistemas imunes não específico e específico, que têm sido empregados em vários casos com sucesso significativo. A imunoterapia passiva envolve a transferência de anticorpos pré-formados, células imunes e outros fatores para o hospedeiro. A descoberta de meios para síntese de anticorpos é sem dúvidas uma das maiores vitórias das ciências biológicas neste século. Os mesmos podem ser definidos como, proteínas que identificam antígenos de

maneira específica e com um alto grau de afinidade (ABDUB, 2013)

Um das táticas atuais da imunoterapia tem como objetivo restaurar a imunidade antitumoral por meio de células T. A imunidade assistida por células T possui a sequência de vários passos: seleção clonal de células específicas de antígenos, ativação, proliferação, tráfico e execução da função efetora direta. Cada passo é regulado por um equilíbrio entre sinais estimuladores e inibitórios. Os pontos de verificação imune são os caminhos inibitórios que contrabalançam fisiologicamente as vias co-estimulatórias para ajustar as respostas imunes. Por outras palavras, os pontos de controle imunitário são sinais imunitários normais capazes de parar uma resposta imunitária. Eles envolvem receptores inibitórios e seus ligandos: um é expresso por uma célula alvo putativa e o outro é expresso por células efectoras, em particular células T. Em condições fisiológicas normais, as vias de controle de imunidade são cruciais para a manutenção da auto-tolerância, e a modulação da duração e resistência das respostas imunitárias fisiológicas normais (CAROSELLA *et al.*, 2015).

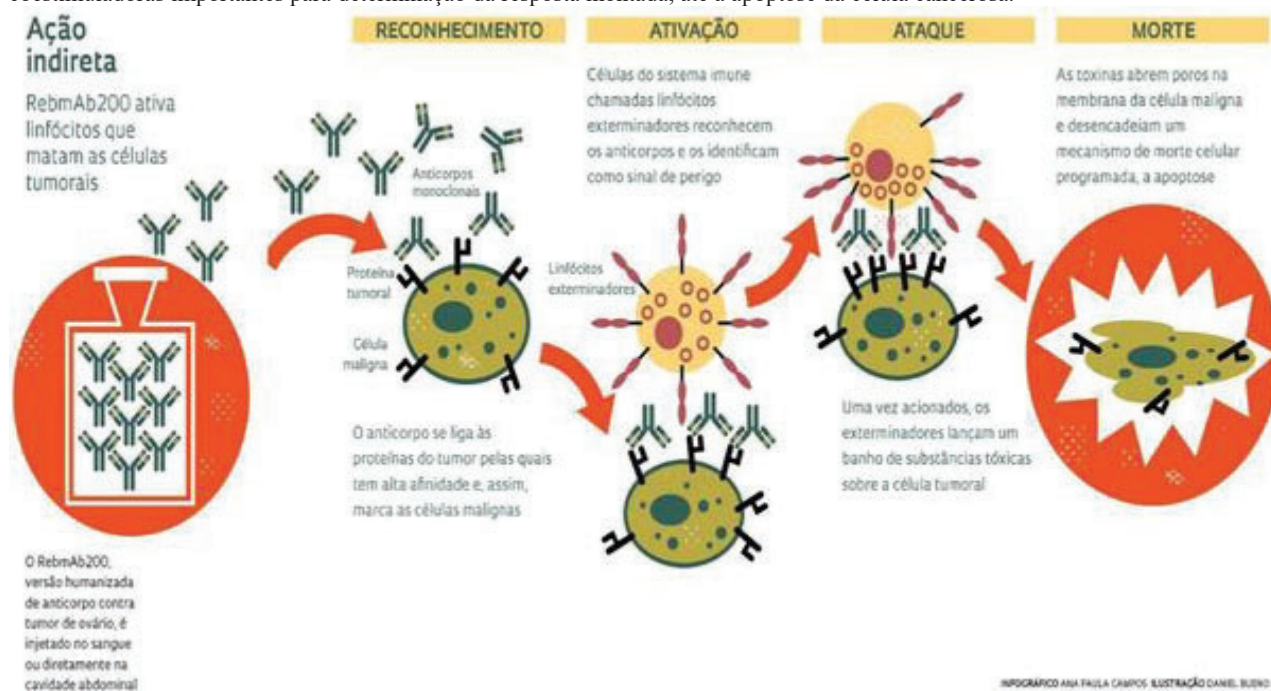
Dado que a maioria dos mecanismos de escape imunitário tumoral que utilizam pontos de controle imunitários bloqueia as funções das células efectoras, a imunidade antitumoral pode ser restaurada por anticorpos que bloqueiam a interação receptor-ligando inibitória e assim inativa os pontos de verificação imunitários. Com base nestes dados de imunologia, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais capazes de interromper a associação ligando-receptor para pontos de controle imunes e / ou as suas consequências funcionais. Em modelos animais, tais anticorpos foram

bem-sucedidos no restabelecimento da imunidade antitumoral quando a fuga do tumor dependia do ponto de controle imunitário particular considerado (TRIVEDI *et al.*, 2014).

Uma das classes de anticorpos é a dos monoclonais, provenientes de um único linfócito B que é selecionado artificialmente e replicado inúmeras vezes como um clone, em função disso, o mesmo só se liga a um determinante antigênico de uma única forma, fato este que promove tal especificidade e característica relevante no tratamento de câncer. Os anticorpos monoclonais (mAbs) têm sido parte integrante do tratamento de tumores, pois podem bloquear importantes fatores de crescimento ou receptores de fatores de crescimento em células cancerosas ou induzir diretamente a apoptose da célula cancerosa, figura 1. Além disso, os mAbs ativam partes do sistema imunitário através da região constante dos anticorpos (Fc). Por conseguinte, um mecanismo efetor principal destes mAbs é a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo que é executado por macrófagos, células NK e provavelmente granulócitos (CORDEIRO *et al.*, 2014).

Os anticorpos monoclonais empregados na terapêutica do câncer são: Cetuximabe (Erbix®), Panitumumabe (Vectibix®), Trastuzumabe (Herceptin®), Bevacizumabe (Avastin®), Rituximabe (Mabthera®), Gemtuzumabeozogamicina (Mylotarg®), Alemtuzumabe (Campath®), Ibritumomabetiuxetano (Zevalin®), um resumo desses anticorpos é representado na tabela 1 (SANTOS *et al.*, 2006).

Figura 1 - Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais: desde o reconhecimento do antígeno, ativação de moléculas coestimuladoras importantes para determinação da resposta montada, até a apoptose da célula cancerosa.



Fonte: revistapesquisa.fapesp.br/2014.

Tabela 1- Quadro apresentando anticorpos monoclonais.

Anticorpos monoclonais	Nome	Indicações	Mecanismo
Cetuximabe	Erbitux®	Câncer de cabeça e pescoço e câncer colorretal	Liga-se ao receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR)
Panitumumabe	Vectibix®	Câncer colorretal	Liga-se a EGFR
Trastuzumabe	Herceptin®	Câncer de mama	Liga-se a proteína HER2
Bevacizumabe	Avastin®	Câncer colorretal metastatizado	Anti-fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)
Rituximabe	Mabthera®	Linfoma não- Hodgkin	Liga-se a CD20
Gemtuzumabe ozogamicina	Mylotarg®	Leucemia mielóide aguda	Liga-se a CD33
Alemtuzumabe	Campath®	Leucemia linfocítica crônica de células B	Liga-se a CD52
Ibritumomabe tiuxetano	Zevalin®	Linfoma não Hodgkin de células B	Liga-se a CD20

Fonte: Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. Rev. bras. alerg. imunopatol., 2006.

A imunoterapia ativa é altamente dependente da estimulação eficiente de células imunitárias específicas de antígeno, tais como células T assassinas e células B produtoras de anticorpos, onde são instruídas a combater o câncer. Na transferência de células T, células T específicas de tumores autólogos isoladas são expandidas e, após suficiente estimulação, são reinfundidas no doente, onde se espera que estas células provoquem potentes respostas antitumorais (RIETHER *et al.*, 2013).

Nesta o hospedeiro participa ativamente na montagem de uma resposta imune. A ativação específica é conseguida pelo uso de vacinas como vacina da hepatite B, vacina do papiloma vírus (HPV) humano. A ativação não específica é conseguida pela imunização com *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), *Corynebacterium parvum*, que ativam macrófagos para se tornarem tumorocidas, e outros imunomoduladores descritos na Tabela 2 (ABDUB, 2013).

Tabela 2- Quadro apresentando imunomoduladores.

Imunomoduladores:	Tumores:
BCG	Melanoma maligno Câncer superficial de bexiga
Interferon	Leucemia de células cabeludas Mieloma múltiplo, melanoma maligno Linfomas malignos e outras leucemias
Interleucina -2	Melanoma maligno, sarcomas, carcinoma de cólons e reto, sarcoma de kaposi do portador de aids e adenocarcinoma de pulmão
Fator de necrose tumoral	Melanoma maligno
Levamisole	Melanomamalignoecarcinoma intestinal
<i>Corynebacterium parvum</i>	Câncer de pulmão, melanoma maligno

Fonte: Controle do câncer: Uma proposta de integração ensino-serviço. 2 ed. rev. atual – Rio de Janeiro: Pro-onco. 1993.

A presença de certos receptores nos linfócitos T do sistema imunológico, conhecidos como PD-1 (ProgrammedDeath 1) e CTLA-4 (Cytotoxic T-LymphocyteAntigen 4), funcionam como uma espécie

de botão de liga e desliga das células de defesa. Por meio de proteínas presentes na sua membrana, as células cancerígenas conseguem acionar esse interruptor, desligando o sistema imunológico. O

resultado é que o tumor cresce sem ser reconhecido como uma ameaça (SCORTEGAGNA; REIS, 2012).

Recentemente, o desenvolvimento de agentes que inibem a interação entre PD-L1 e PD-1 têm gerado muita excitação para o tratamento de doentes com cancro através da geração de atividade clínica mensurável com toxicidades mínimas. A primeira indicação de que PD-1 era um regulador negativo de respostas inatas imunes foi demonstrada “in vivo” em ratinhos deficientes em PD-1. Existem duas classes de anticorpos que inibem a interação PD-L1 / PD-1: anticorpos anti-PD-1 e os anticorpos anti-PD-L1. Os anticorpos anti-PD-1 são anticorpos monoclonais humanizados que ligam o receptor PD-1, que estão presentes nas células T reguladoras (Tregs). Eles impedem o engajamento de PD-1 ao seu ligando nas células tumorais (PD-L1 e PD-L2), assegurando desse modo a sua atividade antitumoral. Os três agentes que têm mais informações clínicas são: nivolumab, pembrolizumab e pidilizumab (SWAIKA et al., 2015).

Nivolumab foi o primeiro anticorpo anti-PD-1 testado em um estudo clínico de fase 1 de 39 pacientes com câncer metastático refratário. Em dezembro de 2014, a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) concedeu uma aprovação acelerada ao nivolumab para o tratamento de pacientes com doenças não-ressecáveis ou queimadas, melanoma metastático e progressão da doença após ipilimumab, medicamento utilizado para o tratamento de melanoma metastático (GUOLIANG et al., 2014).

O Pembrolizumab é outra terapia com anticorpos monoclonais (MAb) concebida para bloquear diretamente a interação entre a PD-1 e com os seus ligantes, sem a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo ou citotoxicidade dependente do complemento. E por fim o pidilizumab é um terceiro anticorpo anti-PD-1, em modelos pré-clínicos o pidilizumab demonstrou ser capaz de induzir a regressão tumoral mediada por células TK e NK (células natural killer), também conhecidas como células exterminadoras naturais definidas como citotóxicas não específicas que são importantes na resposta precoce às células tumorais e infecções virais em melanoma experimental (BRAHMER et al., 2015).

O CTLA-4 é uma molécula crucial na modulação da resposta imune, sendo expressa em estágios finais da ativação de células T efetoras ou constitutivamente nas Tregs. O mecanismo de ação desta molécula pode ser intrínseco, desencadeando vias de sinalização inibitórias na própria célula que o apresenta, ou extrínseco, quando permeia a modulação através de outras células do sistema imune, como as APCs (CAROSELLA et al., 2015).

Avanços recentes na biologia sobre melanoma molecular e imunidade do hospedeiro abriram o campo da terapia de melanoma em novas terapias imunoterapêuticas. Abordagens que desbloqueiam a resposta imune, incluindo bloqueio de linfócitos-4 de células T citotóxicas (CTLA-4). Ensaios clínicos demonstraram que o anticorpo CTLA-4 é capaz de

melhorar a sobrevida em pacientes com melanoma. O ipilimumab inibe a via CTLA-4 e aumenta a resposta imune contra tumores, e foi aprovado para o tratamento de melanoma avançado com base no aumento da sobrevida global observado em ensaios fundamentais. A aprovação do ipilimumab para o tratamento de melanoma metastático ou não-ressecável estabeleceu bloqueio de bloqueio imunológico como uma nova via de imunoterapia. A estratégia por trás do bloqueio de bloqueio imune é reduzir a sinalização inibitória e restaurar as respostas imunes mediadas por células T específicas do tumor natural do paciente (KUDCHADKAR et al., 2013).

A imunoterapia ainda está sendo testada e tem funcionado para muitos pacientes. No entanto, apesar de algumas drogas serem bem aceitas, grande parte provoca efeitos colaterais, principalmente quando os medicamentos são associados, para gerar um grau de eficácia máximo. Alguns desses efeitos colaterais são hemorragias, vômitos, pressão baixa, febre e infecções (HINRICHS, 2014).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As expectativas para o uso das imunoterapias nos tratamentos dos diversos tipos de câncer são muito positivas, devido as propostas que elas apresentam, onde o método traz novas esperanças na cura da doença e vem beneficiando um número crescente de pacientes, fortalecendo seu sistema imunológico, com respostas mais duradouras e melhor qualidade de vida. Os mais promissores e principais representantes da classe de medicamentos que são empregados para o tratamento de neoplasias são os anticorpos monoclonais. Com os constantes avanços, as novas modalidades de imunoterapias se tornaram mais direcionadas e específicas contra os diferentes tipos de tumores, portanto se tornam também mais eficazes.

5. REFERÊNCIAS

- [1] ABDUB, G. *Imunologia De Tumores*. 2013. Disponível em: <<http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/imunologia-de-tumores.pdf>>.
- [2] ALLEMANI, C. *Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)*. 2014. Disponível em: <www.thelancet.com/>.
- [3] ALMEIDA, J. *Avaliação Dos Efeitos Colaterais Da Iodoterapia Adjuvante Sobre As Glândulas salivares em Pacientes Com Carcinoma Bem-Diferenciado de Tireóide*. 2009. Disponível em: <www.dominiopublico.gov.br>
- [4] AMORIM, A. *Genética do câncer*. 2002. Disponível em: <repositorio.uniceub.br>

- [5] BRAHMER, J.; HAMMERS, H.; et al. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. 2015. *Future Oncology*. Disponível em: <search.ebscohost.com/>
- [6] BRASIL, DATASUS. Informe Epidemiológico – Mortalidade por Neoplasias em Goiás. 2013. Disponível em: <www.sgc.goias.gov.br> Acesso em: 30 set. 2016.
- [7] CAROSELLA, E.; PLOUSSARD, G.; et al. A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLAG. 2015. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> Acesso em: 15 mar. 2017.
- [8] CHAMMAS, R.; SILVA, D.; WAINSTEIN, A. et al. Imunologia clínica das neoplasias. *Imunologia Clínica na Prática Médica*. 2009. Disponível em: <scholar.google.com.br>.
- [9] CORDEIRO, M.; SILVA, N.; VAZ, M.; et al. Revista saúde e ciência online. Anticorpos Monoclonais: Implicações Terapêuticas No Câncer. 2014. Disponível em: <www.ufcg.edu.br/revistasaudeeciencia>
- [10] COUSSENS, L. Inflammation and câncer. 2002. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- [11] CRUVINEL, W.; JUNIOR, D.; ARAUJO, J.; et al. Immune system: Part I. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. 2010. *Revista brasileira de reumatologia*. Disponível em: < www.scielo.br>
- [12] DANTAS, E.; LIMA, F.; CARVALHO, S.; Genética do Câncer Hereditário. 2009. Disponível em: <www.scielo.org> Acesso em: 24 abr. 2017.
- [13] EGGERMONT, L.; PAULIS, L.; FIGDOR, C. et al. Towards eficiente cancer. 2014. Disponível em: < www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- [14] FAILLACE, T. *Oncologia*. 2011. Disponível em: <www1.inca.gov.br>. Acesso em: 30 set. 2016.
- [15] FERREIRA, N.; SCARPA, A.; SILVA, D. Quimioterapia antineoplásica e nutrição: uma relação complexa. 2008. Disponível em: <www.fen.ufg.br/revista >.
- [16] GUOLIANG, P.; HANPING, H.; JIANPING, B.; et al. Efficacy of short-term nivolumab treatment in a Chinese patient with relapsed advanced-stage lung squamous cell carcinoma. 2014. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- [17] KUDCHADKAR, R.; SMALLEY, K.; GLASS, L.; et al. Targeted therapy in melanoma. 2013. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- [18] OLIVEIRA, A.; VENTURELLI, M.; LOPRETO, C. et al. Efeitos Colaterais Na Radioterapia. 2008. Disponível em: <aems.edu.br/iniciacao-cientifica>.
- [19] QUINTÃO, V.; MARQUES, M.; SOUZA, A. et al. Mecanismos de Disseminação Metastática. 2014. Disponível em: <http://www.fepeg2014.unimontes.br>
- [20] SANTOS, R.; LIMA, P.; NITSCHKE, A.; et al. Monoclonal antibodies therapeutic applications. 2006. Disponível em: <https://scholar.google.com.br>
- [21] SCORTEGAGNA, G.; REIS, V. Modulação da resposta imune: Mecanismos de Regulação e sua Aplicação Clínica. 2012. Disponível em: <iba.fmrp.usp.br>
- [22] SILVA, A.; ZUCOLOTO, S. O papel do vírus Epstein-Barr na tumorigênese humana. 2003. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*. Disponível em: <www.revistas.usp.br/rmrp/article>
- [23] SWAIK, A.; HAMMOND, W.; JOSEPH, R. agents in cancer therapy. 2015.
- [24] TRIVEDI, S.; BENAVENTE, C.; SRIVASTAVA, R.; et al. Immune biomarkers of anti-EGFR monoclonal antibody therapy. 2014. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>