

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE FARMÁCIA**

JOÃO LAZARO DUARTE

**IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE LINFOMA
NÃO- HODGKIN**

**PATOS DE MINAS
2018**

JOÃO LAZARO DUARTE

**IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE LINFOMA
NÃO- HODGKIN**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Farmácia.

Orientador: Prof.º. Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto

**PATOS DE MINAS
2018**

FACULDADE PATOS DE MINAS
DEPARTAMENTO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JOÃO LAZARO DUARTE

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE LINFOMA NÃO- HODGKIN

Banca Examinadora do Curso de Bacharelado em Farmácia, composta em 29 de novembro de 2018.

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, pela comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: Prof.º. Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto
Faculdade Patos de Minas

Examinador: Prof.º. Dr. Hugo Cristiano Soares Melo
Faculdade Patos de Minas

Examinador: Prof.º. Dr. Guilherme Rabelo de Sousa
Faculdade Patos de Minas

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus.

A minha esposa Sílvia Helena de Sousa Duarte e aos meus filhos João Paulo Sousa Duarte, Isadora Sousa Duarte, Renan Sousa Duarte, por estarem sempre ao meu lado. Por serem compreensivos e presentes. Muito obrigado por sempre torcerem por mim. Saibam que sempre irei agradecer por tudo que fizeram por mim, por cada esforço e minha formação profissional, por me apoiar e celebrar comigo a cada conquista. Amo muito vocês!

Por fim agradeço ao coordenador do curso de Farmácia e orientador deste trabalho, pelos conhecimentos e o apoio durante esta etapa acadêmica.

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE LINFOMA NÃO-HODGKIN

IMMUNOTHERAPY IN NON-HODGKIN LYMPHOMA TREATMENT

João Lazaro Duarte¹
Geraldo da Silva Xavier Neto²

RESUMO

A neoplasia é um desenvolvimento que se reproduzem independentemente e sem controle, tem conformidade em grau variável mutável com as células que se geraram e não tem nenhuma atividade conveniente ao ser vivo. Os linfomas não-Hodgkin incluem todos os tipos de linfomas existentes, exceto o linfoma de Hodgkin. A diferença entre esses dois tipos é somente histológica, ou seja, definidas pelo patologista de acordo com aspectos da neoplasia na biópsia. Mecanismos terapêuticos são capacitados de gerar anistia, porém, a pouco tempo a imunoterapia encontrava-se baixa efetividade e toxicidade severa. Recebeu o descobrimento da capacidade de interferir com o microambiente tumoral ao nível da PD-1 e PD-L1. Objetivo e Metodologia é mostrar e explicar sobre mecanismos de meios de utilização do PD-1 e PD-L1, para fins de pesquisas e diagnósticos de neoplasias dentro dos parâmetros de linfomas. Conclui-se que a imunoterapia no tratamento do linfoma não-hodgkin mostra estudos e reconhecimento do mecanismo de ação da terapêutica anti-PD-1/PD-L1 mais amplo, com base de determinar quais tipos de linfoma específico.

Palavras-chave: Linfoma. Imunoterapia. Neoplasia.

ABSTRACT

The neoplasia is a development that reproduces independently and without control, has conformity in varying degree variable with the cells that have been generated and does not have any convenient activity to the alive being. Non-Hodgkin's lymphomas include all types of existing lymphomas, except Hodgkin's lymphoma. The difference between these two types is only histological, that is, defined by the pathologist according to aspects of the neoplasia in the biopsy. Therapeutic mechanisms are capable of generating amnesty, but shortly the immunotherapy was found to be low in effectiveness and severe toxicity. It was discovered the ability to interfere with the tumor microenvironment at the level of PD-1 and PD-L1. Objective and Methodology is to show and explain the mechanisms of use of PD-1 and PD-L1 for the purpose of research and diagnosis of neoplasias within lymphoma parameters. We conclude that

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia. Faculdade Patos de Minas – FPM. E-mail: joalazaro941@gmail.com

² Especialista em Acreditação: qualidade no serviço de saúde. Docente do Curso de Farmácia. Faculdade Patos de Minas – FPM. E-mail: coord.farm@faculdadepatosdeminas.edu.br

immunotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma shows studies and recognition of the mechanism of action of the broader anti-PD-1 / PD-L1 therapy, based on determining which specific lymphoma types.

Keywords: lymphoma; immunotherapy; neoplasm.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia é um ramo da terapia que do tratamento e imunoprevenção de doenças infecciosas, parasitas e cancerígenas. Usando como meio de recursos imunológicos. Experiências com multiplicação de linfócitos ativados, retirados da biopsia e cultivados, tem sido sucesso e inicia um novo campo de pesquisa na luta contra o câncer. (1)

A possibilidade é que ela se aplique uma das opções possíveis de tratamento, que hoje conta com cirurgia, quimioterapia/terapias-alvo e radiação

Estudos já mostram que a imunoterapia não precisa ser utilizada sozinha. E que hoje diversas pesquisas com novos medicamentos desta classe em combinação com diferentes opções de tratamento. (1, 2, 3)

Neoplasia é um desenvolvimento que se reproduzem independentemente e sem controle, tem conformidade em grau variável mutável com as células que se geraram e não tem nenhuma atividade conveniente ao ser vivo. As neoplasias ou tumores são classificados em benignos ou malignos. No entanto, câncer é a nomeação genérica utilizada apenas para tumores malignos, e provocou a capacidade de penetrar os tecidos. O estudo das neoplasias é conhecido como oncologia (onco= massa). (2, 3)

Linfomas são alterações neoplásicas de células linfóides normais nos tecidos linfóides. São morfológicamente classificados em linfomas de Hodgkin (LH) e não-Hodgkin. O linfoma não-Hodgkin (LNH) é a neoplasia mais incidente nos Estados Unidos, ocupando o quarto lugar excluindo o câncer de pele não melanoma, sendo responsável por 4% de todas as malignidades. (4, 5, 6)

Os linfomas não-Hodgkin consistem um grupo heterogêneo de neoplasias do sistema linfóide que envolvem diferentes características clínicas, genéticas, imunológicas, moleculares, histológicas. Cada característica demonstra o crescimento clonal de uma célula precursora normal. As análises dos linfomas humanos vêm usando técnicas desenvolvidas em imunologia de pesquisa e biologia celular colaborando bastante para o entendimento do sistema imunológico e da transformação neoplásica. (5, 6)

METODOLOGIA

Para proceder esta revisão bibliográfica da literatura, utilizou-se as bases de dados eletrônicas indexadas do Scielo, Lilacs, Medline e livros acadêmicos. O método utilizado foi de seleção, análise e tratamento das informações. A seleção dos artigos pesquisados a serem utilizados incluiu a semelhança nos descritores base: “linfoma”, “imunoterapia” e “neoplasia”; a leitura dos resumos que se adequassem a proposta do presente trabalho, bem como artigos completos disponíveis eletronicamente que fossem publicados nos idiomas inglês e português, no período de 1990 a 2018; foram excluídos artigos duplicados e que não abordavam a temática abordada no presente trabalho.

REVISÃO DA LITERATURA

Imunoterapia

O exame da neoplasia onde estimula e proporciona o sistema imunológico, por recurso de substância para feedback biológica, é nominado imunoterapia. (3)

As respostas imunológicas resultam através de interações antígeno-anticorpo ou de mecanismos ligados na imunidade por células. (1, 2)

Relação entre a capacidade imunológica e desenvolvimento favorável da doença maligna utilizam o próprio sistema imunológico do paciente para reconhecer e combater a doença. Este estudo está mais associado a existência da doença avançada a especificidade histológica da neoplasia e bem como proporciona bases a imunoterapia de pacientes, com possibilidade de recuperação da atividade imunológica levando uma melhora no prognóstico do caso. (1, 2)

Tipos de imunoterapia

A imunoterapia é conhecida por dois tipos, passiva e ativa, conforme as substâncias empregadas e seus sistema de ação. (2)

Na imunoterapia ativa, substâncias que incentivam e restauram a função imunológica (imunoterapia inespecífica) e as vacinas de células tumorais (imunoterapia específica) são aplicadas com objetivo de aumentar a persistência ao desenvolvimento tumoral. Como por exemplos: isoprinosina, levamisole *Corybacterium parvum*, BCG e derivados. (2)

Na imunoterapia passiva ou adotiva, células mononucleares ou anticorpos antitumorais são aplicados, pretendendo favorecer o conhecimento imunológico do combate à doença. Tais como: interleucina-2, interferón, fator de transferência, ARN-imune. (2)

Indicações da Imunoterapia

A imunoterapia para o câncer desde 2011, necessitando esperar conclusões sobre sua capacidade e uso clínico. No quadro abaixo podemos observar quais tipos de imunomediadores usados em pesquisas clínicas práticas e os tumores em que são indicados.

Quadro 1 – Imunomediadores usados em pesquisas clínicas práticas e tumores em que são indicados

Imunomediadores	Tumores que são indicados
BCG	Melanoma maligno Câncer superficial de bexiga
Interferon	Leucemia de células cabeludas Mieloma múltiplo, melanoma maligno Linfomas malignos e outras leucemias
Interleucina-2	Melanoma maligno, sarcomas, carcinoma de cólons e reto, sarcoma de Kaposi do portador de Aids e adenocarcinoma de pulmão
Fator de necrose tumoral	Melanoma maligno
Anticorpos monoclonais	Melanoma maligno, neuroblastoma
<i>Levamisole</i>	Melanoma maligno e carcinoma intestinal
<i>Corynebacterium parvum</i>	Câncer de pulmão, melanoma maligno

Fonte: (7)

Linfomas

Essas duas doenças (Linfoma de Hodgkin e Linfoma não-Hodgkin) mostram poucos aspectos clínicos parecidos, porém diferem na célula de origem, a fisionomia apresentação, de tratamento e nos diagnósticos. São apontadas como doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin. Apresentam-se por meio de doenças malignas que mais reagem e contestam ao tratamento com radioterapia e quimioterapia. (1, 4, 8)

O nível de cura da doença de Hodgkin fica em torno de 75% dos pacientes com o tratamento inicial e nos casos de recidiva, já os linfomas não-Hodgkin são curados em menos de 25% dos casos. O índice de casos de linfoma não-Hodgkin é relativamente 5 vezes maior que o de doença de Hodgkin. Estas duas doenças manifestam um primórdio muito numeroso em pacientes de idade produtiva (adultos jovens) ocasionando grande problema social e decréscimo na fertilidade na idade

mais ativa e grande número de anos de vida diminuindo durante a doença nessa faixa etária. (3, 4, 8)

Linfoma não-Hodgkin

Linfoma não Hodgkin é uma neoplasia do sistema linfático as células começam a se alterar, ampliando-se sem controle e causando tumores. Possui dois tipos: indolente (desenvolvimento lento), agressivo (desenvolvimento rápido) ou possuir aspectos dos dois tipos. Os LNH indolentes (desenvolvimento lento) normalmente são relacionados a uma longa vida, embora se continuarem sem tratamento ou se desenvolverem resposta parcial a ele (remissão parcial), porém estimam-se não ser curáveis por métodos dos tratamentos tradicionais. Entre outros LNH os tipos indolentes aparecem o linfoma folicular, o linfoma linfócito, e o linfoma MALT. (3, 4)

Agora, modificações agressivas (desenvolvimento rápido e de alto-grau) são tratáveis, mas precipitadamente fatais se não tratadas ou não acompanhada à terapia. Entre os altamente agressivos aparecem o Linfoma de Burkitt e o Linfoma/Leucemia linfoblástica de precursor B. (4, 5)

O linfoma de células B é o tipo mais frequente e o linfoma de células T o menos frequente. Correspondente à presença de vários tipos e subtipos de linfoma, é fundamental entender o diagnóstico correto para se iniciar o tratamento mais adequado. (3, 4, 5, 9)

Patogênese

Diversos tipos de neoplasias linfoides envolvem em qualidade clínicas, morfológicas e moleculares diferentes. Os linfomas de baixo grau qualificam-se por baixo indicio de comprimento celular, células de tamanho pequeno, desenvolvimento de grandes massas linfonodais, comprometimento frequente de medula óssea. Irracionalmente, é tumores de baixa hostilidade, com sobrevida de anos mesmo sem método específico. Por outro modo, linfomas de alto grau apresentam alto indicio de

linfonodomegalias, proliferação celular, porém com alta agressividade, tendo uma sobrevida de semanas a meses se não tratados. (10, 11)

Existem linfomas de alto grau o linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB), o linfoma folicular pouco diferenciado (grau 3), o linfoma de células T periférico, o linfoma de Burkitt e o linfoma de grandes células anaplásico. Uma divisão dessas neoplasias pode apresentar alterações no ciclo celular, mais constantemente atingindo os inibidores de enzimas quinase A impotência dessas enzimas define alta agressividade e maior persistência com tratamento, seja qual for o grau histológico. (12, 13)

Classificação

A classificação mais empregada na atualidade é a da Organização Mundial da Saúde (OMS). Criada em 1995 por sócios da Sociedade de Hematopatologia e da Associação Europeia de Hematopatologistas, a classificação se constitui em informações e conhecimentos de morfologia, imunofenotipagem, genética e dados clínicos e separa vários tipos de neoplasias linfoides em três grandes grupos: linfoma de Hodgkin, neoplasias de células B, neoplasias de células T/NK. (12)

De acordo com a OMS, linfoma e leucemia do mesmo tipo celular são representações da mesma doença, porém em estágios diferentes de evolução. O LNHDGCB é o linfoma mais comete em adultos, tendo por resultado de 30% a 40% dos casos. (11, 12)

Diagnósticos

O linfoma não-Hodgkin é feita por um diagnóstico através de uma biópsia de tecido. Se apresentar um nódulo linfático alargado e indolor, com ausência de infecção, será necessária uma biópsia. (4, 5)

Para efetuar uma biópsia de linfonodos, o médico irá cortar o nódulo linfático para retirar uma amostra de tecido ou retirar todo o linfonodo. Se a biópsia mostra linfoma não-

Hodgkin, terá que realizar novos testes para definir o tipo específico, bem como para afirmar o estágio da doença. Conforme os sintomas específicos, do tipo de linfoma, do seu local de origem e das conclusões da biópsia, necessitará de alguns ou todos os seguintes testes tais como: “sanguíneos testes, biópsia de medula óssea, raio-x do tórax, tomografia computadorizada (TC) varredura do pescoço, tórax, abdômen e pelve, tordo espinhal (punção lombar), dependendo do tipo, estágio e localização do linfoma não-Hodgkin, exame de cabeça e pescoço”. (3, 5, 6, 9)

As amostras de tecido serão enviadas para testes para classificar o tipo de linfoma não-Hodgking. (5)

Esses exames proporcionam dados significativos que ajudam na definição mais aconselhável ao tratamento para o tipo de linfoma não-Hodgkin diagnosticado. Um estágio será citado para descrever a prolongação da doença. (4)

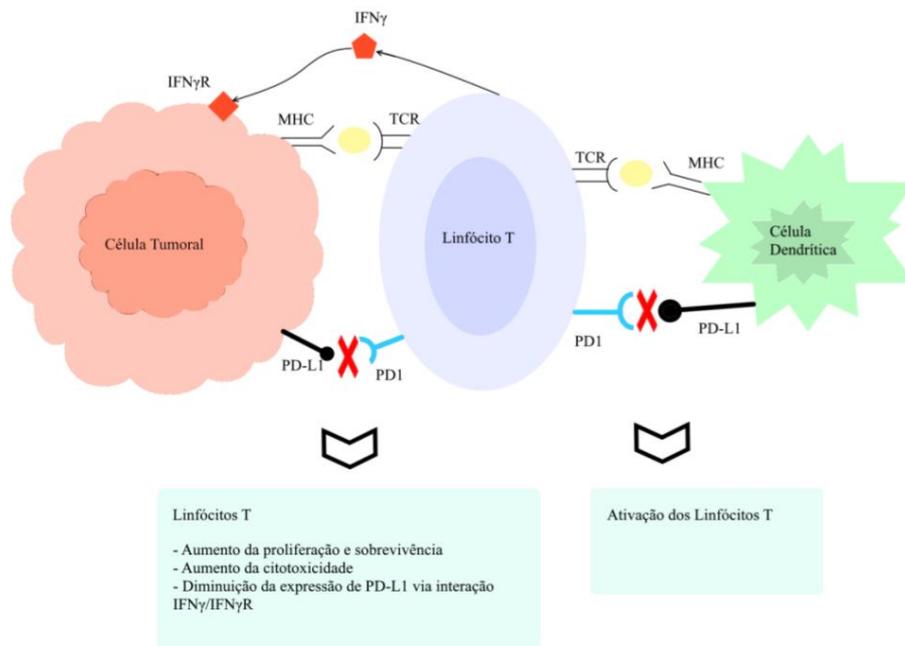
Mecanismo de resistências aos inibidores de PD-1/ PDL-1

Vários mecanismos terapêuticos são capacitados de gerar anistia por um grande período, porém, a pouco tempo a imunoterapia encontrava-se limitada pela baixa efetividade e toxicidade severa. Por esse motivo, a comunidade oncológica recebeu a descobrimento da capacidade de interferir com o microambiente tumoral ao nível da PD-1 e PD-L1. (13, 14, 15)

Um dos contatos principais neste processo de combate às células tumorais reside diretamente na sinalização da ligação entre PD-L1 e PD-1. (14)

O PD-L1 está existente na superfície das células tumorais e a PD-1 na superfície dos linfócitos T e B ativados. Como resultado, a ligação do PD-L1 à PD-1 é uma consequência ao efeito imunossupressor que possibilita ao tumor escapar à destruição por parte do sistema imune. Além de delimitar a resposta dos linfócitos T, da mesma forma pode levar um crescimento de um fenótipo de linfócitos-T exaustos, determinado pela ausência de proliferação e atividade citolítica, acompanhado de défices na produção de citocinas e, provavelmente, deleção. (13, 14, 15, 16)

Figura 1 – Representação da inibição da interação PD-1/PD-L1 entre a célula tumoral e o linfócito T



Fonte: (13)

Mecanismo de resistência

O mecanismo de ação da terapêutica anti-PD-1/PD-L1 necessita da limitação da interação entre PD-1 e PD-L1 em decorrente inativação e eliminação de linfócitos T específicos para o antígeno tumoral. Portanto, os mecanismos que ampliam o desenvolvimento de resistências primárias e obtida ocorrerão em finalidade de contestar a atividade tumor-específica dos linfócitos T ou em resposta ao tratamento, do modo respectivo. Desta forma, os mecanismos abordados tendem a pensar que estão incluídos nas resistências tendo sobretudo naqueles que mostram a imunogenicidade tumoral, o surgimento de antígenos e formação de linfócitos T efetores, a junção de antígenos e PD-L1 por linfócitos T tumor-específicos, a ação e o êxito de respostas imunes tumor-específicas e a indução de memória imunológica.

A interações PD1/PDL1 vem através de estímulos de linfócitos T, exige uma demanda de aglomerações de linfócitos T antígenos específicos com células que manifestam antígenos equivalente: assim como decorrente com a ligação do PD-1 transmitido pelos linfócitos T com o PD-L1 transmitido no microambiente tumoral¹⁷. Deste modo, é provável que fatores que dificultam a migração de linfócitos T tumor-específicos ou o exército da PD-1 no tecido tumoral estejam importantes na limitação da efetividade da terapêutica anti-PD-1. (18)

Imunogenicidade tumoral

A imunogenicidade tumoral é uma fonte fundamental para a ação da terapêutica anti-PD-1 e compõe um dos grupos mais significativos e incluídos nas resistências primárias. Os tumores manifestam antígenos que os distinguem de células não modificadas. Estes antígenos têm de, na teoria, ser decorrentes de proteínas não mutadas, cujo, a tolerância dos linfócitos T é incompleta, antígenos virais em que a alteração maligna é formada pela infecção viral ou mutações não-sinónimas que resultam neoantígenos. (16, 20, 21)

Prevenção

“Como a maioria das causas de linfoma não-Hodgkin são desconhecidas, há poucas formas de prevenir isso. ” Os pesquisadores ainda estudam sobre a prevenção de infecções ligada ao linfoma não-Hodgkin, como HHV-8, HIV, HTLV-1 e *H. pylori*. Uma das prevenções contra o linfoma é a exposição de tais produtos químicos, como chumbo, arsênico, pesticidas, cloreto de vinilo e amianto, podendo ajudar a reduzir o risco do crescimento de linfoma não-Hodgkin. Usando equipamentos adequados de segurança de proteção no trabalho e em torno da casa é importante se houver uma possibilidade de exposição a esses produtos químicos. (5, 6)

DISCUSSÃO

As neoplasias ou tumores são classificados em benignos ou malignos. Linfomas são alterações neoplásicas de células linfoides normais nos tecidos linfoides. São morfologicamente classificados em linfomas de Hodgkin (LH) e não-Hodgkin. Para efetuar uma biópsia de linfonodos, o médico irá cortar o nódulo linfático para retirar uma amostra de tecido ou retirar todo o linfonodo.

Na imunoterapia utiliza o PD-1/PD-L1 que retrata o mais eficiente meio de tratamento para uma grande diversidade de neoplasias, em virtude que são bem permitidos e podem ser usados em monoterapia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho tem como mostrar claramente os mecanismos e estudos sobre neoplasias, linfomas não- Hodgking e PD1/PDL1. O trabalho emprega também noções de mecanismos e imunoterapias sobre os linfomas.

A imunoterapia é um método inovador no combate ao câncer ou neoplasias, aprovado pela ANVISA, um tratamento de alto custo, não ofertado ainda pelo SUS, gostaria que todos tivessem acesso a esta modalidade de tratamento sem medir esforços, pois ajuda o sistema imune a combater as neoplasias. O custo é elevado em torno de U\$ 10.000 dólares ou 35.000 reais.

REFERENCIAS

- 1 Roche Brasil [homepage na Internet]. A área de imunoterapia marca um novo campo de pesquisa na luta contra o câncer [acesso em 13 mar 2018]. Disponível em: http://www.roche.com.br/home/farmaceutica/areas_terapeu_lcas/oncologia/imuno-oncologia.html?gclid=EAlalQobChMIg-G1vPTr2QIVFgeRCh0lqwdmEAAYASAAEgJ-_D_BwE.
- 2 Governo Federal [homepage na Internet]. Instituto Nacional do Câncer [acesso em 13 mar 2018]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=104.
- 3 Marcelino CRB. Verificação de sobrevida em pacientes com linfoma não-hodgkin atendidos no hospital universitário da universidade federal de santa Catarina [TCC] [Internet]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2009 [acesso em 13 mar 2018]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/120046/274802.pdf?sequence=1>.
- 4 Araujo LHL, Victorino APOS, Melo AC, Assad DX, Lima DS, Alencar DR et al. Linfoma não-hodking de alto grau [TCC] [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, Rev Bras de Cancerologia 2008; 54(2): 175-83 [acesso em 13 mar 2018]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_54/v02/pdf/revisao_5_pag_175a183.pdf.
- 5 Pinto PCL, Faria CP, Gomes GA, Pinto AP. Rev Bras Otorrinolaringol. [periódico na Internet]. 2004 [acesso em 13 mar 2018];70(2):273-76. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992004000200021.
- 6 Governo Federal [homepage na Internet]. Instituto Nacional do Câncer [acesso em 13 mar 2018]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=104.
- 7 Centro Combate ao Câncer. [homepage na Internet]. Linfoma não-Hodking [acesso em 13 mar 2018]. Disponível em: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1334404004linfoma_net.pdf.
- 8 Sociedade Brasileira de Cancerologia [homepage na Internet] Linfoma [acesso em 13 mar 2018]. Disponível em: <http://www.sbcancer.org.br/wp-content/uploads/2016/10/linfomas.pdf>.

- 9 BCSH guidelines [homepage na Internet] Diagnosis and therapy for Nodal non-Hodgkin's Lymphoma. [acesso em 13 mar 2018]. Disponível em: <http://www.bcsguidelines.com/publishedHO.asp?tf=Haema to-Oncology&status=a#105>.
- 10 Sánchez-Beato M, Sánchez-Agulera A, Piris MA. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. *Blood*. [periódico na Internet]. 2003 [acesso em 19 mar 2018];101(4):1220-35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393483>.
- 11 Macintyre E, Willerford D, Morris SW. Non-Hodgkin's lymphoma: molecular features of B cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. [periódico na Internet]. 2000 [acesso em 19 mar 2018];180-204. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701542>.
- 12 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller- Hermelink K, Varkiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia. *J Clin Oncol*. [periódico na Internet]. 1999 [acesso em 19 mar 2018];17(12):3835-49. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577857>.
- 13 Silves PFG. Mecanismo de Resistências aos Inibidores PD1/PDL1 [dissertação] [Internet]. Porto: Instituto Biomedica Abel Salazar - Universidade do Porto; 2017. [acesso em 5 de jun 2018]. Disponível em: https://sigarra.up.pt/flup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=1081861.
- 14 Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol. Immunol*. [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 19 mar 2018];67(2PtA):4-17. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.009>.
- 15 Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y. et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J. Exp. Med*. [periódico na Internet]. 2000 [acesso em 19 mar 2018];192(7):1027-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2193311/>.
- 16 Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv. Immunol*. [periódico na Internet]. 1999 [acesso em 19 mar 2018];74:181-273. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065277608609116>.

- 17 Balch CM, Gershenwald JA, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. [periódico na Internet]. 2009 [acesso em 19 mar 2018];27(36):6199-206. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917835>.
- 18 Robert C, Georgina VL, Benjamin B, Dutriaux C, Maio M. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine*. [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 19 mar 2018];372(4):320-330. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1412082>.
- 19 Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 19 mar 2018];16(3):257–265. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5726228/>.
- 20 O'Donnell JS, Long GV, Scolyer RA, Teng MWL, Smyth MJ. Resistance to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibition. *Cancer Treatment Reviews*. [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 19 mar 2018];52:71-81. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737216301323>.
- 21 Kreiter S, Vormehr M, Van de Roemer N, Diken M, Lower M, Diekamann J et al. Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer. *Nature*. [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 19 mar 2018];520(7549):692-96.

DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Faculdade Patos de Minas – Patos de Minas, 29 de novembro de 2018.

Orientando: João Lazaro Duarte

Orientador: Prof.º. Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto