

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

DEYVSON TEIXEIRA DE ALMEIDA SANTOS

**IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE
PULMÃO**

Paracatu

2019

DEYVSON TEIXEIRA DE ALMEIDA SANTOS

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Imunologia aplicada

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Paracatu

2019

DEYVSON TEIXEIRA DE ALMEIDA SANTOS

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Imunologia aplicada.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Banca Examinadora:

Paracatu – MG, ____ de _____ de _____.

Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Centro Universitário Atenas

Prof. MSc. Maria Jaciara Ferreira Trindade

Centro Universitário Atenas

Prof. MSc. Layla Paola de Melo Lamberti

Centro Universitário Atenas

Eu dedico a minha mãe, Selma Maria por todo o apoio que me deu para que eu conseguisse realizar os meus objetivos, e por estar sempre ao meu lado em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço com todo meu amor a minha mãe, Selma Maria por toda força, apoio, dedicação e por acreditar que tudo é possível.

A todos os meus colegas que fiz durante as viagens de ônibus para a faculdade, em especial a Marli, Carlinda e Regiane que sempre me ajudaram quando eu precisei, obrigado meninas. Não poderia me esquecer também do motorista do ônibus Vagner, que me esperou inúmeras vezes quando precisei.

Aos meus colegas de sala que fiz nessa jornada, em especial a Erica, Patrícia, Raquel, Luma, Sara e Jackeline que sempre me ajudaram em tudo que precisei, obrigado por tornar meus dias de acadêmico mais alegres.

Agradeço de todo coração ao Igor que foi meu pai, amigo, chefe, irmão que me ajudou a passar por todas as dificuldades no meu serviço e sendo bastante flexível na minha jornada de trabalho e pelas vezes que precisei faltar. E também a família dele, que agora eu também faço parte, obrigado por todo apoio e amor a minha outra mãe Adriana e minhas irmãs Mickaelly e Lara.

A minha orientadora ninja Maria Jaciara Ferreira Trindade e ao meu orientador Douglas Gabriel Pereira, seres de luz e paz que me forneceram todo apoio possível, obrigado por compartilhar conhecimentos e experiências, sem vocês esse trabalho academia não seria possível.

E por último, mas não menos importante eu agradeço a mim mesmo, pelo simples fato de conseguir realizar esse trabalho, foram várias lágrimas de estresses causados para realização desse trabalho.

RESUMO

O câncer é uma doença ocasionada por vários motivos, sendo originada pelo desenvolvimento irregular e multiplicação descontrolado das células, dando origem a um tumor, essa doença atinge grande parte da população em todo o mundo. O papel do sistema imunológico é distinguir e acabar com as reproduções de células modificadas, porém o câncer é resistente e usa estruturas que ajuda a enganar e dribla as defesas dos resultados imunológicos do corpo. A imunoterapia tem se destacado bastante nos últimos anos, como o tratamento mais promissor no controle e no combate ao câncer com resposta bastante positiva e significativa, mesmo em pacientes com a doença já em estado avançado. A utilização de métodos que proporcionam um tratamento menos agressivo e de baixo efeitos colaterais é o que vem sendo pesquisado e estudado com a imunoterapia, trazendo uma melhor qualidade de vida e proporcionado menos sofrimento ao paciente. Sendo assim, esse trabalho tem como finalidade identificar e compreender as ações da resposta imunitária do sistema imunológico no combate ao câncer.

Palavras-chave: Imunoterapia, câncer, sistema imunológico.

ABSTRACT

Cancer is a disease caused by several reasons, being caused by the irregular development and uncontrolled multiplication of the cells, giving rise to a tumor, this disease affects a large part of the population worldwide. The role of the immune system is to distinguish and do away with reproductions of modified cells, but the cancer is resistant and uses structures that help to deceive and dribble the defenses of the body's immune results. Immunotherapy has been prominent in recent years, as the most promising treatment in the control and fight against cancer with a very positive and significant response, even in patients with the disease in an advanced state. The use of methods that provide a less aggressive treatment and low side effects is what has been researched and studied with immunotherapy, bringing a better quality of life and provided less suffering to the patient. Thus, this work aims to identify and understand the actions of the immune response of the immune system in the fight against cancer.

Keywords: *Immunotherapy, cancer, immune system.*

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Principais estudos com inibidores de tirosina quinase de EGFR em pacientes com mutação de EGFR.....	24
---	----

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

ALK - *anaplastic lymphoma kinase*
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CEP - Comitê de Ética e Pesquisa Clínica
CFF - Conselho Federal de Farmácia
CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica
CPCNP - Carcinoma de pulmão de células não pequenas
CPPC - Carcinoma pulmão de pequenas células
EGFR - Receptor do fator de crescimento epidérmico
FDA - *Food and Drug Administration*
INCA - Instituto Nacional do Câncer
MS - Ministério da Saúde
OMS - Organização Mundial da Saúde
OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde
PD1 - Proteína de morte celular programada 1
PDL1 - Ligando da proteína de morte programado 1
PET - Tomografia por emissão pósitrons
QT - Quimioterapia
RM - Ressonância magnética
ROS1 - *Receptor tyrosine kinase*
SLP - Sobrevida livre de progressão
SUS - Sistema Único de Saúde
TC - Tomografia computadorizada
TKI - Inibidor de tirosina quinase
UICC - *Union for International Cancer control*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 PROBLEMA	12
1.2 HIPÓTESE	12
1.3 OBJETIVOS	12
1.3.1 OBJETIVOS GERAIS	12
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
1.4 JUSTIFICATIVA	13
1.5 METODOLOGIA	14
1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO	14
2 CÂNCER DE PULMÃO	15
2.1 ORIGENS DO CÂNCER DE PULMÃO	16
2.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PULMÃO	17
2.3 FORMAS DE DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PULMÃO	18
2.4 FORMAS DE TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO	21
3 IMUNOTERAPIA ASSOCIADA AO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO	23
4 ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO	28
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

Câncer é denominado um conjunto de células que se multiplicam de maneira desordenada podendo invadir outras regiões do corpo humano, já foram detectadas mais de 100 doenças caracterizadas como câncer (INCA, 2012).

No Brasil o câncer de pulmão é um dos fatores que mais causa mortalidades, sendo o segundo mais comum em homens e mulheres no Brasil, entre os novos casos de câncer, cerca de 13% são de câncer de pulmão. Segundo o *Global Burden of Disease Study* (2015), entre os tipos de câncer, o de pulmão corresponde cerca de 1,8 milhões de óbitos por ano no mundo. O Instituto Nacional do Câncer (INCA), só em 2016 calculou 596.000 novos casos, dos quais 28.220 foram de neoplasia pulmonar (ARAUJO et al., 2018).

A imunoterapia é um tratamento que consiste em alterar o sistema imunológico através de proteínas sintetizadas em laboratórios, ou em potencializar a força do sistema imunológico para que ele identifique e ataque as células cancerosas. A intenção da imunoterapia para a erradicação do câncer se dá através da sua grande especificidade por células tumorais e pela pouca toxicidade para as células saudáveis, ao contrário dos tratamentos já existentes como a quimioterapia e a radioterapia que são agressivas as células normais durante a divisão, e por vezes as células cancerosas são resistentes aos tratamentos convencionais (ROCHA, 2014).

Atualmente, o tratamento para o câncer de pulmão traz grandes avanços significativos para pacientes, através de medicamentos imunoterapicos como o Nivolumab e Pembrolizumab que são inibidoras de *check points* agindo freando o sistema imune, ajudando a reconhecer e destruir células cancerígenas. As novas terapias medicamentosas imunoterapicas devido ao alto custo ainda está longe de atender a toda a população portadora de câncer de pulmão, contudo existem várias empresas no mercado de medicamentos biológicos buscando ainda mais tratamentos contra o câncer, diversificando o mercado com a introdução de novas drogas que consequentemente trará redução e um preço mais justo para a população ter acesso, sem a necessidade de a escolha ser pautada por questões financeiras (SANTOS, 2018).

1.1 PROBLEMA

A imunoterapia teve grandes avanços a partir da compreensão da biologia do tumor e sua interação com o sistema imune, no entanto ela possui propriedades no combate ao câncer de pulmão?

1.2 HIPÓTESES

a) Estima-se que o nosso sistema imunológico tem o potencial de combater ou neutralizar células cancerígenas, pois consegue diferenciar células saudáveis de células tumorais malignas. Tendo como principal objetivo não danificar células normais e ter efeitos colaterais reduzidos. Com a imunoterapia, vamos estimular o sistema imunológico dos pacientes, que será “reativado” para atacar as células tumorais.

b) Acredita-se, portanto que o tratamento do câncer com imunoterapia pode ser feito basicamente de duas formas: estimulando o próprio sistema imune do paciente a trabalhar mais fortemente contra as células do câncer e oferecendo ao sistema imunológico componentes feitos em laboratório, como proteínas do sistema imune.

c) Sabe-se que os medicamentos imunoterápicos modernos impedem a ligação entre as proteínas PD-1 e PD-L1 que são produzidas respectivamente pelo sistema imunológico e pelas células cancerígenas permitindo assim a defesa contra o câncer.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar e descrever os avanços da imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão e suas evidências.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) definir imunoterapia para o câncer, enfatizando suas propriedades no combate ao câncer de pulmão;
- b) descrever os principais agentes imunoterapicos disponíveis para o tratamento do câncer de pulmão;
- c) compreender a importância da atuação do farmacêutico no tratamento do câncer de pulmão.

1.4 JUSTIFICATIVA

A proposta do estudo aqui apresentando partiu de que atualmente devido a sua importância epidemiológica, social e econômica, o câncer tem sido um dos problemas de saúde pública mais complexos que o sistema de saúde brasileiro enfrenta, dentre os tipos de câncer o de pulmão e o segundo mais comum em homens e mulheres no Brasil em virtude da prevalência do tabagismo, o mesmo se tornou uma das principais causas de morte evitáveis (INCA, 2012).

O sistema imunológico desempenha um importante papel no mecanismo de defesa contra o câncer, pois ele é constituído por um sistema de células que transitam no sangue, na linfa e no tecido conjuntivo, distribuídas numa rede complexa de órgãos linfáticos centrais, composto pelo timo e medula óssea e por órgãos linfáticos periféricos como o baço, gânglios linfáticos, tonsilas e apêndice (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2011).

Sendo assim, este trabalho tem como finalidade analisar e descrever os avanços da imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão e suas evidências. A imunoterapia para o tratamento do câncer de pulmão é uma forma utilizada para tratar tumores malignos através da estimulação do sistema imune com o uso de substâncias que modificam a resposta biológica, trazendo qualidade de vida para o paciente, sendo que o tratamento é menos agressivo, os medicamentos imunoterapicos sozinhos ou associados com a quimioterapia, reduziu drasticamente a chance de os tumores progredirem. A busca de métodos inovadores como a da imunoterapia vem dando ênfase para a redução de custos, e uma diminuição no tempo para a produção das vacinas imunoterapicas, sendo assim aumentando a

sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão metastático e reduzindo a taxa de mortalidade (GIACOMINI, MENEZES, 2012).

1.5 METODOLOGIA

O presente trabalho foi elaborado através de pesquisa bibliográfica exploratória que segundo GIL (2014) tem como finalidade desenvolver e modificar conceitos e ideias, tendo a formulação de problemas mais precisos de hipóteses pesquisáveis para estudos posteriores. O estudo foi embasado no levantamento bibliográfico sobre o tema imunoterapia para o tratamento do câncer de pulmão, visando analisar e descrever os avanços da imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão e suas evidências.

A temática abordada para sua construção foi explorada em artigos científicos publicados nos anos de 1999 a 2018 encontrados em bancos de dados acadêmicos como *Scielo*, *PubMed*, Google acadêmico e também nos livros de acervo da biblioteca do centro universitário Atenas. As palavras-chave empregadas foram: Câncer, Imunologia tumoral, Imunoterapia, câncer de pulmão.

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

CAPÍTULO 1 – Nesse capítulo são apresentadas a introdução do trabalho acadêmico, juntamente com o problema de pesquisa, as hipóteses, os objetivos: geral e os específicos, a justificativa, a metodologia e a estrutura do trabalho.

CAPÍTULO 2 – Nesse capítulo são expostos o que é câncer de pulmão, sua origem e epidemiologia bem como as formas de diagnóstico do mesmo.

CAPÍTULO 3 – No terceiro capítulo são descritos os principais medicamentos imunoterapicos para o tratamento de câncer de pulmão.

CAPÍTULO 4 – No último capítulo é relatado a atuação do farmacêutico e sua contribuição com a equipe multidisciplinar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS – Um breve resumo de todo o trabalho acadêmico.

2 CÂNCER DE PULMÃO

Toda estrutura do corpo humano é constituída por células que estão em constante divisão, processo considerado normal. A maior parte delas multiplicam-se e eventualmente morrem de maneira organizada sendo substituída por uma nova célula que o corpo necessite, mas células cancerosas não morrem e permanecem se multiplicando descontroladamente de maneira defeituosa. A multiplicação das células neoplásicas ocorre de maneira acelerada e desordenada, podendo dispersar-se para outras áreas do corpo, essa ocorrência é chamada de metástase (INCA, 2017).

As células neoplásicas são identificadas como uma doença com modificações nos genes do DNA, podendo ganhar ou perder mecanismos biológicos essenciais por meio de transmissão de genes, isto é, quando uma célula normal faz mitose gerando uma cópia que sofre mutação. As células tumorais são diferenciadas das normais por conter vantagens em seu ciclo celular e competir com as outras, pois são capazes de utilizar substâncias nutritivas em seu meio, tais como lipídeos, glicose e aminoácidos para o seu desenvolvimento. Quando presentes na circulação sanguínea as células tumorais adquire o mecanismo de ligação com plaquetas em sua volta para evitar ser identificado por linfócitos (MARTINS, 2003).

De acordo com Belizário, a célula adquire fenótipo cancerígeno quando assume tais características:

[...] considera-se neoplásica uma célula que adquire as seguintes vantagens metabólicas e capacidades biológicas: 1. perda do controle da proliferação e da divisão celular; 2. imortalização celular, devida à ativação da enzima telomerase; 3. presença de alterações (de forma e número) nos cromossomos; 4. perda das propriedades adesivas da membrana plasmática, que permite o reconhecimento célula-célula e a inibição por contato do movimento e crescimento celular; 5. perda de função e da capacidade de diferenciação ou especialização; 6. capacidade para invadir o tecido vizinho e formar metástases; e 7. capacidade de induzir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese). Evidências experimentais demonstram como certos fatores e mecanismos atuam na carcinogênese, possibilitando a uma célula adquirir essas capacidades e vantagens e se tornar maligna (BELIZÁRIO, 2002, p. 52).

A carcinogênese é o nome dado ao desenvolvimento do câncer, essa progressão ocorre vagarosamente ao decorrer de alguns anos para que uma célula neoplásica de início a um tumor perceptível. Durante a carcinogênese para a

formação de um tumor é necessário passar pelas etapas de iniciação que causa alterações nos genes, a promoção que transformam as células em malignas porém muitas vezes reversível e a última etapa a progressão que causa a reprodução desenfreada das células de modo irreversível (INCA, 2017).

A progressão do câncer se deve a combinação de vários fatores, que acontecem em alguns tipos de genes. O mecanismo de proteção do sistema imunológico é responsável pela identificação das células cancerígenas, de modo que a célula afetada ative a apoptose, mas quando possui erros ocasionados através de mutações podem favorecer a replicação descontrolada de células cancerosas, ocasionando na presença de hiperplasia e/ou displasia que podem ser verificadas no epitélio brônquico, precedente da manifestação de câncer de pulmão (MIRANDA et al., 2003).

Um exemplo específico de manifestação do câncer de pulmão é chamado de nódulo solitário, caracterizado pela lesão circular, sem cavidades e possuindo um diâmetro menor do que 3,0 cm, podendo ser identificado com alguns tipos de calcificações benigna, ou se confirmado que são calcificação de especificidade (excêntrica e pontilhada), há uma grande possibilidade de ser maligna. Existem diversas metodologias descritas para auxiliar e distinguir o nódulo solitário benigno do maligno, entretanto os únicos traços característicos de perfil benigno são o reconhecimento da calcificação dos tipos benignos e o não desenvolvimento da lesão pelo tempo de dois anos (BARCELLOS, 2002).

2.1 Origens do câncer de pulmão

O câncer de pulmão era considerado uma doença rara, atualmente se tornou umas das neoplasias mais fatal mundialmente. A partir da década de 20, houve um crescimento progressivo nos casos da doença, tornando-a uma epidemia no começo do século XXI em todo o mundo (ZAMBONI, 2002).

No Brasil e no mundo o câncer de pulmão tornou-se bem comum, com alarmante crescimento de óbitos populacional. Durante a década de 50 o câncer de pulmão foi considerado, para homens, a maior causa de morte oncológica, já na década de 80 esse quadro reverteu-se para a população do sexo feminino, sendo o mais frequente o adenocarcinoma (FERNANDES, 2017).

No ano de 1950, estudos mostraram a relação do tabagismo com o surgimento do câncer de pulmão. Foram necessários anos para que o governo e a população se descesse conta dos malefícios causados pelo uso do tabaco na gênese do câncer de pulmão, mesmo quando estudos mais antigos na Inglaterra em 1927, demonstravam que os índices de pessoas fumantes com câncer de pulmão eram maiores do que não fumantes (ZAMBONI, 2002).

Estima-se que na década de 2020 nos Estados Unidos da América (EUA), o câncer de pulmão seja uma das principais causas de mortalidade segundo o *Union for International Cancer control* (UICC), sendo maior prevalência em pacientes do sexo masculino tabagista (GIACOMELLI et al., 2017).

2.2 Epidemiologia do câncer de pulmão

A cada novo caso de câncer maligno no mundo, o câncer de pulmão corresponde cerca de 13% do total, sendo uma das mais prevalentes causas de óbito. Em 2016, Instituto Nacional de Câncer (INCA), mostrou o número de 596.000 pacientes com câncer, entre os quais 4,7% eram casos de câncer de pulmão. Em pacientes do sexo masculino o câncer de pulmão é o segundo que ocorre com mais frequência entre os tipos de câncer, e no sexo feminino em quarto lugar (ARAUJO et al., 2018).

O carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP), é o mais predominante tipo de câncer de pulmão, corresponde cerca de 85% dos eventuais senários de câncer de pulmão no mundo. Em 2012, só no Brasil foram contatados 23.493 óbitos por CPCNP, e naquele mesmo ano também foi registrado aproximadamente 1,6 milhões de mortes no mundo causados pelo CPCNP (FERNANDES, 2017).

Os 15% remanescentes são decorrência de câncer de pulmão de pequenas células (CPPC). O tabagismo é um dos fatores etiológico e significativos que mais se destaca como um potencial agravante para o crescimento dos números de casos de câncer de pulmão (HOCHHEGGER et al., 2015).

No Brasil por volta do ano de 1979 até o ano 2000, foi relatado mortes causada por câncer de pulmão, sendo 17,41 a cada 100 mil habitantes do sexo masculino e 7,72 a cada 100 mil habitantes do sexo feminino. Nos dias de hoje a

ocorrência de câncer de pulmão a nível mundial, segue em crescimento contínuo por volta de 0,5 ao ano (CARVALHO, JUNIOR, 2019).

2.3 Formas de diagnóstico do câncer de pulmão

O diagnóstico do câncer de pulmão, é realizado através da investigação dos sintomas identificados no paciente é os sinais característico da neoplasia mais exames complementares. A suspeita do câncer de pulmão se dar principalmente em pacientes que apresenta sinais de sintomas causados pelos efeitos locais ou sistêmico do tumor, ou que são observados através da radiografia do tórax pelos aspectos anormais (CARVALHO, JUNIOR, 2004).

2.3.1 Radiografia convencional

Mediante a radiografia utilizando-se a técnica habitual de raio x de PA e perfil, onde localiza e classifica as neoplasias pulmonares através das imagens dar-se a suspeita do câncer pulmonar, em alguns casos esse procedimento pode ser realizado de maneira não invasiva, ou seja, sem a utilização de estadiamento cirúrgico, e tendo um diagnóstico bastante claro e preciso (BARCELLOS, 2002).

2.3.2 Tomografia computadorizada

É recomendada a solicitação da tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior para todos os pacientes neoplásico submetidos a qualquer forma de tratamento, pois a mesma mostra detalhes claros da dimensão do tumor, além de sua posição em relação as estruturas do mediastino e parede torácica, o aparecimento de metástases em outros órgãos como fígado, glândulas adrenais, esqueleto ósseo torácico e também a presença de derrames pleurais ou pericárdicos pouco volumoso (CARVALHO, JUNIOR, 2019).

2.3.3 Ressonância magnética nuclear

Exame de Ressonância Magnética (RM) é benéfico na detecção de metástases pulmonares invasivo, bem como na avaliação da ampliação tumoral para

sítio anatômico de difícil observação no exame de TC, podendo ser poupada o uso de radiação ionizante. Forma de diagnóstico pouco utilizado devido ao seu alto custo, pois é considerado como padrão ouro e sua realização é menos disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Pesquisas atuais em comparação com o TC, mostram que o RM possui uma sensibilidade menor para descoberta de metástases pulmonares, principalmente para nódulos menores do que 5mm de diâmetro (DAVIS et al., 2005).

2.3.4 Tomografia por emissão pósitrons

Atualmente com a junção entre os métodos de diagnóstico Tomografia por emissão pósitrons (PET) e TC que ajuda na descoberta do câncer de pulmão por possibilitar um diagnóstico mais preciso e satisfatório. A PET associada a TC é mais proveitosa do que ela utilizada separadamente, principalmente na identificação das doenças linfonodal ou metástases. A forma de diagnóstico usada para identificar a presença de neoplasias em relação da diferença no metabolismo da glicose de células normais e neoplásicas, sendo que metabolizam a glicose mais rápido do que as células hormonais (CARVALHO, JUNIOR, 2004).

Imagens obtidas pelo PET/TC na verificação de casos duvidosos de câncer de pulmão ou até mesmo em casos confirmados, são de grande valia para observação funcional e morfológica de nódulos encontrados nos pulmões, estadiamento de tumores e rastreamento de possíveis metástases que o TC não conseguiu detectar se utilizado separadamente do PET (HOCHHEGGER et al., 2015).

2.3.5 Citologia do escarro

A técnica de escarro para determinar o diagnóstico de câncer de pulmão, um dos primeiros exames de escolha a ser realizado, é considerado um procedimento bastante antigo e submete-se de esfoliação natural de células neoplásicas, originário de fragmentos do tumor que constantemente mostram grande diferença celular. A citologia do escarro é um procedimento não invasivo, eficaz e que apresenta um custo relativamente baixo (MIRANDA et al., 2003).

Um exame de alto valor diagnóstico quando todo o processo da coleta e análise é feito corretamente. A eficácia do exame irá depender da qualidade da

amostra obtida, onde são feitas no mínimo cinco amostras coletadas em dias alternados. Menos de 1% dos exames realizados são falsos positivos, assim caracterizando-o como um dos métodos de ótima qualidade (CARVALHO, JUNIOR, 2004).

2.3.6 Broncoscopia flexível

É o método mais utilizado desde 1970, e um procedimento invasivo utilizando um tubo flexível contendo uma câmera na sua extremidade para filmar e fotografar as estruturas no interior dos pulmões. É inserida pelas vias superiores (pelo nariz ou pela boca) até atingir o local suspeito de câncer, retirando amostras teciduais para análise. Quando é possível a observação do tumor pela broncoscopia flexível o diagnóstico para câncer de pulmão é de aproximadamente 55% a 90% dos casos, mas para essa possibilidade é indispensável ter no mínimo cinco amostras e associações de métodos broncoscópicas, tais como lavados broncoalveolares, biópsias e aspiração por agulha (CARVALHO, JUNIOR, 2004; COSTA JR et al., 2018).

2.3.7 Biopsias

É utilizado quando os outros métodos de diagnóstico não são capazes de identificar a neoplasia ou quando há presença de metástases. Normalmente essa técnica é utilizada em conjunto com TC para obtenção de amostra pelo método de aspiração ou remoção de uma pequena parte do tecido para posterior análise (CARAZZAI et al., 2006).

2.3.8 Broncofibroscopia

Considerado um dos principais exames para o diagnóstico de câncer de pulmão a broncofibroscopia também se mostra bastante útil no estadiamento e no acompanhamento do tratamento do câncer de pulmão. É um método considerado simples, seguro de baixo índice de problemas durante o procedimento e bem aceito pelos pacientes. Cerca de 70% dos casos de câncer de pulmão são observados por meio da broncofibroscopia. O exame se mostra mais eficaz se associado ao lavado,

ao escovado e a biópsia com no mínimo três amostras de tecido brônquicos, de forma a ser possível saber o tipo de tumor em 90% das ocorrências (FERNANDEZ, JATENE, ZAMBONI, 2002).

2.4 Formas de tratamento do câncer de pulmão

Quando o câncer é diagnosticado precocemente possibilita ao paciente ter uma maior chance de sobrevivência do paciente, melhor qualidade de vida ou até mesmo levar a cura. Há três maneiras essenciais no combate ao câncer de pulmão: a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia. São utilizadas isoladamente ou associadas em concomitância, embora nos dias de hoje são poucos, os pacientes tratados com uma única terapia isolada, isso irá ser determinado de paciente para paciente (INCA, 2017).

2.4.1 Cirurgias

Somente uma pequena parte da população diagnosticada com câncer de pulmão é sujeita a cirurgia com finalidade de cura. São por volta de 25% da população com câncer de pulmão que utiliza essa modalidade. Nos dias de hoje no Brasil encontra-se cerca de 763 profissionais cirurgiões de tórax, a maioria próximos das regiões sudeste do território brasileiro e do sul do país. Cirurgias videoassistida pelo tórax estão aumentando cada vez mais no Brasil. A lobectomia é outro procedimento cirúrgico para pacientes com câncer de pulmão, com riscos de mortalidade entre 2,9% a 4,3% considerada em alta comparado com dados internacionais que mostram que no ano 2000 a taxa de óbito foi menos de 1%. Em um futuro próximo há expectativas de que novas técnicas como a cirurgia robótica esteja disponível para atender a população portadora de câncer de pulmão (ARAUJO et al., 2018).

2.4.2 Quimioterapia

A quimioterapia é um método de tratamento que ajuda a prolongar a sobrevivência de pacientes diagnosticado com câncer de pulmão, apesar disso somente uma pequena parte dos pacientes ocorrem a cura. A terapia com a quimioterapia

padrão compreende a combinação de substâncias provenientes da platina e do etoposido que são utilizados para retardar o crescimento de tumores. A quimioterapia é mais eficaz quando o tratamento é iniciado no começo da doença, dando mais chance de acurácia ao paciente (BRASIL, 2014).

2.4.3 Radioterapia

Uma das opções disponível para o tratamento de câncer de pulmão, é a utilização da radioterapia que consiste na utilização de radiação em porções extremamente precisa, com o objetivo de atuar na cura de tumores sólidos. São aplicadas doses menores distribuídas em diferentes dias, contudo se administrada em doses superiores pode-se reduzir os dias de tratamento. A radioterapia promove danos as células cancerígenas de maneira a causar o mínimo de lesão possível em tecidos com células saudáveis. A pratica desse recurso terapêutico pode reduzir as chances de recidivas após tratamentos como cirurgias e quimioterapias, bem como ajudar na sua complementação para possível acurácia (ALMODOVAR, 2006).

3 IMUNOTERAPIA ASSOCIADA AO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

A imunoterapia é um tratamento que utiliza substâncias medicamentosas que modificam a resposta imune e estimula o próprio sistema imunológico a atacar células cancerígenas de modo mais eficaz, impedindo a progressão de tumores e ocasionando a eliminando de células neoplásicas (ROCHA, 2014).

Nas últimas décadas, foram constatados através de pesquisas bastante relevantes a respeito de anomalias genéticas, que tiveram relação no descobrimento de vários tipos de tumores que provocam modificação genética decorrente do avanço de vários tipos de terapia alvo. As pesquisas também mostraram um bom entendimento sobre a relação de células cancerosas e o sistema imune, trazendo mais conhecimento para a criação de medicamentos imunoterapicos inovadores no tratamento de diversas variedades de câncer (KALIKS, 2016).

Poder utilizar terapias através de drogas imunoterapicas de primeira linha, traz ao paciente grandes expectativas de êxodo em seu tratamento. Isso também ajuda os pesquisadores a comparar e desenvolver medicamentos inovadores que tragam mais benefícios ao paciente. Comparar terapias tradicionais como a quimioterapia em relação a imunoterapia, traz grande benefício para a comunidade científica, pois com esses dados os centros de pesquisas oncológicas podem descobrir novas alternativas curativas para o câncer de pulmão (CASTRO, 2017).

O reconhecimento de genes que causam tumores malignos levou os pesquisadores em 2005 a criarem o *The Cancer Genome Atlas*, em português o atlas do genoma do câncer, que contribui para catalogar mutações genéticas causadores do câncer. A partir daí, já foram catalogados progressivamente mais de 20 genes de cânceres (KALIKS, 2016).

Nas últimas décadas, os atuais tratamentos para o câncer de pulmão, onde existe a ocorrência de mutações típicas já conhecidas, trazem grandes benefícios no aumento da sobrevida do paciente e também na capacidade de melhora na qualidade de vida do mesmo (CUSTODIO, 2016).

No Brasil poucos tratamentos já estão acessíveis em alguns centros de saúde particulares e no Sistema Único de Saúde (SUS). É o caso da gefitinibe e a erlotinibe, que vem trazendo resultados significativos, ambos no controle e tratamento de neoplasias metastática do pulmão do tipo gerado por mutação do gene de crescimento tumoral EGFR receptor do fator de crescimento epidérmico, em

inglês (*Epidermal Growth Factor Receptors*). Outras terapias já estão no mercado há algum tempo, mas são apenas encontradas na Europa e na América do Norte (KALIKS, 2016).

3.1 Inibidores da EGFR

Quando o EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) é estimulado, as células tumorais são capazes de ativar sinais de multiplicação impedindo o funcionamento da apoptose celular, intensificando o modo de proliferação, além disso possibilita a metástase para outros órgãos e induz o processo de formação de novos vasos sanguíneos. Portanto, o EGFR se mostra bastante relevante no tratamento de câncer de pulmão, principalmente do tipo CPCNP entre outras neoplasias (PIHA et al, 2011).

3.1.1 Gefitinibe

Moléculas de gefitinibe são inibidoras da fosforilação da proteína tirosina quinase do EGFR interferindo na sua comunicação, esse tipo de terapia utilizada é considerado inovadora de primeira linha na terapia do câncer de pulmão, se comparado ao método de tratamento da quimioterapia. Um estudo randomizado de três estágios entre o gefitinibe e a quimioterapia com pacientes de CPCNP com mutação no gene EGFR, mostrou grande eficácia utilizando o gefitinibe. Em pacientes que apresentaram metástase no cérebro, o uso de gefitinibe mostraram resultados superiores se comparado a radioterapia, aumentando a sobrevida do paciente e um grande aumento na qualidade de vida do mesmo (CUSTODIO, 2016).

3.1.2 Erlotinibe

O erlotinibe é uma substância competidora do local de ligação e inibidora específica do receptor tirosina quinase do grupo de inibidores da EGFR. Uma pesquisa de terceira fase em pessoas estudadas com CPCNP bastante evoluído, e que apresentaram resultados negativos utilizando duas categorias de quimioterapia, mostraram que ao submeter a erlotinibe apresentaram resultados positivos,

principalmente em pacientes do sexo feminino de descendente asiático, e nós não tabagistas a sobrevida do paciente aumentaram consideravelmente (LEITE, 2012).

Tabela 1. Principais estudos com inibidores de tirosina quinase de EGFR em pacientes com mutação de EGFR.

Estudo	Droga	Taxa de Resposta (EGFR* TKI* vs QT*)	SLP* (m) (EGFR* TKI* vs QT*)
IPASS	Gefitine	71% vs 47%	9,5 vs 6,3 m (HR = 0,48)
NEJSG002	Gefitine	74% vs 31%	10,8 vs 5,4 m (HR = 0,30)
WJTOG3405	Gefitine	62% vs 32%	9,2 vs 6,3 m (HR = 0,49)
EURTAC	Erlotinibe	58% vs 15%	9,7 vs 5,2 m (HR = 0,37)
OPTIMAL	Erlotinibe	83% vs 36%	13,1 vs 4,6 m (HR= 0,16)

Nota* EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico); TKI (inibidor de tirosina quinase); QT (quimioterapia); SLP (sobrevida livre de progressão).

Fonte: extraído de: BALDOTTO, Clarissa et al. **Mutações drivers em câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC).** rev. Pulmão RJ, v. 25, n. 2, p. 23-28. Rio de Janeiro. 2016.

3.2 Inibidores da ALK

Estudiosos reconheceram o gene de mutação ALK em 1994. Passados muito tempo depois, em 2014 a Food and Drug Administration (FDA) atribuiu autorização rápida aos medicamentos como o crizotinibe e o ceritinibe para tratamento de cânceres de pulmão metastático (GAINOR, 2015).

Junto com os tipos de mutações que provocam modificações em alguns de seus genes, existe também alterações do gene ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*), essa modificação está presente em maior número em pacientes juvenil, não tabagista e portador de neoplasia maligna. Indivíduos que apresenta tumores pulmonares muito evoluído e dispõe do gene ALK são sensíveis ao inibidor tirosina quinase. Existe também um outro receptor o ROS-1 da tirosina quinase que se assemelha ao ALK, são encontrados em 2% dos indivíduos com CPCNP e podem receber a mesma terapia utilizada em pacientes com ALK positivo (BALDOTTO, 2016).

3.2.1 Crizotinibe

O crizotinibe é uma substancia inibidora da tirosina quinase presente no gene ALK. Estudos demonstram grupos que utilizaram o crizotinibe como terapia, alcançaram maior positividade na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão

que continham o gene de mutação ALK positiva, se comparado ao tratamento com quimioterapia padrão. Uma investigação a nível mundial demonstrou que o uso de crizotinibe é superior ao tratamento de quimioterapia utilizado em pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão avançado (SHAW, 2013).

3.2.2 Ceritinibe

O ceritinibe é um inibidor quinase do linfoma anaplástico presente no gene da ALK, é utilizado especialmente por indivíduos que possui o diagnóstico de câncer de pulmão do tipo CPCNP. Antigamente, só se utilizava essa droga como terapia, quando o crizotinibe apresentava resistência, mas hoje em dia o uso da ceritinibe aumentou consideravelmente como primeira opção em paciente com CPCNP. Estudos relatam que o ceritinibe, se mostrou bastante promissor interrompendo a multiplicação celular tumoral evitando assim a progressão do câncer de pulmão (GAINOR, 2015).

3.3 Anti-PD1

Há pouco tempo, um estudo dos inibidores de *checkpoint* trouxe uma grande arma no combate contra o câncer, trazendo nova esperança para pacientes portador de câncer de pulmão e de outras neoplasias malignas, modificando o local onde está localizado o tumor, e impedindo sua progressão. Foram desenvolvidos experimentos clínicos utilizando os inibidores de *checkpoint* PD-1/PD-L1 para determinação da sua eficácia e segurança. Células cancerígenas reproduzem proteínas PD-L1 protetora, que inibe a molécula PD-1 encontrada na superfície das células T do sistema imunológico impedindo que as células T ataquem o tumor. Com o conhecimento dessas pesquisas, FDA legalizou as drogas nivolumabe e pembrolizumabe para método terapêutico de indivíduos portador de CPCNP como segunda opção de tratamento (ALSAAB, 2017).

3.3.1 Nivolumabe

O nivolumabe é um anticorpo anti-PD-1 utilizado como tratamento de indivíduos com CPCNP em estado avançado. O estudo Checkmate 017 de

terceira fase feito em 272 pacientes com CPCNP mostrou uma sobrevida de 9,2 meses, e em outro estudo o Cheque Mate 057, o nivolumabe se destacou ainda mais com sobrevida global de 12,2 meses. A pesquisa evidenciou um aumento na sobrevida do paciente e melhora na qualidade de vida em candidatos com características de câncer com a presença de proteínas PD-L1 positiva (PARENTE, 2016).

3.3.2 Pembrolizumabe

O pembrolizumabe é um medicamento que estimula o sistema imunológico no combater de células tumorais malignas, é designado como terapia alvo aos pacientes que possui o diagnóstico de CPCNP. Os indivíduos que desenvolvem câncer com a manifestação da proteína PD-L1 são ideais para a utilização do pembrolizumabe como terapia. Uma pesquisa feita entre 2013 e 2015 avaliaram indivíduos tratados com quimioterapia de padrão ouro, e também os que foram tratados com pembrolizumabe, foram observados nesse estudo que os indivíduos que receberam a droga imunoterapica pembrolizumabe, demonstraram respostas positivas no aumento da sobrevida dos pacientes e no melhoramento da qualidade de vida, se comparado a quimioterapia padrão (CASTRO, 2017).

4 ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

O Farmacêutico no século XX era considerado como referência nas práticas que compreendia a terapia medicamentosa, a começar pela aquisição, guarda e distribuição até a preparação de todos os medicamentos prescritos. Já na década de 40, houve a expansão da indústria farmacêutica e com isso o desinteresse pela formulação médica e o crescimento do campo de atuação do farmacêutico, surgiu assim uma divisão de suas funções com queda da relevância técnica entre a equipe de saúde além de seu papel social, tornando a farmácia um meio de distribuição de medicamentos (COUTO, 2008).

Muitos avanços foram feitos ao longo dos anos para a melhora da assistência farmacêutica, no qual foram manifestadas através do desenvolvimento e mecanização da indústria farmacêutica, à padronização de formulas para a geração de medicamentos em larga escala e à descoberta de novos fármacos esses sempre eram considerados de eficácia superior pela indústria farmacêutica, sendo que nos anos 90 inserem um novo paradigma para essa profissão, a excursão da Atenção Farmacêutica, com o fornecimento responsável no tratamento farmacológico, por meio de atingir resultados terapêuticos definidos (como a cura da enfermidade, erradicação ou diminuição dos sintomas, redução da progressão e prevenção da doença), que melhorem a qualidade de vida dos pacientes (PEREIRA, FREITAS, 2008).

No Brasil, através de discussões a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), OMS, Ministério da Saúde (MS), foi definido o conceito de Atenção Farmacêutica que segundo o consenso brasileiro de atenção farmacêutica é:

É um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002).

Atenção Farmacêutica define macro componentes da prática profissional para o seu exercício, são eles a educação em saúde, orientação farmacêutica, dispensação de medicamentos, atendimento farmacêutico, acompanhamento farmacoterapêutico e registro sistemático das atividades mensuração e avaliação dos resultados. O farmacêutico deve manter interação com o paciente afim de solucionar problemas que seja ou não do uso de medicamentos e acompanhar os seus resultados, garantindo assim que a dispensação de medicamento ao paciente seja realizada de modo seguro e consciente (PINHO, ABREU, NOGUEIRA, 2016).

O profissional farmacêutico a cada dia está mais fortemente inserido no contexto da oncologia, interagindo com a equipe multidisciplinar e pacientes, se legitimando dia a dia, prova disso foi criação da Resolução 288/96 pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) que estabeleceu como função privativa do farmacêutico a manipulação de medicamentos citotóxicos. A partir de então, o profissional vem ampliando a sua participação na área da oncologia. As suas atribuições excedem a dispensação da prescrição médica e da manipulação de medicamentos (SILVA et al., 2017).

O farmacêutico que atua na área da oncologia possui papel importante, no qual tem contribuído para a melhoria da qualidade dos procedimentos, informações e orientações relacionadas aos quimioterápicos e conseqüentemente para a segurança do paciente, com isso existe uma enorme preocupação em relação a efetividade, segurança e racionalização dos fármacos, buscando assim otimizar as terapêuticas e promover qualidade de vida aos pacientes em tratamento (SILVA et al., 2017).

O farmacêutico atua desde a escolha das terapias oncológicas, pois existem várias diversidades de quimioterápicos disponíveis, é função do farmacêutico e auxiliar na escolha das terapias excelentes e na definição dessas drogas junto com a equipe médica. Este processo inicia-se pela definição e qualificação do fornecedor. O profissional deve escolher e qualificar os provedores responsável pelo fornecimento dos medicamentos que necessariamente deve ser empresas idôneas, declarada pelo mercado, registradas e com autorização da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para atuarem na fabricação e comercialização destes produtos (SAÚDE BRASIL, 2017).

No processo de comunicação o farmacêutico também pode contribuir juntamente com a equipe multidisciplinar, dando informações a respeito da

farmacocinética, farmacodinâmica, doses usuais, formas e vias de administração, doses máximas, toxicidade acumulativa, incompatibilidades físicas e químicas com outras drogas e estabilidade de medicamentos. As orientações farmacêuticas são fundamentais para que se obtenha a melhor resposta em relação a posologia prescrita e o protocolo terapêutico proposto (CONSELHO FEDERAL DE FARMACIA, 2017).

O farmacêutico possui uma ampla atuação em várias etapas da terapia antineoplásica são elas:

- **Seleção e padronização de medicamentos materiais:** O farmacêutico, e o profissional responsável por conhecer os protocolos terapêuticos e também fornece suporte na terapia antineoplásica, ele seleciona os produtos que enquadra nas exigências legais, averigua se está ocorrendo o cumprimento das práticas de fabricação, avaliar a técnica e notificar quaisquer queixas técnicas aos órgãos responsáveis (FARMÁCIA HOSPITALAR, 2009).
- **Auditorias internas:** O farmacêutico, é o responsável por fazer auditorias internas, em relação a infraestrutura da área de preparo de quimioterapia, estocagem dos medicamentos e manutenção de equipamentos de forma preventiva, conforme as exigências operacionais e normas definidas pela legislação vigente (FARMÁCIA HOSPITALAR, 2009).
- **Informação sobre medicamentos:** Faz-se avaliação da bibliografia, transmitindo informação isenta e segura, baseados em fontes confiáveis, contribuindo no aprimoramento da qualidade das condutas de prescrição e terapêuticas, informações essas que devem ser transmitidas tanto para o paciente e família quanto para a equipe multidisciplinar (BRASIL,2017).
- **Farmacovigilância hospitalar:** o farmacêutico atua na detecção e identificação das reações adversas que os quimioterápicos podem ocasionar, propondo medidas convenientes de prevenção as reações adversas, minimizando o tempo de duração de internação do paciente e reduzindo os principais sintomas que ocorrem após a secção de quimioterapia. No acompanhamento do tratamento quimioterápico, a ação do farmacêutico é fundamental na garantia da qualidade e segurança da terapia em qualquer das etapas da doença no paciente (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2017).

- **Manipulação dos agentes antineoplásicos:** na realização do procedimento de quimioterapia o farmacêutico irar selecionar, adquirir, armazenar e padronizar os componentes utilizados para o preparo dos antineoplásicos. Caberá o mesmo avaliar os componentes informados na prescrição médica, quanto à quantidade, qualidade, compatibilidade, estabilidade e suas interações. Esta e uma das principais atividades do farmacêutico clínico, onde ele com o prontuário do paciente em mão e já tendo conhecimento clínico do paciente vai analisar a prescrição acerca da dose dos medicamentos, diluição e tempo de infusão, via e frequência de administração, compatibilidade e interações (BRASIL, 2017).
- **Educação continuada e participação em comissões institucionais:** e necessário que o farmacêutico esteja sempre em constante atualização para melhora do seu desenvolvimento profissional. Importante que o mesmo participe das comissões de ensino e pesquisa, esteja interagindo com a equipe multidisciplinar repassando experiências uns aos outros assim e agregando valor a sua atuação, o farmacêutico clinico pode atuar em diversas comissões como a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), Comitê de Ética e Pesquisa Clínica (CEP), Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), entre outras (FARMÁCIA HOSPITALAR, 2009).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão tem se destacado bastante nos últimos anos, como o tratamento mais promissor no controle e no combate ao câncer com resposta bastante positiva e significativa, sendo ela uma forma utilizada para tratar tumores malignos através da estimulação do sistema imune com o uso de substâncias que modificam a resposta biológica, trazendo qualidade de vida para o paciente.

Acredita-se que através do resultado dessa pesquisa a população conheça de forma mais aprofundada os imunoterapicos disponível para o tratamento do câncer de pulmão, bem como a atuação do farmacêutico nesse processo pois ele e o profissional no qual está presente na escolha das terapias oncológicas, além de transmitir orientações fundamentais para o paciente e familiares obtendo assim a melhor resposta em relação a posologia prescrita.

Muitos ainda são as limitações encontradas para o emprego dos imunoterapicos no tratamento do câncer de pulmão no Brasil, o principal e em relação ao custo, pois por ser um tratamento recente e as drogas serem importadas elas já vêm com o valor mais elevado, dificultando assim o acesso pela população.

Conclui-se que os imunoterapicos combate ao câncer de pulmão, sendo um método inovador na área da oncologia, mas muitos avanços ainda precisam ser realizados para torná-lo como tratamento mais acessível para os pacientes oncológicos, no Brasil uma forma de inserção dos imunoterapicos no tratamento do câncer de pulmão e integração do mesmo no SUS, assim podendo abranger toda a população oncológica.

REFERÊNCIAS

ALMODOVAR, Teresa. **Radioterapia no cancro do pulmão**. Comissão de Pneumologia Oncológica Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Lisboa, p. 5-6, 2006. Disponível em: <<http://www.sppneumologia.pt/uploads/files/spp/PDF22.pdf>>. Acesso em: 22 abr. 2019.

ALSAAB, Hashem O et al. **PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome**. Front. Pharmacol. Vol. 8, n.561. Michigan.2017. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00561/full>>. Acesso em: 21 mai. 2019.

ARAUJO, Luiz Henrique et al. **Câncer de pulmão no Brasil**. rev. J. bras. Pneumol. São Paulo, v. 44, n. 1, p. 55, fev. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v44n1/pt_1806-3713-jbpneu-44-01-00055.pdf>. Acesso em 17 mar. 2019.

BALDOTTO, Clarissa et al. **Mutações *drivers* em câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC)**. rev. Pulmão RJ, v. 25, n. 2, p. 23-28. Rio de Janeiro. 2016. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2016/n_02/7-mutacoes-drivers-em-cancer-de-pulmao-nao-pequenas-celulas-cpnpc.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2019.

BARCELLOS, Maysa Gomes. **Radiologia de câncer de pulmão**. rev. J Pneumol. Rio de Janeiro. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v28n2/a06v28n2.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2019.

BELIZÁRIO, José Ernesto. **O próximo desafio reverter o câncer**. rev. Ciência Hoje. vol. 31, nº 184, p. 51-57. São Paulo, 2002. Disponível em: <<https://www.biologia.bio.br/curso/cancer1.pdf>>. Acesso em: 17 mai. 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. **Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014**. Aprova as diretrizes diagnóstico e terapêutica do câncer de pulmão. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/29/Portaria-SAS-DDT-Pulmao-23-09-2014.pdf>>. Acessível em: 21 abr. 2019.

CARAZZAI, Emílio Humberto et al. **Biópsia pulmonar percutânea guiada por tomografia computadorizada: Dados de um hospital**. rev. Radiol Bras, p. 277-282. São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rb/v39n4/31263.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2019.

CARVALHO, Walter Roriz de, JUNIOR. Roberto Saad. **Câncer de pulmão**. rev. Colégio Brasileiro de cirurgiões, p. 04-18. Rio de Janeiro, 2004. Disponível em: <<https://cbc.org.br/wp-content/uploads/2013/05/Ano3-II.Cancer-de-pulmao.pdf>>. Acesso em: 05 abr. 2019.

CASTRO, Gilberto Junior. **Dividir espaços e multiplicar conhecimentos**. rev. SP Câncer, p.10-11, São Paulo, 2017. Disponível em: <<http://www.icesp.org.br/images/SpCancer24.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2019.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Farmácia hospitalar: coletânea de práticas e conceitos**. Rio Grande do Sul, 2017. Disponível em:<http://www.cff.org.br/userfiles/capa%20colet%C3%A2nea%20farm%C3%A1cia%20hospitar_29AGO2017-merged.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2019.

CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA. **Atenção Farmacêutica no Brasil: “Trilhando Caminhos”**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. 2002. 24p. Disponível em:<<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2019.

COSTA JR et al. **Indicações, resultados clínicos e complicações de 1.949 broncoscopias flexíveis**. Einstein, São Paulo, 2018. Disponível em: <https://journal.einstein.br/wp-content/uploads/articles_xml/1679-4508-eins-16-04-eAO4380/1679-4508-eins-16-04-eAO4380-pt.x43966.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2019.

COUTO, Dulce Helena Nunes. **Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com câncer de pulmão, em tratamento no hci/inca**. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/lyncon_4.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2019.

CUSTODIO, Marcelo Graziano et al. **Gefitinibe na primeira linha de tratamento para o câncer de pulmão de não pequenas células**. rev. Pulmão RJ, v. 25, n. 2, p. 29-34. Rio de Janeiro. 2016. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2016/n_02/revista-pulmao-rj-vol25-2-2016-completa.pdf#page=35>. Acesso em: 18 mai. 2019.

DAVIS, Sheila D et al. **Rastreamento de metástases pulmonares**. Colégio Brasileiro de radiologia. São Paulo, 2005. Disponível em: <https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/06/01_11v2.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2019.

FARMÁCIA HOSPITALAR. **Farmacêutico em oncologia: interfaces administrativas e clínicas**. rev Pharmacia Brasileira. Fortaleza- CE, 2009. Disponível em:<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/70/encarte_pb70.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2019.

FERNANDES, Caio Júlio Cesar dos Santos. **A evolução no manejo de câncer de pulmão de células não pequenas no Brasil**. São Paulo. 2017. rev. J Bras Pneumol. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000060002>>. Acesso em: 05 abr. 2019.

FERNANDEZ, Angelo, Jatene, Fabio B, Zamboni, Mauro. **Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão**. rev. J Pneumol, p. 219-228, São Paulo. 2002.

Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v28n4/12966.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2019.

GAINOR, Justin F et al. **Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib**. Clin Cancer Res. Boston, 2015. Disponível em: < <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/21/12/2745.full.pdf> >. Acesso em: 21 mai. 2019.

GIACOMELLI, Iron Pedro et al. **Câncer de pulmão: Dados de três anos do registro hospitalar de câncer de um hospital do sul do Brasil**. Santa Catarina, 2017. Disponível em: < <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/314>>. Acesso em: 05 abr. 2019.

GIACOMINI, Giovana, MENEZES, Hercules. **Técnicas e perspectivas em imunoterapia do câncer**. Revista saúde e pesquisa. v. 5, n.3, p.567-578. São Paulo. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.17765/2176-9206.2012v5n3p%25p>>. Acesso em: 29 mar. 2019.

GIL, Antônio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisas social**. 6 ed. São Paulo: atlas, 2014. p. 27

HOCHHEGGER, Bruno et al. **PET/TC em câncer de pulmão: indicações e achados**. rev. J Bras Pneumol, p. 265. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v41n3/pt_1806-3713-jbpneu-41-03-00264.pdf >. Acesso em: 19 abr. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Coordenação de Prevenção e Vigilância. ABC do câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: Inca, 2012. 129 p. Disponível em: <https://www1.inca.gov.br/inca/livro_abc_2ed>. Acesso em: 29 mar. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **ABC do câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer**. 3. ed. rev. Atual. Rio de Janeiro: Inca, 2017. 108 p. Disponível em: < <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro-abc-3ed-8a-prova.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2019.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa, CARNEIRO, José. **Histologia básica**. ed. 11, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 254.

KALIKS, Rafael Aliosha. **Avanços em oncologia para o não oncologista**. rev. Einstein, p. 292-299. São Paulo, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v14n2/pt_1679-4508-eins-14-2-0294.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2019.

LEITE, Caio Abner V G. **Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer**. Disponível em:

<https://www.sbec.org.br/app/webroot/Site_RBOC_OFICIAL/pdf_edicao_29/artigo4.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2019.

Martins AMCRP. **Metabolismo Da Glutamina Na Célula Tumoral**. Arq. Inst. Biol. v. 70, n. 2, p. 231-237. São Paulo, 2003. Disponível em: <http://www.biologico.agricultura.sp.gov.br/uploads/docs/arq/V70_2/martins.pdf>. Acesso em: 17 mai. 2019.

MIRANDA, Daniela Gagliardi Nesi et al. **Avaliação do escarro induzido no diagnóstico do carcinoma brônquico**. rev. Brasileira de Cancerologia, p. 92. São Paulo, 2003. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_49/v02/pdf/ARTIGO2.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2019.

PARENTE, Bárbara. **Imunoterapia no Tratamento do Cancro do Pulmão Rastreio do Cancro do Pulmão: Considerações Lógicas e Práticas**. rev. Gazeta Médica, vol. 3, n.3. Portugal, 2016. Disponível em: <<http://www.gazetamedica.com/index.php/gazeta/article/view/98/34>>. Acesso em: 21 mai. 2019.

PEREIRA, Leonardo Régis Leira, FREITAS, Osvaldo de. **A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 44, n. 4. São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n4/v44n4a06.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2019.

PIHA, Tony. **Análise de custo-efetividade do uso de gefitinibe versus protocolos de quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não-pequenas células metastático, EGFR positivo**. rev. J Bras Econ Saúde, vol. 3, n. 3, p. 269-277. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.evidencias.com.br/pdf/publicacoes/eaaa4867796669d4312eac9bad164467.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2019.

PINHO, Marcelle Signé, ABREU, Paula Alvarez, NOGUEIRA, Thaisa Amorim. **Atenção Farmacêutica a Pacientes Oncológicos: Uma revisão integrativa da literatura**. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.7 n.1 33-39. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2016070106000860BR.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2019.

ROCHA, Bianca Bonicenha. **Imunoterapia para o câncer**. Ribeirão Preto, 2014. Disponível em: <<http://ses.sp.bvs.br/lildbi/docsonline/get.php?id=5840>>. Acesso em: 29 mar. 2019.

SANTOS, Carlos Vinícius Jenezi. **Viabilidade socioeconômica do uso de imunoterapia no tratamento de câncer de pulmão**. São Paulo, 2018. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10438/24117>>. Acesso em: 29 mar. 2019.

SAÚDE BRASIL. **Farmácia e Oncologia**. São Paulo, 2017. Disponível em: <<http://saudebrasilnet.com.br/publicacao/farmacia-e-oncologia>>. Acesso em: 21 abr. 2019.

SHAW, Alice T et al. **Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer**. *New Engl J Med*. 2013; 368:2385–2394. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1214886#article_citing_articles>. Acesso em: 21 mai. 2019.

SILVA, Lívia Christina Almeida da, et al. **Contribuições da atenção farmacêutica á pacientes em tratamento oncológico**. *Rev. Investig, Bioméd. São Luís*, 9(2): 216-22. Maranhão, 2017. Disponível em: <www.ceuma.br/portalderevistas/index.php/RIB/article/download/164/pdf>. Acesso em: 21 abr. 2019.

ZAMBONI, Mauro. **Epidemiologia do câncer do pulmão**. *rev. J Pneumol* 28(1) – jan-fev de 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v28n1/a08v28n1.pdf>>. Acesso em: 05 abr. 2019.