

O desempenho da imunoterapia na redução de células tumorais: uma revisão integrativa

The performance of immunotherapy in reducing tumor cells: an integrative review

DOI:10.34117/bjdv7n4-531

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

Maria Clara Borges Nani

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG

Endereço: Avenida Alzira Barra Gazzola, 650, Aeroporto, Varginha – MG, Brasil

E-mail: mariacbnani@gmail.com

Rillery Calixto Dias

Bacharelada em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG

Endereço: Avenida Alzira Barra Gazzola, 650, Aeroporto, Varginha – MG, Brasil

E-mail: rillerycalixto@hotmail.com

Gabriela Eugênio de Aguiar

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG

Endereço: Avenida Alzira Barra Gazzola, 650, Aeroporto, Varginha – MG, Brasil

E-mail: gabriela.aguiar@alunos.unis.edu.br

Hadassa Cristhina de Azevedo Soares dos Santos

Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo

Instituição: Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG

Endereço: Avenida Alzira Barra Gazzola, 650, Aeroporto, Varginha – MG, Brasil

E-mail: hadassa.santos@unis.edu.br

Giulia Maria de Castro Bani

Mestre em Biociências Aplicada à Saúde pela Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL/MG

Instituição: Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG

Endereço: Avenida Alzira Barra Gazzola, 650, Aeroporto, Varginha – MG, Brasil

E-mail: giulia.bani@unis.edu.br

RESUMO

Ainda que já tenha sido estudada a sua causa e os mecanismos interferentes em seu desenvolvimento, o câncer contempla um alto índice de mortalidade, fato indicativo de que não há muitas expectativas de sobrevivência para os indivíduos em quadros terminais. Muitos são os tratamentos, sendo os mais eficazes a retirada dos possíveis tumores por

via cirúrgica e o uso de quimioterápicos, medicamentos estes que provocam até mesmo uma série de sintomas, pelos fortes efeitos colaterais. Sendo assim, esse trabalho se justifica pela importância de correlacionar as terapias convencionais contra o câncer e a imunoterapia, terapia esta que está em constante evolução nas ciências médicas, e objetiva demonstrar, através de formas alternativas e complementares, a ação da imunoterapia frente à regressão tumoral. Estes dados surgiram a partir de um levantamento bibliográfico acerca do desenvolvimento do câncer e dos métodos terapêuticos existentes. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura analisando-se artigos de 2001 a 2021, visando apontar os questionamentos e elucidar os trabalhos feitos com a temática do câncer e da imunoterapia. Foram percorridos artigos providos de plataformas científicas incluindo aspectos direcionados ao estudo do câncer e de seus efeitos, aos componentes imunológicos e ao emprego da imunoterapia na regressão tumoral. Este estudo procura esclarecer alguns métodos terapêuticos já existentes e, comparar os resultados provenientes destes com o possível fortalecimento do sistema imunológico frente ao câncer nas técnicas imunoterápicas. Este assunto pode contribuir, consideravelmente, para o debate de opiniões a respeito dos benefícios e malefícios da técnica, como também para o avanço da medicina e da pesquisa.

Palavras-chave: Imunoterapia, Sobrevida, Tratamento oncológico.

ABSTRACT

Although its cause and the interfering mechanisms in its development have already been studied, cancer includes a high mortality rate, a fact that indicates that there are not many survival expectations for individuals in terminal conditions. There are many treatments, the most effective being the removal of possible tumors by surgical route and the use of chemotherapy, drugs that even cause a series of symptoms, due to the strong side effects. Thus, this work is justified by the importance of correlating conventional therapies against cancer and immunotherapy, a therapy that is constantly evolving in the medical sciences, and aims to demonstrate, through alternative and complementary forms, the action of immunotherapy against tumor regression. These data emerged from a bibliographic survey on the development of cancer and existing therapeutic methods. An integrative literature review was conducted analyzing articles from 2001 to 2021, in order to point out the questions and elucidate the work done on the theme of cancer and immunotherapy. Articles from scientific platforms including aspects directed to the study of cancer and its effects, immunological components and the use of immunotherapy in tumor regression were discussed. This study seeks to clarify some existing therapeutic methods and compare the results from these with the possible strengthening of the immune system against cancer in immunotherapeutic techniques. This subject can contribute considerably to the debate of opinions about the benefits and harms of the technique, as well as to the advancement of medicine and research.

Keywords: Cancer treatment, Immunotherapy, Survival.

1 INTRODUÇÃO

O câncer, também conhecido como neoplasia, compreende um grupo de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células, que surge a partir de mutações no DNA celular, dando origem a uma massa tumoral que pode comprometer o funcionamento de órgãos e tecidos. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, sendo responsável por cerca de 232.030 mortes em 2019, só no Brasil. Além disso, é considerado um problema de saúde pública mundial, tendo em vista sua amplitude epidemiológica, social e econômica (BATISTA; MATTOS; SILVA, 2015; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2030 o câncer possa alcançar, no mundo todo, mais de 27 milhões de casos incidentes, além de 17 milhões de óbitos e 75 milhões de diagnósticos por ano, principalmente em países de baixa e média renda. Neste cenário, dados estatísticos direcionam para a ocorrência de mais de 580 mil novos casos de câncer no Brasil, demonstrando assim, a extensão do problema no país (FREIRE et al., 2018; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2020).

Mediante a estes fatos, é evidente a necessidade imediata de abordagens de tratamento mais eficientes. Novas terapias de combate têm sido estudadas nos últimos anos, e dentre elas a imunoterapia apresentou grande destaque, diante do crescente número de ensaios pré-clínicos e clínicos com resultados satisfatórios. Os primeiros estudos da imunoterapia aplicada ao câncer foram realizados no século XIX, e avançaram exponencialmente a partir da descoberta de mecanismos mais específicos relacionados ao sistema imunológico, receptores celulares e as células tumorais. Desde então, esta metodologia tem sido cada vez mais abordada e aprimorada, demonstrando grandes progressos (JÚNIOR et al, 2020; OLIVEIRA; GOMIDE, 2020).

O sistema imunológico possui como principal função evitar o desenvolvimento de agentes patogênicos, como vírus, bactérias e parasitas, no organismo humano, agindo como um método de vigilância que mantém a homeostase biológica. Estes microrganismos invasores são reconhecidos pelo sistema imunológico através de diferentes proteínas, denominados antígenos, que são expressas em sua superfície. Da mesma maneira, as células cancerígenas também são capazes de expressar antígenos em sua superfície e podem desencadear uma resposta imunológica. Desta forma, o mecanismo de ação da imunoterapia, tem como objetivo melhorar e capacitar o sistema

imunológico do próprio paciente para que ele reconheça e combata as células do tumor (JÚNIOR et al., 2020; MARTIN; CRUZ-PACHECO; MANCERA, 2015).

O direcionamento da resposta imune acontece pela presença do Complexo de Histocompatibilidade Principal Humano (MHC) - molécula presente na membrana celular carreadora de genes próprios - por esse motivo, as células imunológicas não atacam o próprio organismo, com exceção das doenças auto-imunes. O MHC, desempenha uma atividade muito importante no reconhecimento do antígeno, é através dessa molécula que ocorre a diferenciação de células saudáveis e neoplásicas para que se inicie o processo de resposta imunológica quando necessário. O complexo de histocompatibilidade é dividido morfológicamente em moléculas denominadas de classe I e II, as moléculas de classe I estão presentes em todas as células nucleadas, as de classe II estão presentes apenas nas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, linfócitos TCD4/TCD8 e linfócitos B). Essa diferenciação de classes, torna possível o direcionamento das respostas imunológicas no combate ao tumor (CRUVINEL, 2010).

Estudos recentes demonstram que a imunoterapia já é vista como um dos tratamentos mais notáveis no combate a alguns tipos de cânceres, podendo já ser utilizada como uma alternativa para os pacientes oncológicos. Algumas evidências promissoras demonstraram que esta metodologia de tratamento consegue contornar problemas e limitações das terapias convencionais, como por exemplo, a atenuação dos efeitos colaterais, prevenindo a destruição de células não-tumorais. Outra evidência promissora é o ganho da vigilância imunológica, onde o organismo permanece monitorando e eliminando as células tumorais que aparecem (JÚNIOR et al., 2020).

As principais modalidades de tratamento ao câncer, como a quimioterapia, radioterapia e cirurgia oncológica, nem sempre se mostram eficientes e, frequentemente, apresentam pesados efeitos colaterais, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes submetidos a eles. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi relacionar as informações encontradas em diversos artigos sobre a imunoterapia contra o câncer e suas vantagens em relação aos tratamentos convencionais, através de uma revisão integrativa de literatura.

2 MATERIAL EMÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura, metodologia que visa à interação de dados e resultados de uma pesquisa, a fim de proporcionar maiores questionamentos acerca do tema de modo ordenado e sistemático, contribuindo para um estudo retrospectivo na qual serão analisados artigos científicos com temas direcionados ao sistema imunológico; câncer e imunoterapia (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009).

Muitos artigos científicos discorrem sobre a busca incessante de um processo de cura que não abstinhasse tanto a vida paralela de cada paciente em sua singularidade. Por esse motivo, é importante discorrer sobre o agregado de informações e dados informativos sobre a incidência e as formas terapêuticas do câncer.

A síntese de informações provirá de pesquisas científicas nas plataformas *Google Scholar* e *Scielo*, englobando artigos dos últimos 20 (vinte) anos.

2.1 ETAPAS PARA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

De acordo com (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009) a Revisão Integrativa de Literatura, pode ser classificada em cinco etapas:

- Reconhecimento do tema e/ou do assunto a ser comentado na revisão integrativa, englobando a busca por questionamentos acerca do tema ou parâmetros que possam indicar uma linha de pesquisa e, em seguida, utilizar dos descritores para facilitar a busca dos estudos;

Encontrar na literatura artigos que referenciam o tema, utilizando ferramentas como *Google*

Scholar e *Scielo*;

- Sintetizar, a partir das pesquisas, dados e informações com auxílio do instrumento adaptado;

- Interpretação dos resultados;

- Construção do conhecimento provindo da síntese de informações a partir dos artigos analisados.

3 ANÁLISE DOS DADOS

Para esta revisão foram analisados 18 (dezoito) artigos publicados entre os anos de 2001 e 2021 em periódicos com qualificação entre A1 e B4 pelo sistema QUALIS.

Destes artigos, 8 (oito) provenientes da plataforma Scielo e 10 (dez) da plataforma Google Scholar. Destes artigos 6 (seis) são de produção original e 12 (doze) revisão de literatura. Com relação ao tema dos artigos, houve maior predominância de estudos relacionados ao câncer com o percentual de 55,6%, relativo a 100% dos artigos e, por fim, 38,9% das pesquisas voltados para o Sistema Imunológico. Podem ser verificadas na tabela 1, informações pertinentes aos artigos consultados.

Tabela 1 – Distribuição dos estudos segundo os autores, periódico, qualis da revista e nome do artigo.

Autores	Periódico	Qualis da Revista	Nome do Artigo
1. (BORTONCELLO et al, 2013)	Ciência em Movimento	A4	Células Natural Killer e seu potencial na imunoterapia contra o câncer
2. (CRUVINEL et al., 2010)	Revista Brasileira de Reumatologia.	B1	Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.
3. (GIACOMINI, 2012)	Revista UniCesumar	B4	Técnicas e Perspectivas de Tratamentos Imunoterápicos em Câncer.
4. (JÚNIOR et al,2020)	Revista de Medicina	B3	Imunoterapia.
5. (LUCHS; PANTALEÃO,2010)	Revista Instituto Adolfo Lutz.	A1	Câncer e modelos experimentais de tumores murinos.
6. (MEDEIROS et al., 2015)	Cadernos de Saúde Pública.	A2	Análise dosdeterminantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil.
7. (OLIVEIRA et al., 2019)	Texto e Contexto - Enfermagem	A2	Segurança do Paciente na Administração de Quimioterapia Antineoplásica e Imunoterápicos para Tratamento Oncológico.
8. (SARNI et al., 2010)	Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia.	B1	Micronutrientes e sistema imunológico.

9.	(SILVA et al., 2015)	Revista Brasileira de Oncologia Clínica.	B1	Ipilimumabe no tratamento do melanomametastático.
10.	(TARTARI et al., 2010)	Revista Brasileira de Cancerologia.	B1	Perfil Nutricional de Pacientes em Tratamento Quimioterápico em um Ambulatório Especializado em Quimioterapia.

FONTE: os autores.

Na tabela 2, os artigos foram dispostos de forma sucinta quanto ao objetivo, metodologia, resultados e discussão/conclusão.

Tabela 2 – Distribuição dos estudos segundo o objetivo, método, resultado e conclusão/recomendação.

Objetivo	Método	Resultado	Conclusão/ Recomendação
1. Avaliar o potencial das células Natural Killer's no combate ao câncer.	Artigo de revisão.	As células Natural Killer's demonstram uma possível técnica imunoterápica.	A utilização das células Natural Killer's pode trazer muitos benefícios porém, necessita-se de estudos mais aprofundados.
2. Compreender o funcionamento do Sistema Imunológico com ênfase na Imunidade Inata e nos estímulos inflamatórios.	Apresentação sequenciada de conceitos através de referenciais bibliográficos.	As doenças autoimunes são distúrbios inflamatórios crônicos. Não foi possível descobrir a correta etiologia do lúpus eritematoso sistêmico, da artrite reumatoide e da esclerose sistêmica.	Sabe-se muito sobre a pesquisa e produção dos anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes que possam interagir com a Imunidade Inata, trazendo mudanças significativas na reversão dos quadros inflamatórios.

3. Apresentar as recentes descobertas que envolvem o desenvolvimento do câncer e as formas de tratamento imunoterápicas com ênfase na vacina anti-câncer.

Revisão bibliográfica de artigos científicos.

As terapias provindas da utilização do Sistema Imunológico apresentam pontos positivos e estão evoluindo rapidamente na esfera médica.

Estudos vêm comparando a utilização desses métodos imunoterápicos com as formas convencionais de tratamento do câncer, em relação ao custo benefício.
4. Definir as formas de tratamentos imunoterápicos e como são e podem ser utilizados no tratamento do câncer.

Análise de dados da base Pubmed com a valiação de artigos publicados nos últimos dez anos (2008-2018).

Os resultados demonstram uma boa perspectiva de tratamento eficaz com o uso da imunoterapia.

A imunoterapia está se desenvolvendo no ramo da medicina muito rapidamente e pode trazer muitas melhorias.
5. Entender através da literatura, o funcionamento das técnicas aplicadas ao estudo do desenvolvimento de tumores em modelos murinos.

Análise de artigos científicos.

Os modelos murinos trouxeram compreensão acerca do desenvolvimento do processo cancerígeno envolvendo metástase.

Através dos estudos em modelos murinos, foi possível entender como certas drogas reagiriam no combate ao crescimento tumoral no organismo humano.
6. Discorrer sobre o período de tempo entre a descoberta do diagnóstico e o início do tratamento de câncer de mama em mulheres e seus determinantes.

Análise de dados retrospectivos de base hospitalar.

Mulheres acima de 60 anos apresentaram maior tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento.

É de extrema importância a verificação dos fatores que modificam drasticamente o tempo entre o diagnóstico e o tratamento de mulheres com câncer de mama.

-
- | | | | |
|--|---|--|--|
| 7. Identificar às características científicas veiculadas a segurança do paciente oncológico quando na administração de quimioterápicos e imunoterápicos. | às Scoping review. | Foram analisados 14.444 registros e 47 estudos para a revisão. A maior parte das publicações tinha abordagem qualitativa. | A segurança dos pacientes está baseada na educação de enfermeiros e nos padrões e processos de segurança na prevenção de trocas de fármacos. |
| 8. Entender se a alimentação carente de certos nutrientes pode dificultar a resposta imunológica e favorecer doenças alérgicas. | a Revisão bibliográfica. | Indícios mostram que uma dieta rica em antioxidantes previne o desenvolvimento de quadros alérgicos. | A dieta equilibrada com nutrientes pode ser uma medida profilática contra doenças que envolvem o Sistema Imunológico. |
| 9. Correlacionar o anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 com a potencialização da atividade linfocitária contra o tumor. | o Revisão bibliográfica. | O inibidor do CTLA-4 pode ser considerado uma ótima alternativa de tratamento para pacientes que ainda não receberam nenhum tipo de terapia. | A Imunoterapia é promissora no tratamento do câncer, combinando ou não com o ipilimumabe. |
| 10. Analisar o perfil nutricional de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. | O estudo foi realizado no Ambulatório de Quimioterapia do Hospital Santa Rita em Porto Alegre, no Rio Grande do Sul. A amostragem constitui de 50 pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos de idade. | Foi observado um aumento de peso entre os pacientes. Com destaque a aqueles que apresentaram tumor de mama, intestino e útero, apesar da diferença amostral. | A avaliação nutricional dos pacientes oncológicos é de muita importância, visto que refletem no quadro de recuperação de cada paciente. |

FONTE: Os autores.

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

O câncer é uma patologia que se inicia no organismo a partir de um leque de fatores, as causas são múltiplas e se estruturam em aspectos ambientais, socioeconômicos, culturais e no estilo de vida, podendo levar a destruição dos tecidos e metástase. A

predisposição hereditária e a exposição a agentes lesivos promovem a diferenciação dos proto-oncogenes em oncogenes, primeiro estágio de evolução cancerígena. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), existe uma projeção para 2.030 de mais de 10 milhões de mortes pelo câncer (PANTALEÃO et al, 2010).

As causas e os mecanismos que colaboram para o desenvolvimento do tumor são discutidos com frequência e atualmente sabe-se que sua origem parte de fatores genéticos e ambientais, por vezes, se dá pelo conjunto de todos esses elementos. O câncer contempla um alto índice de mortalidade, somente para neoplasias de mama, foram registrados nos últimos cinco anos, um pouco mais de 521 mil óbitos, o que traz a reflexão de que não há muitas expectativas de sobrevida, principalmente para os indivíduos em quadros terminais (MEDEIROS et al, 2015).

O câncer, em relação ao Sistema Imunológico, se adequa ao tipo de reposta adaptativa que se dá através da sinapse imunológica entre linfócito T citotóxico (CTL) e célula-alvo (cancerígena), fator inicial para a diferenciação de linfócitos T próprios. Por intermédio de mutações no Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) ou nos genes essenciais no processamento do antígeno, a resposta imunológica é dificultada por baixo reconhecimento entre o tumor e a célula imune (JÚNIOR et al, 2010).

De acordo com os autores citados na Tabela 1 de número 7 - Oliveira e colaboradores (2019) - vários são os tratamentos contra o câncer existentes, porém, o tratamento imunoterápico possui uma alta afinidade por células tumorais e menores chances de toxicidade medicamentosa como acontece na quimioterapia, por exemplo. Apesar desses pontos positivos, vale ressaltar que a imunoterapia antitumoral age diferentemente de um organismo para outro e sua ação é baseada na fisiopatologia observada em cada paciente.

O conhecimento acerca da evolução tumoral e da ação de células imunológicas levaram cientistas a procurarem tratamentos que possam facilitar a cura do câncer e promover mais qualidade de vida aos pacientes, dessa forma, iniciaram-se as pesquisas e descobertas provindas da imunoterapia, já que ela atua aumentando ou diminuindo compostos da resposta imune. Várias são as formas de tratamento, incluindo a produção de anticorpos monoclonais; inibidores dos check-points imunes; vacinas contra o câncer e imunoterapias não específicas, porém, é necessário analisar o custo benefício e as chances de sucesso em cada paciente (JÚNIOR et al, 2020).

Uma dessas descobertas foi a ação de proteínas imunossupressoras liberadas pelos tumores e a expressão de proteínas de superfícies inibidoras de acesso ao receptor, que afetam consideravelmente a resposta imunológica e o regresso tumoral somente pelo sistema imune. Citado pelos autores incluídos na Tabela 2 de número 9, este fato pôde dar início a pesquisa de anticorpos contra a PD1 e CTLA-4 proteínas responsáveis pelo atraso da ação imunológica- descobertos, recentemente, por modelos experimentais e considerados de grande avanço, já que essas proteínas de membrana regulam negativamente as respostas imunes, achado este que colabora para o avanço da imunoterapia (SILVA et al, 2015).

Outro autor da Tabela 2 indicado pelo número 3, afirma a possibilidade de tratamento imunoterápico que é a vacina terapêutica. Auxiliadora de resposta imunológica frente a tumores, ela adentra no organismo carregando antígenos tumorais para que as células da imunidade adaptativa sejam capazes de atuar especificamente e ganhar memória de ataque. Apesar de sua aplicabilidade ter sido comprovada, abrange muitas limitações. A especificidade de cada organismo promove um alto custo e tempo de produção para que cada indivíduo receba o método terapêutico indicado, por esse motivo a população em geral fica desamparada (GIACOMINI, 2009).

Estudos também apontam a importância das células Natural Killer's ou (NK's) na regressão tumoral. Constituintes das células de defesa as (NK's) são responsáveis por provocar apoptose celular em seu alvo específico, podendo ser utilizadas especificamente contra o tumor (BORTONCELLO et al, 2013).

Diferente das recém-descobertas imunoterápicas, os tratamentos convencionais como a quimioterapia e radioterapia, são mais compatíveis com a realidade pelo fato de haver maior facilidade de acesso da população ao tratamento e por não demonstrar um custo relativamente elevado. Mesmo com alguns pontos positivos de relevância, a quimioterapia constitui um tratamento que altera, não somente células cancerígenas desejáveis, mas também todo o complexo celular sistêmico e, para o paciente, isso pode corroborar para mais sofrimento físico e psicológico, dependendo dos agentes antineoplásicos e da concentração plasmática da droga no organismo (SAWADA et al, 2009).

O tratamento quimioterápico pode alterar também o nível energético sistêmico, esse fato pode ser comprovado por um estudo descritivo realizado pelos autores no

Ambulatório de Quimioterapia do Hospital Santa Rita, em Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, no qual foi confirmada a debilidade proteica e dos níveis de cálcio nos pacientes oncológicos estudados (TARTARI et al, 2009).

5 CONCLUSÃO

O câncer é uma enfermidade global e é diretamente relacionado com os hábitos de vida. Por esse motivo, é possível compreender a sua evolução com o passar dos anos à medida que a população deixa de se alimentar e dormir adequadamente, fato indicativo dos efeitos da globalização. Tratamentos como a quimioterapia, hormonioterapia e cirurgia oncológica podem aumentar consideravelmente a chances de cura, porém, isso não acontece da mesma forma para todos os indivíduos. É nesse momento que a imunoterapia cresce entre os centros oncológicos, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais, proteínas e substâncias de complemento ao sistema imunológico pode trazer efeitos benéficos que perdurariam por anos. A partir do exposto, é possível concluir que a medicina evolui constantemente a procura do tratamento mais eficaz. Atualmente, é fato que a imunoterapia constitui um método terapêutico de bastante eficiência, porém como todos os outros tratamentos, é necessário que se tenha mais estudos acerca da sua aplicação na saúde pública, para que também esteja disponível para todas as pessoas.

REFERÊNCIAS

BATISTA, D. R. R.; MATTOS, M.; SILVA, F. F. Convivendo com o Câncer: do diagnóstico ao tratamento. **Rev. Enferm. UFSM.**, vol.5, n.3, p.499-510, 2015.

BORTONCELLO, B. P.; ALMEIDA, F. B.; PERES, A. Células Natural Killer e seu potencial na imunoterapia contra o câncer. **Ciência em Movimento.**, vol.15, n.30, p. 17-25, 2013.

CRUVINEL, W. M., JÚNIOR, D. M.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Sistema imunitário - Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia.**, vol.50, n.4, p.434-461, 2010.

FREIRE, M. E. M.; COSTA, F. S. G.; LIMA, R. A. G.; SAWADA, N. O. Qualidade de vida relacionada com Câncer em cuidados paliativos. **Texto e Contexto Enfermagem.**, vol.27, n.2, p.2-13, 2018.

GIACOMINI, G. **Técnicas e Perspectivas de Tratamentos Imunoterápicos em Câncer.** 2012. 61 f. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Campus de Rio Claro, 2012.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Estatísticas de câncer.** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 17.fev.2021.

JÚNIOR, D. M.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; CRUVINEL, W. M.; ANDRADE, L. E. C.; SILVA, N. P. Sistema imunitário - parte II. fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Rev. Bras. Reumatol.**, vol.50, n.5, 2010.

JÚNIOR, A. T. F.; REIS, B. S.; ZORZANELLI, B. A. C.; SADOVSKY, C. I.; CARLETTI, E. Z. B. Imunoterapia. **Revista de Medicina.**, vol. 99, n. 2, 2020.

LUCHS, A.; PANTALEÃO, C. Câncer e modelos experimentais de tumores murinos. **Rev. Inst. Adolfo Lutz (Impr.).**, vol. 69, n. 4, p. 439-445, 2010.

MARTIN, N. A.; PACHECO-CRUZ, G.; MANCERA, P. F. A. Um modelo matemático de câncer com quimioterapia e imunoterapia. **Proc. Ser. Braz. Soci. Appl. Comp. Math.**, v.3, n.1, p.010046-6, 2015.

MEDEIROS, G. C.; BERGMANN, A.; AGUIAR, S. S.; THULER, L. C. S. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. **Cad. Saúde Pública.**, vol. 31, n. 6, p. 1269-1282, 2015.

OLIVEIRA, B. A.; GOMIDE, L. M. M. Imunoterapia no tratamento do Câncer. **Rev. Intersaude.**, v.1, n.2, p.89-100, 2020.

OLIVEIRA, P. P.; SANTOS, V. E. P.; BEZERRIL, M. S.; ANDRADE, F. B.; PAIVA,

R. M.; SILVEIRA, E. A. A. Segurança do Paciente na Administração de Quimioterapia Antineoplásica e Imunoterápicos para Tratamento Oncológico: SCOPING REVIEW. **Texto e Contexto - Enferm.**, vol. 28, n. 2, p. 1-18, 2019.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **OMS propõe medidas para salvar 7 milhões de vidas ameaçadas pelo câncer.** Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php>. Acesso em: 18.mar, 2021.

POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta. Paul. Enferm.**, vol. 22, n. 4, p. 434-438, 2009.

SARNI, R. O. S.; SOUZA, F. I. S.; COCCO, R. R.; MALLOZI, M. C.; SOLÉ, D. Micronutrientes e sistema imunológico. **Rev. bras. alerg. Imunopatol.**, vol. 33, n. 1, p. 8-13, 2010.

SAWADA, N. O.; NICOLUSSI, A. C.; OKINO, L.; CARDOZO, F. M. C.; ZAGO, M. M. F. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. **Rev. esc. Enferm, USP.**, vol.43, n.3, 2009.

SILVA, M. J. B.; GIFONI, M. A. C.; BERTONI, V. D.; WAINSTEIN, A. J. A.; MELO, A. C.; CAMARGO, V. P.; FRANKE, F. A. Ipilimumabe no tratamento do melanoma metastático. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, vol. 11, n. 39, p. 29-36, 2015.

TARTARI, R. F.; BUSNELLO, F. M.; NUNES, C. H. A. Perfil Nutricional de Pacientes em Tratamento Quimioterápico em um Ambulatório Especializado em Quimioterapia. **Revista Brasileira de Cancerologia.**, vol. 56, n. 1, p. 43-50, 2010.

YAMAMOTO, G. R. I.; PORTINHO, C. P. Sistema complemento: Ativação, Regulação e Deficiências Congênitas e Adquiridas. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, vol. 47, n. 1, p. 41-51, 2001.

WIND, M. M.; FERNANDES, L. M. S.; PINHEIRO, D. H. P; FERREIRA, V. R.; GABRIEL, A. C. G.; CORREIA, S. F.; SILVA, C. T. X. Câncer de Pênis: Aspectos Epidemiológicos, Psicológicos e Fatores de Risco. **Revista Brazilian Journal of Development**, vol. 5, n. 9, 2019.