

## IMUNOTERAPIAS NO CÂNCER: REVISÃO DE LITERATURA IMMUNOTHERAPIES IN CANCER: LITERATURE REVIEW

Neusa Mariana Costa Dias<sup>1</sup>  
Guilherme Barbosa de Souza<sup>2</sup>  
Izabella Carvalho de Almeida<sup>3</sup>  
Clarice Carvalho dos Santos<sup>4</sup>  
Osmar Pereira dos Santos<sup>5</sup>  
Letícia Xavier Faria<sup>6</sup>

### RESUMO

O tratamento do câncer que promove a estimulação do sistema imunológico, por meio do uso de substâncias modificadoras da resposta biológica, é denominado imunoterapia. Objetivo: Evidenciar imunoterapias desenvolvidas e implementadas para o tratamento do câncer. Método: Pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura. Discussão: As imunoterapias evidenciadas foram: anti-inflamatória; anticorpos monoclonais (MAbs); Vacinas; Viroterapia; Terapia com Células Dendríticas (DCs); inibidores do ponto de imunodepressão (anticorpos anti-antígenos linfáticos citotóxicos 4 (CTLA-4) e ligantes de morte celular programado (PD -L1 e PD-L2). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) as imunoterapias implementadas na prática são: anticorpos monoclonais e vacinas. Conclusão: O avanço da tecnologia e da pesquisa científica propicia diversos modos de terapia ainda em desenvolvimento. É necessário futuros estudos para adequações e melhores entendimentos sobre a complexidade da imunoterapia analisando seus eventos benéficos e adversos para implementar seguramente o tratamento aos pacientes portadores de neoplasias em combinação com outras abordagens imunoterapêuticas: quimioterapia, radioterapia e pequenas moléculas que visam as vias oncogênicas.

**Palavras-Chaves:** Imunologia. Câncer. Terapia Biológica.

### ABSTRACT

The treatment of cancer that promotes the stimulation of the immune system, through the use of substances modifying the biological response, is called immunotherapy. Objective: To demonstrate immunotherapies developed and implemented for the treatment of cancer. Method: Literature review of literature. Discussion: Immunotherapies evidenced were: anti-inflammatory; monoclonal antibodies (MAbs); Vaccines; Viroterapia; Dendritic Cell Therapy (DCs); (CTLA-4) and programmed cell

---

<sup>1</sup> Biomédica, Mestra em Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia-Go e Docente na Faculdade União de Goyazes (FUG), Trindade – Go.

<sup>2</sup> Discente de Enfermagem e Monitor de Imunologia Geral na Faculdade União de Goyazes (FUG), Trindade – Go. E-mail: [guilherme-b2@hotmail.com](mailto:guilherme-b2@hotmail.com)

<sup>3</sup> Discente de Enfermagem pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia-Go.

<sup>4</sup> Enfermeira Intensivista, Mestra em Atenção à Saúde pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) Goiânia-Go e Docente do curso de Enfermagem na Faculdade União de Goyazes (FUG) Trindade-Go.

<sup>5</sup> Enfermeiro Intensivista, Mestre em Ciências Ambientais e Saúde pela Uni Evangélica, Anápolis – Go.

<sup>6</sup> Coordenador Pedagógico do curso de Enfermagem na Faculdade União de Goyazes (FUG), Trindade – Go.

<sup>6</sup> Enfermeira, Especialista em Auditoria e Sistemas de Saúde pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás PUC-GO, e docente na Faculdade União de Goyazes (FUG), Trindade-Go.

Revista Científica FacMais, Volume XIV, Número 3. Outubro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Artigo recebido em 24 de junho de 2018 e aprovado em 11 de julho de 2018.

death ligands (PD-L1 and PD-L2). According to the National Cancer Institute (INCA), the immunotherapies implemented in practice are: The future advances in technology and scientific research provide a variety of modes of therapy that are still under development. Future studies are needed for adequacy and better understanding of the complexity of immunotherapy by analyzing its beneficial and adverse events to safely implement treatment patients with neoplasias in combination with other immunotherapeutic approaches: chemotherapy, radiotherapy and small molecules that target the oncogenic pathways.

**Keywords:** Immunology. Cancer. Biological Therapy.

## INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer que promove a estimulação do sistema imunológico, por meio do uso de substâncias modificadoras da resposta biológica, é denominado imunoterapia. Há muito tempo se conhece a relação entre competência imunológica e evolução favorável da doença maligna devido a capacidade do sistema imune rejeitar as células tumorais. Há hipótese de que a restauração da função imunológica pode levar a um melhor prognóstico, favorecendo o desenvolvimento de pesquisas sobre imunovigilância e imunoedição (INCA, 2017).

Na imunoterapia ativa, substâncias estimulantes e restauradoras da função imunológica (imunoterapia inespecífica) e as vacinas de células tumorais (imunoterapia específica) são administradas com a finalidade de intensificar a resistência ao crescimento tumoral. A imunoterapia específica pode ser autóloga ou heteróloga. Na imunoterapia passiva ou adotiva, anticorpos antitumorais ou células mononucleares exógenas são administradas, objetivando proporcionar capacidade imunológica de combate à doença (INCA, 2017).

A imunoterapia ainda é um método experimental, devendo se aguardar resultados mais conclusivos sobre sua eficácia e aplicabilidade clínica (INCA, 2017; TORREZINI; ATHANAZIO, 2017).

Este trabalho se justifica pela necessidade de discussão sobre a temática abordada no sentido de colaborar para a disseminação do conhecimento científico. O objetivo é evidenciar as imunoterapias desenvolvidas e implementadas para o tratamento do câncer.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de uma Pesquisa Bibliográfica do tipo revisão de literatura. Realizada busca na base de dados eletrônica MEDLINE por meio do instrumento PUBMED, utilizando descritores (Imunologia, Câncer, Terapia Biológica).

Os critérios para seleção dos artigos foram estabelecidos com recorte temporal de 1998 a setembro de 2017 nos idiomas inglês e português.

A seleção dos artigos fora realizada em duas etapas. Na primeira, foram analisados o título, autores, periódico, ano de publicação, objetivo do estudo, método empregado e imunoterapias abordadas. Em seguida, na segunda etapa foi realizado leitura crítica e interpretativa dos artigos selecionados.

## **DISCUSSÃO**

Foi possível selecionar quatro artigos. Posteriormente elaborou-se um instrumento para a coleta das informações composto pelos seguintes itens: título, autores, periódico e ano de publicação, objetivo do estudo, metodologia empregada e imunoterapias abordadas descritos no quadro abaixo (Quadro 1).

Foi realizada leitura analítica dos artigos selecionados o que possibilitou a organização, abordagem e descrição das principais imunoterapias existentes.

A terapia anti-inflamatória é estudada porque a mesma dispõe de competência em prevenir que as células pré-malignas se tornem totalmente cancerosas, ou seja, contribui para a prevenção da formação de células cancerosas, além de impedir metástases em um tumor existente. Com a relação entre inflamação e câncer, alguns tratamentos utilizam-se aspirina ou outras drogas anti-inflamatórias não esteroidais (NSAIDs) para evitar a formação de tumores sólidos que podem ser causados pela inflamação através da capacidade da mesma de transformar células pré-malignas em células malignas. Esta classe de fármaco bloqueia a produção de prostaglandinas que são moléculas regulatórias limitadas por NSAIDs. Estas drogas podem refrear a inflamação e o crescimento do tumor, evitando os efeitos colaterais cardiovasculares e gastrointestinais de outros medicamentos (STIX, 2008).

Quadro 1: Principais dados dos artigos utilizados para obtenção dos resultados.

Título	Autores	Periódicos/Ano de Publicação	Objetivo do Estudo	Método	Imunoterapias Abordadas
Técnicas e Perspectivas em Imunoterapia do Câncer	Giovana Giacomini e Hércules Menezes	Revista Saúde e Pesquisa (2012)	Elaborar uma revisão sucinta sobre as modalidades e perspectivas de emprego das diferentes imunoterapias atualmente utilizadas contra o câncer.	Pesquisa Bibliográfica do tipo: Revisão de Literatura	Terapia Anti-inflamatória; Anticorpos Monoclonais; Vacinas (Imunoproliféricas e Imunopreventivas); Viroterapia e Células Dendríticas
Targeting T Cell Co-receptors for Cancer Therapy	Margaret K. Callahan, Michael A. Postow and Jedd D. Wolchok	Immunity Review (2016)	Dissertation on clinical development of CTLA-4, PD1 and PD-L1 blocking antibodies in all tumor types and briefly discuss areas of active research of potential biomarkers.	Bibliographic research of type: Literature Review	Monoclonal Antibodies
Immune-Checkpoint Inhibitors in the Era of Precision Medicine: What Radiologists Should Know	Marta Braschi-Amirfarzan, MD, Sree Harsha Tirumani, MD, Frank Stephen Jr. Hodi, MD, Mizuki Nishino, MD, MP	Korean J Radiology (2017)	To analyze the molecular basis of anticancer immunotherapeutic reagents and its clinical application in solid and hematological malignancies.	Bibliographic research of type: Literature Review	Immune Check Point Inhibitors
Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy	Chrisann Kyi, Michael A. Postow	Febs Letters Journal (2013)	It examines the efficacy, toxicities and clinical development of antibody-blocking control points, including agents already approved by the US Food and Drug Administration (anti-CTLA-4, ipilimumab) or in development (anti-PD-1, PD-L1)	Bibliographic research of type: Literature Review	inhibitors of the immunodepression point

Fonte: Elaborado pelos autores.

A imunoterapia que emprega anticorpos monoclonais (MAbs) é considerada passiva, pois os anticorpos são produzidos em culturas celulares, ou em ratos, e, em seguida, injetados no paciente suprimindo, desse modo o sistema

Revista Científica FacMais, Volume XIV, Número 3. Outubro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

imune age produzindo anticorpos. Este tratamento induz a apoptose, ativa anticorpos dependentes de citotoxicidade celular, faz bloqueio de receptores de fatores de transcrição e ativação de complementos (STIX, 2008; BELDA *et al.*, 2011; KING *et al.*, 2008).

As vacinas são relacionadas ao sistema imune adaptativo, que necessita de tempo para se desenvolver e abrange a geração de anticorpos e ativação das células imunes de memória. As vacinas envolvem uma imunização ativa, no qual o paciente recebe injeções de antígenos, geralmente junto com outra molécula auxiliar, para que se inicie uma resposta imune. No entanto, os antígenos tumorais são mais difíceis de serem identificados que os patogênicos, porque as células cancerosas são formas mutantes de células do próprio organismo (FINN, 2008)

Destartes, o sistema imune adaptativo não consegue perceber estas células como estranhas e, assim, o câncer pode enganar o corpo desligando-o de proceder a qualquer resposta. As vacinas para o câncer são medicamentos pertencentes a uma classe de substâncias conhecidas como modificadores de respostas biológicas. Existem dois tipos de vacinas contra o câncer: as preventivas ou profiláticas, que se destinam à prevenção do desenvolvimento do câncer em pessoas saudáveis; e as vacinas de tratamento ou terapêuticas, as quais são projetadas para o tratamento de cânceres já existentes por meio do reforço das defesas naturais do organismo (STIX, 2008)

As vacinas terapêuticas estimulam o sistema imune a lutar contra as células cancerosas considerando-as como estranhas. Várias vacinas estão sob estudo, como as que apresentam antígenos associados a tumor, células autólogas ou alogênicas, vetores virais, DNA, células dendríticas, dentre outras. As vacinas imunoprofiláticas têm como alvo agentes infecciosos que causam ou contribuem para o desenvolvimento do câncer. Estas vacinas têm sido desenvolvidas a partir de abordagens já comprovadas, envolvendo a indução de anticorpos neutralizantes pela administração de organismos mortos ou atenuados, ou de proteínas recombinantes da parede das células ou de capsídeos (FINN, 2008; FRAZER, 2007).

A viroterapia consiste em modificar geneticamente vírus para se replicarem seletivamente e matar células tumorais, muitos tratamentos que envolvem a injeção intratumoral mostraram sinais de eficácia por meio de respostas imunes completas, parciais ou pela estabilização da doença; contudo, estes

Revista Científica FacMais, Volume XIV, Número 3. Outubro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

resultados evidenciam que há pouco ou nenhum espalhamento dos vírus a partir do local da primeira injeção, demonstrando, assim, que a administração intratumoral não é totalmente efetiva contra doenças que se alastram (KHURI, 2000).

As Células Dendríticas (DCs) com sua grande capacidade de captura, apanham e apresentam os antígenos tumorais em suas superfícies e iniciam uma resposta imune contra tumores de seus próprios hospedeiros. Entretanto, em algumas pessoas este processo de apresentação acaba não ocorrendo ou é deficitário, resultando no subsequente desenvolvimento do tumor. Os primeiros estudos em camundongos apontaram que as DCs mediarão respostas imunológicas levando à redução no crescimento do tumor ou sua completa erradicação; da mesma forma, estas células pulsadas com peptídeos tumorais apropriados, poderiam proteger os hospedeiros contra cânceres letais (BANCHEREAU *et al*, 1998; ZITVOGEL, 2000).

Os inibidores do ponto de imunodepressão consistem num novo paradigma de medicamentos contra o câncer aprovados para o tratamento de uma variedade de neoplasias malignas sólidas e hematológicas. Com o crescente uso de inibidores do ponto de imobilização (ICI) em um número crescente de tipos de tumores, a conscientização sobre os padrões de resposta imunes, as manifestações clínicas e de imagem de eventos adversos relacionados à imunidade (irAEs) são fundamentais para os radiologistas, à medida que eles se envolvem cada vez mais e contribuem para o tratamento de pacientes com câncer (BRASCHI *et al*, 2017).

Os inibidores do ponto de imunodeferência atuam inibindo etapas regulatórias cruciais no sistema imunológico, promovendo a ativação e proliferação de células T para induzir infiltração e regressão tumoral. Com base no objetivo do ponto de controle, três tipos principais de ICIs foram estudados até agora: anticorpos anti-antígenos linfáticos citotóxicos 4 (CTLA-4), morte celular programada (PD-1) e ligando de morte celular programado (PD-L1 e PD-L2) (BRASCHI *et al*, 2017).

Os cânceres podem ser reconhecidos pelo sistema imunológico, e o mesmo pode regular e até mesmo eliminar tumores. O desenvolvimento de anticorpos bloqueadores de ponto de controle, como os dirigidos contra o antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e o receptor de morte 1 programado (PD-1), demonstrou uma promessa recente significativa no tratamento de uma lista crescente de doenças malignas (BRASCHI *et al*, 2017).

Embora tanto CTLA-4 como PD-1 funcionem como reguladores negativos, cada um desempenha um papel não redundante quando se trata em modular respostas imunes. O CTLA-4 atenua a ativação precoce de células T naive e de memória. Em contraste, a PD-1 está envolvida principalmente na modulação da atividade das células T nos tecidos periféricos através da interação com seus ligandos, PD-L1 e PD-L2. Infelizmente, nem todos os pacientes respondem a estas terapias, e a avaliação dos biomarcadores associados aos resultados clínicos está em andamento (KYi, 2014).

Os pontos de controle imunológicos são um componente essencial do sistema imunológico e a manipulação dos efeitos desses pontos de controle naturais com anticorpos terapêuticos pode controlar ou mesmo eliminar tumores. Os anticorpos que bloqueiam as vias inibitórias, como os dirigidos contra CTLA-4 e PD-1, foram desenvolvidos para uso clínico. Esses anticorpos bloqueadores de pontos de controle estão revitalizando o interesse pela imunoterapia com tumores sólidos e obtiveram resultados clínicos promissores, exemplificados pela aprovação do FDA em 2011. As lições aprendidas com os estudos do bloqueio CTLA-4 e PD-1 fornecem uma base para o desenvolvimento futuro de bloqueio de anticorpos (KYi, 2014).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O avanço da tecnologia e da pesquisa científica auxilia a imunoterapia no desenvolvimento de tratamentos e profilaxias contra o câncer. Diversos modos de terapia ainda estão em processo de análises: anti-inflamatória, anticorpos monoclonais, vacinas imunoproláticas e imunopreventivas, viroterapia, células dendríticas e inibidores do ponto de imunodepressão.

É necessário o desenvolvimento de futuros estudos para adequações e melhores entendimentos sobre a complexidade da imunoterapia. É necessário analisar os efeitos benéficos e adversos para implementar seguramente o tratamento aos pacientes portadores de neoplasias com ou sem combinação com outras abordagens imunoterapêuticas, quimioterápicas, radioterápicas e pequenas moléculas que visam as vias oncogênicas.

## **REFERÊNCIAS**

Revista Científica FacMais, Volume XIV, Número 3. Outubro. Ano 2018/2º Semestre. ISSN 2238-8427.

Neusa Mariana Costa Dias; Guilherme Barbosa de Souza; Izabella Carvalho de Almeida; Clarice Carvalho dos Santos; Osmar Pereira dos Santos; Leticia Xavier Faria. *Imunoterapias no câncer: revisão de literatura.*

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Imunoterapia.** Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?ID=104](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=104)>. Acesso em: 11 de setembro de 2017.

TORREZINI, Thaissa. ATHANAZIO, A. Daniel. **Imunovigilância e Imunoedição de Neoplasias: Implicações Clínicas e Potencial Terapêutico.** Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_54/v01/pdf/revisao\\_4\\_pag\\_63a78.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_54/v01/pdf/revisao_4_pag_63a78.pdf)> Acesso em 14 set. 2017.

LEITE, O. ISMENIA. **Estudo de Fase I da Vacina Anticâncer Hasumi: Imunologia do Câncer.** 187 f. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2004.

STIX, G. A malignant flame. **Scientific American**, v. 18, n. 3, p. 48-55, 2008.

BELDA-INIESTA, C.; IBÁÑEZ DE CÁCERES, I.; CASTRO, J. Monoclonal antibodies for medical oncology: a few critical perspectives. **Clinical & translational oncology**, v. 13, n. 2, p. 84-87, 2011.

KING, J.; WAXMAN, J.; STAUSS, H. Advances in tumor immunotherapy. **The Quarterly Journal of Medicine**, v. 101, n. 9, p. 675-683, 2008.

FINN, O. J. Cancer Immunology. **The New England journal of Medicine**, v. 358, n. 25, p. 2704-2715, 2008.

FRAZER, I. H.; LOWY, D. R.; SCHILLER, J. T. Prevention of cancer through immunization: prospects and challenges for the 21st century. **European Journal of Immunology**, v. 37, supl. 1, p. 148-155, 2007.

KHURI, F. R. et al. A controlled Trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5- fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. **Nature medicine**, v. 6, n. 8, p. 879-885, 2000.

BANCHEREAU, J.; STEINMAN, R. M. Dendritic cells and the control of immunity. **Nature**, v. 392, p. 245-252, 1998.

ZITVOGEL, L.; ANGEVIN, E.; TURSZ, T. Dendritic Cell-based immunotherapy of cancer. **Annals of oncology**, v. 11, supl 3, p. 199-205, 2000.

Braschi-Amirfarzan M, Tirumani SH, Hodi FS, Nishino M. **Immune-Checkpoint Inhibitors in the Era of Precision Medicine: What Radiologists Should Know.** Korean J Radiol. 2017 Jan-Feb;18(1):42-53.

Kyi Chrisann and Postow Michael A.(2014), **Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy**, FEBS Letters, 588, doi: 10.1016/j.febslet.2013.10.015