

EFETIVIDADE DO NIVOLUMABE NO TRATAMENTO DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (CPCNP): UMA ABORDAGEM FARMACOTERAPÊUTICA

EFFECTIVENESS OF NIVOLUMAB IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA (NSCLC): A PHARMACOTHERAPEUTIC APPROACH

Lorryne Paiva de **Melo**¹, Juliana de Oliveira **Rosa**², Vinícius Barreto da **Silva**³

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 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 à 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 imunomoduladora; Nivolumab; CPCNP.

ABSTRACT

Introduction: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a malignant cancer with a high incidence in Brazil and worldwide. It presents various first- and second-line treatment options, such as Nivolumab, which binds to the PD-1 receptor on T cells, inhibiting their action. **Objective:** To review the literature and present the efficacy of first- and second-line treatments for non-small cell lung cancer (NSCLC), specifically Nivolumab, indicated for the treatment of NSCLC. **Methods:** A nine-month literature review was conducted, selecting 6 articles from the following databases: Virtual Health Library (VHL), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Google Scholar, and the Brazilian National Cancer Institute (INCA), which discuss the evaluation of the effectiveness of treatments for non-small cell lung cancer (NSCLC). **Results:** Currently, there are several options for the treatment of NSCLC, such as chemotherapy based on docetaxel, cisplatin, and etoposide, and immunotherapy such as ipilimumab. The immunotherapy agent Nivolumab has been shown to be a promising option for the treatment of local, advanced, or metastatic non-small cell lung cancer, especially in patients who have progressed after platinum-based chemotherapy. In studies, Nivolumab showed a statistically significant improvement in overall survival compared to conventional treatment with docetaxel. Additionally, the combination of Nivolumab with other agents, such as anti-CTLA-4, is being investigated to potentiate antitumor activity, although this approach may be associated with a higher incidence of adverse events.

Conclusion: Given the complexity of lung cancer, it is crucial to develop multifaceted approaches for diagnosis and treatment. The choice between immunotherapy and chemotherapy depends on several factors, highlighting the need for an individualized approach. It is essential to consider the limitations of the studies and ensure equitable access to treatments, as well as continuous investments in research for therapeutic advances and prevention.

KEYWORDS: Antineoplastic agents; Immunomodulatory chemotherapy; Nivolumab; NSCLC.

INTRODUÇÃO

A malignidade do câncer de pulmão se manifesta pela proliferação rápida e desordenada de células cancerígenas que invadem os tecidos pulmonares, podendo ou não se disseminarem para outros órgãos¹. É uma patologia que tem incidência de 11,4%, alta taxa de mortalidade e baixa taxa de cura². O diagnóstico do câncer de pulmão geralmente é tardio, pois em sua fase inicial os sintomas são inespecíficos³.

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 a um risco estimado de 15,06 casos por 100 mil habitantes, sendo 18.020 em homens e 14.540 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 17,06 casos novos a cada 100 mil homens e de 13,15 a cada 100 mil mulheres².

No carcinoma de pulmão, a persistência de um agente lesivo sobre as células propicia o acúmulo de mutações, isso leva à ativação gênica e facilita a atividade cancerígena nas células mutadas (proto-oncogenes). Após a ativação, esses genes passam a ser chamados de oncogenes, que correspondem a genes supressores e acumuladores de tumor que promovem danos à 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 3p⁴.

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 íntima relação com o esôfago, medula espinhal e coração, deve-se também observar com atenção a existência de focos metastáticos nesses órgãos⁵.

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 neuroendócrinos². Essa classificação se dá para fins terapêuticos e de prognóstico. O câncer de pulmão de células pequenas (CPCNP) corresponde a 15% dos casos, e é de evolução clínica mais agressiva. Devido à 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^{6,7}.

O tratamento para 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^{8,9}.

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 quimioterapia¹⁰.

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 aos 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 sobrevida¹¹.

A imunoterapia, considerada um avanço promissor segundo a Sociedade Norte-Americana de Oncologia Clínica (ASCO)¹², é uma terapia eficiente por estimular o próprio organismo a 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, têm 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 T¹.

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 Nivolumabe¹³.

Portanto, objetivou-se a realização de uma revisão da literatura sobre o carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP), com ênfase na eficácia dos tratamentos de primeira e segunda linha. Particularmente, buscou-se avaliar o papel do Nivolumabe (OPDIVO®) como uma opção terapêutica para pacientes com CPCNP avançado ou metastático.

METODOLOGIA

O trabalho é uma revisão bibliográfica que discorre sobre a eficácia dos tratamentos de primeira e segunda linha, especialmente, o Nivolumabe 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 à 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

De uma forma geral, o esquema terapêutico padrão para a quimioterapia prévia ou adjuvante do CPCNP é a associação de um antineoplásico da classe dos agentes alquilantes com um inibidor DNA topoisomerase II. Entretanto, quando possível, o tratamento é feito com um esquema terapêutico de platina e um segundo agente antineoplásico (inibidores de angiogênese), onde demonstrou, em ensaios clínicos, melhores resultados de sobrevida. Dessa forma, na Tabela 1, são apresentados os esquemas terapêuticos utilizados para o CPCNP.

Tabela 1. Esquema terapêutico padrão utilizados no CPCNP.

Medicamento	Classe	Mecanismo de Ação	Linha de Tratamento
Cisplatina, Carboplatina	Alquilante	Danifica o DNA	1ª e 2ª linha
Bevacizumabe	Inibidor da angiogênese	Impede a formação de novos vasos sanguíneos	1ª e 2ª linha
Paclitaxel	Taxano	Impede a divisão celular	1ª e 2ª linha
Cetuximabe	Anticorpo monoclonal	Bloqueia o receptor EGFR	1ª linha em pacientes com mutação EGFR
Vinorelbina	Alcaloide da vinca	Impede a divisão celular	1ª e 2ª linha
Erlotinibe, Gefitinib	Inibidor de tirosina quinase	Bloqueia o receptor EGFR	1ª linha em pacientes com mutação EGFR
Permetrexede	Antimetabólito	Inibe a síntese de ácidos nucleicos	1ª e 2ª linha

Fonte: Os autores.



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-1 é 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 em uma 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 endógena¹⁴.

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 clínico¹⁴.

Um outro estudo realizado em 2015, comparou o índice de sobrevida global, taxa de resposta objetiva, sobrevida sem progressão, segurança e eficácia entre o Nivolumabe 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 Nivolumabe 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 Nivolumabe foi associado a uma melhora 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 CPCNP¹³.

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 imune¹³. Em 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 semanas¹⁴. 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 combinada¹³. 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 CPCNP¹⁰.

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, 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 Pemetrexede. 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)¹⁵.

Com base nos dados apresentados na Tabela 2, que compara estudos sobre quimioterapia e imunoterapia, observa-se que as abordagens imunoterápicas, como o uso de Nivolumabe (anti PD-1), apresentam taxas de sobrevida global significativamente superior, alcançando até 52%, em comparação com tratamentos exclusivamente quimioterápicos.

Tabela 2. Comparação dos estudos envolvendo quimioterapia e imunoterapia.

Autor (es)	Terapia	Fármaco	Classe Farmacológica	Taxa de Sobrevida Global
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica ¹⁴	Quimioterapia	Docetaxel	taxóide	14%
	Imunoterapia	Nivolumabe	anti PD-1	52%
Brahmer ¹³	Quimioterapia	Docetaxel	taxóide	24%
	Imunoterapia	Nivolumabe	anti PD-1	42%
Jason Luke e Patrick Ott ¹⁰	Imunoterapia	Ipilimumabe	anti-CTLA-4	17%
	Imunoterapia	Nivolumabe	anti PD-1	32%
	Imunoterapia + Imunoterapia	Ipilimumabe + Nivolumabe	anti-CTLA-4 + anti PD-1	42%
PAPILLON ¹⁵	Imunoterapia + Quimioterapia	Amivantamabe + Carboplatina e Pemetrexede	anti-EGFR-MET + alquilante e antifolato	31%
	Quimioterapia	Carboplatina e Pemetrexede	alquilante e antifolato	3%

Fonte: Os autores.

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 maior 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 2016¹⁶.

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 dos 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 pacientes¹⁶.

É importante ressaltar a variedade de combinações terapêuticas em estudo para o tratamento do CPCNP, incluindo a combinação de Nivolumabe 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.

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.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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.

AFILIAÇÃO

1. Graduanda em Farmácia. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas e da Vida, Goiânia - GO, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-1717-279>. E-mail: lorrynepmelo@outlook.com
2. Mestrado em Medicina Tropical. Universidade Federal de Goiás. Laboratório Rômulo Rocha. Goiânia - GO, Brasil.
3. Doutorado em Ciências Farmacêuticas. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas e da Vida. Goiânia - GO, Brasil.

ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um [link](#) para o Creative Licença Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site creativecommons.org/licenses/by/4.0/

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (BR). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2011. 128 p.
2. Instituto Nacional de Câncer (BR). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2022.
3. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112.
4. Brasileiro-Filho G. *Bogliolo Patologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
5. Carvalho H, Gonçalves J, Mello MDL. Epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e estadiamento clínico [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2001. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/seminario-radioterapia-capitulo-quatro-cancer-de-pulmao.pdf>.
6. Gonçalves SCA, Oliveira BS, Lopes DVS. Análise da eficácia do nivolumab no tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células. *Rev Rede Cuid Saúde*. 2021;15(2).
7. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733-742.
8. Oliveira ACSM, Silva AVA, Alves M, Cronemberger E, Carneiro BA, Melo JC, et al. Molecular profile of non-small cell lung cancer in northeastern Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(3).
9. 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;6(1):55-63.
10. Luke JJ, Ott PA. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget*. 2015;6(6):3479-3492.
11. 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;6(2):244-85.
12. Moreno BH, Ribas A. Antiprogrammed cell death protein1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br. J. Cancer*. 2015;112:1421-1427.
13. Brahmer J. Nivolumabe versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;373(2):123-135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627
14. Bristol Myers Squibb. Opdivo SOL INJ Resultados de Eficácia [Internet]. São Paulo: Bristol Myers Squibb; 2023 [citado em 19 Nov 2023]. Disponível em: https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/hcp/bulas-profissionais-otimizadas/Opdivo_SOL_INJ_Resultados%20de%20Efic%C3%A1cia.pdf.
15. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Bao L, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with *EGFR* Exon 20



- Insertions. N Engl J Med [Internet]. 2023;389(22):2039-2051.
doi:10.1056/NEJMoa2306441
16. Tran B, Voskoboynik M, Kim SW, Lemech C, Carcereny E, Rha SJ, et.
al. Abstract CT016: MEDI5752, a novel PD-1/CTLA-4 bispecific

checkpoint inhibitor for advanced solid tumors: First-in-human
study. Cancer Res. 2022;82(12_Supplement):CT016-6.

DATA DE PUBLICAÇÃO: 07 de março de 2025