**EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS PARA CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (CPNP): UMA ABORDAGEM EPIDEMIOLÓGICA E FARMACOTERAPÊUTICA**

**MELO,** Lorrayne Paiva de ¹

**ROSA,** Juliana de Oliveira ²

**SILVA**, Vinícius Barreto da ³

1- Graduanda em Farmácia. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas e da Vida, Goiânia - GO, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1717-279X>

2- Mestrado em Medicina Tropical. Universidade Federal de Goiás. Laboratório Rômulo Rocha. Av. Universitária, s/n - Setor Leste Universitário, 74605-220. Goiânia – GO. Brasil. Contato: juorosa@hotmail.com.

3- Doutorado em Ciências Farmacêuticas. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas e da Vida. Rua 232, Setor Leste Universitário. 74605140. Goiânia – GO. Brasil. Contato: viniciusbarreto.farmacia@gmail.com

**Autor responsável pela correspondência:**

Nome do autor correspondente: Lorrayne Paiva de Melo

Endereço: Rua 10 Quadra 16 Lote 19 Condominio Anhanguera. Goiânia, GO, 74484-634

Telefone: (62) 9 9615-4296

Email: lorraynepmelo@outlook.com

**Contagem total de palavras do texto, excluindo resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras: 4.333 palavras**

**Contagem total das palavras de resumo: 353 palavras**

**Número de tabelas e figuras: 1**

**Resumo**

**Introdução:** O carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) é um câncer de caráter maligno com alta incidência no Brasil e no mundo, com opções de tratamento de primeira e segunda linha, como o Nivolumabe, que se liga ao receptor PD-1 nas células T, inibindo a ação dessas células.

**Objetivo:** Revisar a bibliografia e apresentar a eficácia do tratamento de primeira e segunda linha para o carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP), especificamente do Nivolumabe, indicado para o tratamento do CPCNP.

**Métodos:** Realizou-se uma revisão bibliográfica realizada em 9 (nove) meses com a seleção de 6 artigos buscados na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed, Google Scholar e INCA (Instituto Nacional de Câncer) que discorrem sobre a avaliação da efetividade dos tratamentos para carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP).

**Resultados:** Atualmente, existem diversas opções para o tratamento de CPCNP, como a quimioterapia a base de docetaxel, cisplatina e etoposido, a imunoterapia como ipilimumabe. O imunoterápico nivolumabe demonstrou ser uma opção promissora para o tratamento de carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) local, avançado ou metastático, especialmente em pacientes que progrediram após quimioterapia à base de platina. Em estudos, o nivolumabe mostrou uma melhora estatística significativa na sobrevida global em comparação com o tratamento convencional com docetaxel. Além disso, a combinação de nivolumabe com outros agentes, como anti-CTLA-4, está sendo investigada para potencializar a atividade antitumoral, embora essa abordagem possa estar associada a uma maior incidência de eventos adversos.

**Conclusão:** Diante da complexidade do câncer de pulmão, é crucial desenvolver abordagens multifacetadas para diagnóstico e tratamento. A escolha entre imunoterapia e quimioterapia depende de vários fatores, destacando-se a necessidade de uma abordagem individualizada. É essencial considerar as limitações dos estudos e garantir acesso equitativo aos tratamentos, além de investimentos contínuos em pesquisa para avanços terapêuticos e prevenção.

**Palavras-chave:** Antineoplásicos; Quimioterapia Imunomodeladora; Nivolumabe.

**INTRODUÇÃO**

O câncer de pulmão é uma doença de caráter maligno causada principalmente por células cancerígenas, que ao adentrarem as vias aéreas traqueobrônquicas causam desordem celular estimulando o crescimento tecidual e formação de tumor 1. É uma patologia que tem incidência de 11,4%, alta taxa de mortalidade e baixa taxa de cura 2. O diagnóstico do câncer de pulmão geralmente é tardio, pois em sua fase inicial os sintomas são inespecíficos 3.

O número estimado de novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmão no Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 32.560 casos, correspondendo um risco estimado de 15,06 casos por 100 mil habitantes, sendo 18.020 em homens e 14.540 em mulheres. Esses valores correspondem um risco estimado de 17,06 casos novos a cada 100 mil homens e de 13,15 a cada 100 mil mulheres 4.

No carcinoma de pulmão, a persistência de um agente lesivo sobre as células propicia o acúmulo de mutações, isso leva a ativação gênica e facilita a atividade cancerígena nas células mutadas (proto-oconcogenes). Após a ativação, esses genes passam a ser chamados de oncogenes, que correspondem a genes supressores e acumuladores de tumor que promovem danos a célula. Lentamente, ocorrerá a transformação da célula em maligna, desencadeando proliferação celular descontrolada pois são genes responsáveis pelo controle do processo de divisão celular. As células alteradas perdem a capacidade de reparar mutações ou induzir apoptose. Os principais oncogenes identificados no câncer de pulmão são K-ras, myc, ERBB2 e bcl-2, já os genes supressores de tumor envolvidos compreendem o TP53, rb e 3p.5.

Os tumores de pulmão geralmente se originam nos brônquios e invadem o parênquima adjacente como a pleura, parede torácica e estruturas mediastinais. A disseminação ocorre via rede linfática do parênquima, drenando para o hilo homolateral e seguindo os linfonodos do mediastino. Tumores dos lobos superiores ou médio drenam para os linfonodos paratraqueais do mediastino superior, médio e sub-carinais, os dos lobos inferiores apresentam drenagem linfática para o mediastino inferior. Apenas os tumores de sulco superior com invasão de parede ou do lobo superior podem apresentar via de drenagem direta para a fossa supraclavicular homolateral. A disseminação hematogênica é frequente, sendo os principais focos de metástases o cérebro, ossos, adrenais e fígado. Como topograficamente, os pulmões encontram-se na caixa torácica em intima relação com o esôfago, medula espinhal e coração, deve-se também observar com atenção a existência de focos metastáticos nesses órgãos 6.

O câncer de pulmão pode ser classificado histologicamente em dois grupos: carcinomas de células pequenas (*oat cell carcinomas*) e carcinomas de células não-pequenas (*non oat cell carcinomas*). Dentro desse segundo grupo estão incluídos o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas, o carcinoma de grandes células e os carcinomas neuroendócrinos 7. Essa classificação se dá para fins terapêuticos e de prognóstico. O câncer de pulmão de células pequenas (CPPC) corresponde a 15% dos casos, e é de evolução clínica mais agressiva. Devido a experiência clínica acumulada com medicamentos antineoplásicos introduzidos na última década para tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), para eficácia do tratamento é importante a diferenciação do subtipo histopatológico e características moleculares, principalmente os subtipos escamoso e não escamoso do CPCNP, bem como identificar a presença de mutação do receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) nos casos de adenocarcinoma 8,9.

O tratamento para carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) consiste em cirurgia, quimioterapia, terapias específicas, imunoterapias ou uma combinação dessas modalidades, porém com a identificação dos agentes oncogênicos EGFR(*epidermal growth factor receptor*) e ALK(*anaplastic lymphoma kinase*) e o desenvolvimento de inibidores de tirosina quinase cujos alvos são esses genes identificados, o tratamento padrão está sendo reformulado, principalmente nos casos de CPCNP avançado. Mais recentemente, o desenvolvimento de bloqueadores de correceptores imunes, como o PD-L1 (*programmed death-ligand* 1) e o antígeno 4 citotóxico de linfócitos T, também resultou grandes avanços no tratamento, observando melhora na sobrevida global 10,11.

A cirurgia é a modalidade terapêutica com maior potencial curativo para os casos CPCNP, que dependendo da extensão real do tumor e da necessidade de se preservar a função pulmonar, o cirurgião pode optar pela ressecção em cunha, segmentectomia, lobectomia ou mesmo pneumectomia com ressecção das cadeias linfáticas regionais. A radioterapia externa (teleterapia) tem indicação nos casos de CPCNP em qualquer estágio tumoral, com finalidade curativa ou paliativa e em uso associado ou combinado com a cirurgia ou a quimioterapia 12.

O esquema terapêutico padrão para a quimioterapia prévia ou adjuvante do CPNCP é associação de cisplatina (antineoplásico da classe dos agentes alquilantes) com o etoposido (inibidor DNA topoisomerase II). Quando possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico, como bevacizumabe, que em ensaios clínicos promoveu um aumento de sobrevida de 2 meses quando associado a carboplatina e paclitaxel. A adição de cetuximabe à quimioterapia de 1ª linha com cisplatina e vinorelbina promoveu aumento de sobrevida (1-2 meses). A presença da mutação do gene que codifica o receptor para o fator de crescimento epitelial (EFGR) é um fator preditivo de resposta aos inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao EFGR, tais como o erlotinibe e o gefitinibe. O início imediato da quimioterapia de 2ª linha é após o término da quimioterapia inicial ou para “tratamento de manutenção”, com erlotinibe ou pemetrexede 1.

Nas últimas décadas, o tratamento para pacientes em estágio avançado evoluiu com o uso empírico de tratamentos citotóxicos para regimes-alvo conhecidos como inibidores de tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR-TKIs), devido seus benefícios clínicos. Até agora, várias gerações de EGFR- TKIs foram desenvolvidas, incluindo erlotinibe, gefitinibe e icotinibe (primeira geração), dacomitinibe e afatinibe (segunda geração) e mesilato deosimertinibe (terceira geração). A maioria desses EGFR-TKIs foi estabelecida como tratamento padrão de primeira linha. No entanto, respostas duráveis de EGFR-TKIs ainda são um desafio persistente devido ao desenvolvimento inevitável de resistência adquirida. Combinações biologicamente sinérgicas de EGFR-TKIs com outros tratamentos em diferentes mecanismos de ação, incluindo quimioterapias, anticorpos monoclonais, imunoterapias e alguns inibidores de vias metabólicas, foram investigadas como opções de primeira linha para superar a resistência e prolongar a sobrevida 13.

A imunoterapia, considerada um avanço promissor segundo a Sociedade Norte-Americana de Oncologia Clínica (ASCO) 14 e é uma terapia eficiente por estimular o próprio organismo combater o tumor, pois uma série de células de defesas, como linfócitos T, que detectam e destroem células com superfícies anormais. As células cancerígenas, por sofrerem mutações tem seus padrões de superfícies diferenciados, portanto, não são mais aceitas pelo sistema imune. Com isso, a imunoterapia age removendo essas proteínas, expondo as células tumorais aos linfócitos T 1.

O imunoterápico nivolumabe, conhecido comercialmente como OPDIVO é um anticorpo bloqueador de PD-1 indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas local, avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter tido progressão após tratamento com antiEGFR e anti-ALK antes de receber o nivolumabe 15.

Portanto objetivou-se compreender a patogênese do CPCNP, sua classificação histológica, métodos de diagnóstico e opções de tratamento disponíveis. Além disso, o estudo explorou apresentar a eficácia do tratamento de primeira e segunda linha para o carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP), principalmente o papel do medicamento nivolumabe (OPDIVO®) como um anticorpo bloqueador de PD-1 em pacientes com CPCNP avançado ou metastático.

# **METODOLOGIA**

O trabalho é uma revisão bibliográfica que discorre sobre a eficácia do tratamento de primeira e segunda linha para o carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP). Para fundamentar o trabalho houve busca de artigos e textos pesquisados através da base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed, Google Scholar e INCA (Instituto Nacional de Câncer). A busca e o acesso ao referencial teórico ocorreram por meio dos seguintes descritores (DeCS): Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas; Imunoterapia; Nivolumabe; Quimioterapia Combinada. Os descritores foram combinados pelo método booleano AND. Foram selecionados 6 artigos científicos publicados entre 2015 e 2024 redigidos em língua portuguesa e inglesa, todos eles continham informações associadas ao tema escolhido com diversas informações referentes a farmacoterapia para pacientes em uso de quimioterapias orais e sistêmicas, epidemiologia básica do câncer de pulmão no Brasil e no mundo. Foram excluídos: teses, dissertações, notas prévias, reflexões teóricas, publicações com resumos incompletos e/ou sem texto ou resumo indisponível online, e produções não convergentes com o objeto de estudo, além dos duplicados.

# **RESULTADOS**

O nivolumabe é um imunoterápico que está presente na classe dos bloqueadores de PD-1. É um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb), que se liga aos receptores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2 potencializando as respostas de células T, incluindo respostas antitumorais. O receptor PD-1é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controle das respostas imunitárias das células T. Quando ocorre a ligação do receptor PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2, acontece uma expressão nas células apresentadoras de antígenos e podem ser demonstrados por células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, resultando na inibição da proliferação de células T e da secreção de citocina. Em modelos de ratos singênicos, o bloqueio da atividade PD-1 resultou numa diminuição do crescimento do tumor. A farmacocinética (PK) do nivolumabe é linear no intervalo de doses de 0,1 a 10 mg/kg e sua via metabólica não foi caracterizada. O nivolumabe é degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por via catabólica, da mesma forma que a IgG endógena 16.

O estudo da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica para uso do nivolumabe foi realizado em pacientes que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime anterior de quimioterapia dupla à base de platina. Um total de 582 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3 mg/kg nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas. O tratamento era mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 9 semanas após a randomização e mantidas a cada 6 semanas a partir de então. O estudo também avaliou se a expressão do PD-L1 era um biomarcador preditivo de eficácia. Na análise desse estudo foi concluído uma melhora estatística significativa, de modo que 52% dos pacientes que estava em uso do nivolumabe apresentavam respostas com durações que variaram de 7,4 a 22,6 meses de sobrevida global, enquanto os pacientes durante o uso do docetaxel, apresentou-se uma taxa de cerca de 14% tendo uma variável de 1,2 a 15,2 meses de sobrevida global. Os pacientes com expressão do PD-L1 tumoral por todos os níveis predefinidos de expressão no grupo do nivolumabe demonstraram maior probabilidade de melhora na sobrevida em comparação com o docetaxel, enquanto a sobrevida foi semelhante ao docetaxel em pacientes com baixo ou sem nenhuma expressão do PD-L1 tumoral. Para câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso avançado ou metastático, pacientes com tumores que super expressam PD-L1 demonstraram melhor benefício clínico 16.

Um outro estudo realizado em 2015, comparou o índice de sobrevida global, taxa de resposta objetiva, sobrevivida sem progressão, segurança e eficácia entre o nivolumab e docetaxel para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas escamoso avançado. Para esse estudo foram incluídos 352 pacientes, sendo 272 submetidos à randomização. Foram designados 135 pacientes para receber uma dose de Nivolumabe de 3mg/kg de peso corporal a cada 2 semanas, e 137 receberam docetaxel, em uma dose de 75mg/m² a cada 3 semanas. Ambas foram administradas por via intravenosa e o tratamento se perdurou até a possível progressão da doença ou descontinuação do tratamento, seja por efeitos tóxicos ou por outras razões. Neste estudo, houve patrocínio da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica, onde ocorreu um trabalho conjunto. Dentro da análise estatística, os pacientes possuíam idade média de 63 anos, em sua maioria sendo homens, apresentando câncer fase IV, sendo fumantes atuais ou ex-fumantes. Foi administrada uma média de 8 doses (intervalo, 1 a 42) de nivolumab e 3 doses (intervalo, 1 a 29) de docetaxel. Deste, a média de sobrevida global foi de 9,2 com nivolumabe e 6,0 meses com docetaxel. A sobrevida global foi significativamente maior com nivolumabe do que com docetaxel, com o risco de morte 41% menor com nivolumabe. No estudo, 83% dos pacientes submetidos à randomização (225 de 272 pacientes) apresentaram expressão quantificável de PD-L1; as taxas de positividade para PD-L1 foram equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Quanto a efeitos adversos de ambos os tratamentos, o estudo demonstrou que a taxa de ocorrência é frequentemente menor com o nivolumabe. Consistente com a conclusão de uma sobrevida global superior, o nivolumab foi associado a uma melhoria significativa nos parâmetros secundários de eficácia. Dessa forma, concluiu-se que o nivolumabe apresentou um benefício de sobrevida clinicamente significativo em relação ao padrão de protocolos de tratamento para CPCNP 17.

De acordo com Jason Luke e Patrick Ott, existem diversas combinações de fármacos as quais estão sendo avaliadas, dentre as quais destaca-se a combinação de ipilimumabe, anti-CTLA-4, e nivolumabe, anti-PD. Sugere-se que a utilização de dois agentes bloqueadores de pontos de controle imunes otimiza a atividade antitumoral e aumentam, por fim, a força de estimulação do sistema imune 18. Um estudo em fase I, foram observadas respostas clínicas em 42% dos pacientes tratados com os dois agentes, contra 17% com o ipilimumabe (anti-CTLA-4) e 32% com o nivolumabe (anti-PD-1) separados. Dos 42%, mais de 80% obtiveram regressão do tumor em 36 semanas18. No entanto, apesar da resposta antitumoral ser mais significativa, foi também observado maior incidência de eventos adversos: 63% dos pacientes tratados com a terapia combinada experimentaram eventos adversos e 23%, experimentaram após a descontinuidade do tratamento, embora esses efeitos sejam similares aos observados no tratamento com os agentes sozinhos. Várias pesquisas têm testado diferentes combinações e doses na tentativa de otimizar o risco/benefício da terapia combinada 18. Outras combinações estão em fase de estudo, como por exemplo, a combinação de agentes quimioterápicos e nivolumabe, além de antiPD-L1 e anti-EGFR em pacientes com CPCNP 19.

Em 01 de março de 2024, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou o uso de **amivantamabe** em combinação com quimioterapia (**carboplatina** e **pemetrexede**) para o tratamento de primeira linha do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) local, avançado ou metastático com mutação de EGFR do tipo inserção no éxon 20. Adicionalmente, a agência também converteu em regular a aprovação previamente concedida em caráter acelerado ao uso de **amivantamabe** no tratamento de pacientes com CPCNP com inserção no éxon 20 do EGFR cuja doença progrediu após ou durante a quimioterapia à base de platina. O uso da combinação de **amivantamabe** e quimioterapia em primeira linha foi avaliado no estudo [PAPILLON](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870976/), que randomizou 308 pacientes com CPCNP avançado com inserção no éxon 20 do EGFR em uma razão de 1:1 para receber **amivantamabe** com **carboplatina**e**pemetrexede** ou apenas carboplatina e permetrexede. A idade mediana dos pacientes foram 62 anos, com 40% deles apresentando ≥ 65 anos, 58% não possuíam história prévia de tabagismo, 23% possuíam história de metástases cerebrais e 84% apresentavam doença metastática ao diagnóstico inicial. A combinação de **amivantamabe** com quimioterapia demonstrou benefício em sobrevida livre de progressão frente a **carboplatina** e **pemetrexede**, com medianas de 11,4 versus 6,7 meses. Adicionalmente, a combinação promoveu maior taxa de resposta (67% versus 36%) e maior duração mediana de resposta (10,1 versus 5,6 meses) 20.

**DISCUSSÃO**

Conforme anteriormente citado, o CPCNP é uma patologia com incidência de 11,4%, sendo ela, com uma alta taxa de mortalidade e baixa taxa de cura. Durante a gama de pesquisas e estudos realizados, o nivolumabe, ou comercialmente conhecido como OPDIVO®, apresentou uma taxa de sobrevida global maiores que os demais protocolos de tratamento realizados. O nivolumabe se encontra na classe dos antineoplásicos com apresentação de 40mg/ 4mL e 100mg/10mL em solução injetável, com registro ativo pela Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda no ano de 2016 21.

Durante a análise da transição do tratamento convencional para imunoterapia foi ampliando a exploração dos desafios e oportunidades, com isso, procedeu-se a investigação dos fatores que influenciam a escolha do tratamento, como a expressão de PD-L1, e a análise os resultados de estudos comparativos que avaliam a eficácia e a segurança do nivolumabe em comparação com o docetaxel em diferentes populações de pacientes com CPCNP. Além disso, a compreensão dos mecanismos de ação do nivolumabe, incluindo sua interação com o receptor PD-1 e os ligantes PD-L1 e PD-L2, é de fundamental importância para avaliar todo seu potencial terapêutico. Esta discussão explorou as implicações biológicas desses mecanismos, destacando como o nivolumabe potencializa as respostas de células T, incluindo respostas antitumorais.

Os resultados dos estudos, que compararam a eficácia e a segurança do nivolumabe e do docetaxel no tratamento do CPCNP avançado ou metastático nos mostra uma resposta objetiva, a sobrevida livre de progressão e perfil de segurança dos dois tratamentos. O estudo de Bristol-Myers Squibb Farmacêutica demonstrou uma melhora estatística significativa na sobrevida global dos pacientes tratados com nivolumabe em comparação com o docetaxel. Essa diferença foi observada em toda a população do estudo, bem como em subgrupos específicos de pacientes. O nivolumabe também mostrou uma taxa de resposta objetiva mais alta em comparação com o docetaxel, isso significa que uma maior proporção de pacientes tratados com nivolumabe apresentou redução no tamanho do tumor em comparação com aqueles tratados com docetaxel. Como o estudo avaliou se a expressão de PD-L1 era um biomarcador preditivo de eficácia do tratamento, os resultados mostraram que os pacientes com expressão de PD-L1 tumoral por todos os níveis predefinidos de expressão no grupo do nivolumabe tiveram uma maior probabilidade de melhora na sobrevida em comparação com o docetaxel. No entanto, a sobrevida foi semelhante ao docetaxel em pacientes com baixo ou sem nenhuma expressão de PD-L1 tumoral. Embora ambos os tratamentos sejam geralmente bem tolerados, o nivolumabe mostrou um perfil de segurança mais favorável em comparação com o docetaxel, isso é importante, especialmente para pacientes que podem ser mais vulneráveis a eventos adversos relacionados ao tratamento e a consideração do perfil de segurança pode influenciar a decisão do tratamento e melhorar a qualidade de vida do paciente.

A adoção do nivolumabe como tratamento de primeira linha ainda pode encontrar desafios, como o alto custo que pode representar um desafio para os sistemas de saúde e para os pacientes que não têm acesso a planos de saúde abrangentes, disponibilidade limitada em determinadas regiões geográficas ou em países com sistemas de saúde menos desenvolvidos, restrições de acesso devido a questões relacionadas à aprovação regulatória, até mesmo a resistência a mudanças nas práticas clínicas estabelecidas. Alguns médicos podem hesitar em prescrever nivolumabe como tratamento de primeira linha devido à falta de familiaridade com a imunoterapia ou à preocupação com potenciais efeitos adversos. Perdendo assim uma grande oportunidade na melhoria da sobrevida de pacientes, pois os resultados encorajam a consideração do nivolumabe como uma opção de tratamento de primeira linha para pacientes com CPCNP avançado ou metastático.

A sinergia entre os agentes bloqueadores de pontos de controle imunes, como a combinação de anti-CTLA-4 e anti-PD, possui fundamentos biológicos complexos. O anti-CTLA-4 (citado como ipilimumabe) atua inibindo a atividade do CTLA-4, uma molécula coestimulatória que regula a resposta imunológica. Ao bloquear o CTLA-4, esse agente permite uma maior ativação das células T, promovendo respostas imunes antitumorais mais robustas. Por outro lado, o anti-PD (nivolumabe) interfere com a interação entre o receptor PD-1 nas células T e seus ligantes PD-L1/PD-L2 nas células tumorais, impedindo a supressão imunológica exercida pelo microambiente tumoral. Quando combinados, esses agentes podem agir em diferentes estágios do ciclo de vida das células T, potencializando a resposta imune contra o tumor. A inibição do CTLA-4 pode melhorar o priming das células T na fase inicial da resposta imune, enquanto a inibição do PD-1 pode restaurar a função efetora das células T já ativadas.

As implicações clínicas desses achados são significativas. A combinação de anti-CTLA-4 e anti-PD tem o potencial de aumentar a atividade antitumoral e melhorar os resultados clínicos em pacientes com diferentes tipos de câncer, incluindo o carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP). Essa abordagem pode oferecer benefícios significativos, como taxas de resposta mais altas, prolongamento da sobrevida e potencialmente cura em alguns casos. No entanto, é importante reconhecer que essa sinergia também pode estar associada a um aumento na incidência de eventos adversos, devido à ativação não específica do sistema imunológico. Portanto, a administração desses agentes combinados requer monitoramento cuidadoso e gerenciamento adequado dos efeitos colaterais. Além disso, mais pesquisas são necessárias para otimizar as doses, sequências e combinações de agentes imunoterápicos, bem como identificar biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento. Em suma, a combinação de anti-CTLA-4 e anti-PD representa uma promissora estratégia de imunoterapia que pode transformar o paradigma de tratamento do câncer, oferecendo novas esperanças para os pacientes 22.

**Tabela 1** – Comparação dos estudos envolvendo quimioterapia e imunoterapia.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Autor (es) | Terapia | Fármaco | Classe Farmacológica | Taxa de Sobrevida Global |
| Bristol-Myers Squibb Farmacêutica | Quimioterapia | Docetaxel | taxóide | 14% |
| Imunoterapia | Nivolumabe | anti PD-1 | 52% |
| Brahmer | Quimioterapia | Docetaxel | taxóide | 24% |
| Imunoterapia | Nivolumabe | anti PD-1 | 42% |
| Jason Luke e Patrick Ott | Imunoterapia | Ipilimumabe | anti-CTLA-4 | 17% |
| Imunoterapia | Nivolumabe | anti PD-1 | 32% |
| Imunoterapia + Imunoterapia | Ipilimumabe + Nivolumabe | anti-CTLA-4 + anti PD-1 | 42% |
| PAPILLON | Imunoterapia + Quimioterapia | Amivantamabe + Carboplatina e Permetrexede | anti-EGFR-MET + alquilante e antifolato | 31% |
| Quimioterapia | Carboplatina e Permetrexede | alquilante e antifolato | 3% |

É importante ressaltar a variedade de combinações terapêuticas em estudo para o tratamento do CPCNP, incluindo a combinação de nivolumab com agentes quimioterápicos e anti-PD-L1 com anti-EGFR. Essa discussão pode ser expandida para analisar os resultados preliminares de estudos clínicos que avaliam essas combinações, destacando os desafios e oportunidades associados a cada abordagem terapêutica. E de forma relevante examinar os dados de eficácia e segurança dessas combinações, bem como os mecanismos biológicos subjacentes à sua ação sinérgica no controle do crescimento tumoral. Além disso, esta discussão aborda questões relacionadas à seleção de pacientes e à identificação de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento, destacando a importância de estratégias de medicina personalizada no contexto do CPCNP avançado ou metastático. Ao examinar as combinações terapêuticas em estudo, pode-se fornecer insights valiosos sobre as perspectivas futuras do tratamento do CPCNP e os desafios enfrentados na busca por terapias mais eficazes e seguras.

Mesmo diante de todas as possibilidades de tratamento, quando descoberto ou quando o assume a forma avançada, o câncer pode evoluir para a condição de impossibilidade de cura, com presença de sinais e sintomas pouco controláveis como dor, náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, depressão, ansiedade, constipação, entre outros. As manifestações podem estar relacionadas à invasão tumoral, como também aos efeitos adversos do tratamento em alguns tipos de câncer, causando intenso desconforto ao paciente e um impacto circunstancialmente negativo para a qualidade de vida. Diante disso, os cuidados prestados ao paciente com câncer deixam de ser curativos e passam a ser paliativos.

A qualidade de vida no cuidado paliativo do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) é uma preocupação fundamental para pacientes, familiares e profissionais de saúde. Como o câncer de pulmão é uma doença com alta morbidade e mortalidade, especialmente em estágios avançados, o cuidado paliativo desempenha um papel crucial na melhoria da qualidade de vida dos pacientes pois o controle dos sintomas é uma parte essencial do cuidado paliativo. Pacientes com CPCNP muitas vezes enfrentam sintomas como dor torácica, dispneia, fadiga, tosse persistente e perda de peso, estratégias de manejo da dor, uso de oxigenoterapia, terapia de suporte nutricional e tratamento para alívio da tosse são algumas das intervenções utilizadas para melhorar a qualidade de vida nesses pacientes. Além do tratamento médico direto, os cuidados paliativos também se concentram no fornecimento de cuidados de apoio abrangentes. Isso pode incluir apoio espiritual, aconselhamento sobre questões práticas relacionadas à saúde e bem-estar, como cuidados domiciliares, planejamento avançado de cuidados e assistência com questões legais e financeiras.

Os cuidados paliativos valorizam a autonomia e a dignidade do paciente. Os profissionais de saúde trabalham em estreita colaboração com os pacientes e suas famílias para garantir que as decisões de tratamento sejam alinhadas com os valores e preferências individuais do paciente. Isso pode incluir discussões sobre os objetivos do cuidado, a qualidade versus a quantidade de vida, e a participação ativa do paciente no processo de tomada de decisão. À medida que a doença progride, os cuidados paliativos desempenham um papel vital na prestação de cuidados de fim de vida compassivos e de alta qualidade. Isso inclui o gerenciamento dos sintomas de fim de vida, o suporte emocional para o paciente e seus entes queridos, e a garantia de que os desejos do paciente sejam respeitados durante os estágios finais da vida.

**CONCLUSÃO**

Diante da complexidade do câncer de pulmão, é evidente a necessidade de estratégias multifacetadas para seu diagnóstico e tratamento. O alto índice de mortalidade e a baixa taxa de cura ressaltam a urgência em abordagens eficazes e inovadoras. A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese pulmonar, como a ativação de oncogenes e a supressão de genes tumorais, é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas mais eficazes e personalizadas.

Além disso, a classificação histológica do câncer de pulmão em carcinomas de células pequenas e não pequenas demonstra a importância da diferenciação em subtipos para fins terapêuticos e prognóstico. A evolução dos tratamentos, incluindo cirurgia, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia, reflete a busca incessante por abordagens mais eficazes e menos invasivas, visando tanto o controle da doença quanto a preservação da qualidade de vida dos pacientes.

A escolha entre imunoterapia (nivolumabe) e quimioterapia (docetaxel) pode depender de vários fatores, incluindo a expressão do PD-L1, perfil do paciente e tolerância ao tratamento. A imunoterapia pode oferecer uma abordagem mais direcionada e menos tóxica em comparação com a quimioterapia tradicional. É essencial considerar as limitações de cada estudo, como o desenho do estudo, critérios de inclusão/exclusão, e potenciais vieses, ao interpretar e aplicar esses resultados na prática clínica. Uma abordagem individualizada, levando em conta as características específicas do paciente, é crucial para a tomada de decisão clínica.

Contudo, é imperativo que esses avanços terapêuticos sejam acompanhados por políticas de saúde que garantam o acesso equitativo a esses tratamentos, especialmente em países em desenvolvimento. Além disso, investimentos contínuos em pesquisa translacional são essenciais para identificar novos alvos terapêuticos e desenvolver estratégias mais eficazes para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento do câncer de pulmão. Em última análise, somente através de uma abordagem integrada e colaborativa será possível enfrentar eficazmente o desafio representado por essa doença devastadora.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. D. M. J. et al. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 552-580, set./out. 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2024.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022
3. Ferrell, B. R., Temel, J. S., Temin, S., Alesi, E. R., Balboni, T. A., Basch, E. M., ... & Smith, T. J. (2017). Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology, 35(1), 96-112.
4. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf. Acesso em: 18 nov. 2023
5. BRASILEIRO FILHO, Geraldo. Bogliolo, patologia/Geraldo Brasileiro Filho. - 9. ed. - Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 2016. il.
6. CARVALHO, Heloisa; GONÇALVES, Joel. Epidemiologia, Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento Clínico. **Instituto Nacional de Câncer (INCA)**, 2001. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/seminario-radioterapia-capitulo-quatro-cancer-de-pulmao.pdf. Acesso em: 12 nov. 2023
7. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Câncer. Tipos de câncer. **Câncer de pulmão**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>. Acesso em: 08 nov. 2023.
8. MOUTINHO, Sofia. Conhecimento coletivo contra o câncer. **ONCO&**, Rio de Janiero, v. 6, n. 32, p. 11-14, jul./ago. 2016.
9. Temel, J. S., Greer, J. A., Muzikansky, A., Gallagher, E. R., Admane, S., Jackson, V. A., ... & Lynch, T. J. (2010). Early palliative care for patients with metastatic non–small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 363(8), 733-742.
10. Herbst RS. Can you Hear Music. Proceedings of the AACR Annual Meeting 2018; 2018 Apr 14-18; Chicago, USA. Philadelphia: AACR; 2018. 6.
11. Paech DC, Weston AR, Pavlakis N, Gill A, Rajan N, Barraclough H, et al. A systematic review of the interobserver variability for histology in the differentiation between squamous and nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):55-63.
12. LUKE, Jason J.; OTT, Patrick A. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. Oncotarget, 6(6):3479- 3492, 2015.
13. D. M. J. et al. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 552-580, set./out. 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2024.
14. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011 Feb;6(2):244-85.
15. MORENO, Homet B; RIBAS, A. Antiprogrammed cell death protein1/ligand-1 therapy in different cancers. British Journal of Cancer, 112:1421- 1427, 2015
16. D. M. J. et al. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 552-580, set./out. 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2024.
17. BRAHMER, J. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer The New England Journal of Medicine, United States, v. 373, n. 2, p. 123-135, jun. 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>. Acesso em: 17 dez. 2023.
18. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2015. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx\_132099\_pt.pdf.> Acesso em: 19 nov. 2023
19. MIRANDA-FILHO, A. et al. A modeling analysis to compare eligibility strategies for lung cancer screening in Brazil. EClinicalMedicine, [London], v. 42, Nov. 2021. DOI 10.1016/j. eclinm.2021.101176.
20. LUKE, Jason J.; OTT, Patrick A. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. Oncotarget, 6(6):3479- 3492, 2015.
21. MIRANDA-FILHO, A. et al. A modeling analysis to compare eligibility strategies for lung cancer screening in Brazil. EClinicalMedicine, [London], v. 42, Nov. 2021. DOI 10.1016/j. eclinm.2021.101176.
22. Tran, Ben, et al. "Abstract CT016: MEDI5752, a novel PD-1/CTLA-4 bispecific checkpoint inhibitor for advanced solid tumors: First-in-human study." *Cancer Research* 82.12\_Supplement (2022): CT016-CT016.

**AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus pelo cuidado e pela sabedoria para superar todas as dificuldades.

 A esta universidade, seu corpo docente que me acolheu, desafiou e transformou, não apenas em uma profissional qualificada, mas em uma pessoa melhor e mais completa.

A minha orientadora, Profa. Juliana Rosa pelo suporte no pouco tempo que nos coube, pelas correções e incentivos, pela amizade e pelo carinho durante todo este processo de aprendizado.

A Profa. Ana Lúcia Zampieri, cujas expectativas eram tão elevadas que me fizeram questionar se era realmente uma estudante ou uma aspirante a super-herói disfarçada. Por todo seu amor, seu incentivo, seu carinho e a confiança em mim depositada. Por ter sido professora, mãe e principalmente amiga.

Aos meus amigos, por todas as aventuras que garantiram que minha vida acadêmica e pessoal fosse repleta de memórias inesquecíveis.

Aos meus pais e minha irmã, meu profundo agradecimento por serem a base a qual construí meus sonhos, oferecendo suporte em cada passo desta jornada.

A minha melhor amiga e companheira de vida, Maria Luiza, por ser minha luz, minha maior incentivadora, que compartilhou comigo não apenas sorrisos, mas também as lágrimas, obrigado por celebrar cada pequena vitória e por me consolar em cada desafio.

E finalmente, a todos que de alguma forma tocaram minha vida durante essa jornada, por me ensinarem a beleza da diversidade humana e a força que encontramos na conexão.