



O Impacto dos Inibidores de Checkpoint Imunológico na Sobrevida de Pacientes Oncológicos (*The Impact of Immune Checkpoint Inhibitors on the Survival of Oncology Patients*)

Carlos Roberto Sales ¹, Diego Bezerra Soares ¹, Rafael Tavares Novaes ¹, Karina de Al. Dan Munhoz ², Ianne Monique Santos de Souza ², Edson Rodrigues Ferreira ¹, Adam Garcia Pereira ³, Larissa Dias Scariote ², Genilson Pereira Gurgel ⁴, Simone Oliveira Pippet Egri ², Thatiane Lima S Back ², Talissa Maidana de Almeida ², Rafael David Catelan ¹.

- ^{1.} UNINASSAU/CACOAL/RO, Brazil
- ^{2.} UNINASSAU/VILHENA/RO, Brazil
- ^{3.} UNINASSAU/CACOAL/RO, Brazil
- ^{4.} FECENE/MOSSORÓ/RN, Brazil

Article Info

Received: 18 January 2025

Revised: 22 January 2025

Accepted: 22 January 2025

Published: 22 January 2025

Palavras Chave:

Inibidores de Checkpoint Imunológico; Oncologia; Proteínas de Checkpoint Imunológico, Nivolumabe, Reação Adversa Relacionados a Medicamento.

Keywords:

Immune Checkpoint Inhibitors, Oncology, Immune Checkpoint Proteins, Nivolumab, Drug-Related Adverse Reaction.

Corresponding author:

Carlos Roberto Sales

Graduando em Medicina pela Uninassau/Vilhena/RO.

carlos_salesmedicina@hotmail.com

RESUMO

Este estudo tem como objetivo analisar o impacto dos inibidores de ponto de verificação imunológico (ICIs) na sobrevivência de pacientes oncológicos, destacando os benefícios clínicos observados, os desafios associados ao tratamento e as perspectivas futuras para a terapêutica oncológica. Uma compreensão mais profunda desses aspectos é essencial para otimizar o uso de ICIs e melhorar os resultados terapêuticos. Os inibidores de ponto de verificação imunológico (ICIs) representam uma classe inovadora de agentes farmacológicos que transformaram o tratamento de vários tipos de câncer. Esses agentes funcionam modulando pontos de verificação imunológicos como PD-1, PD-L1 e CTLA-4, restaurando a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar células tumorais. Essa abordagem levou a benefícios significativos de sobrevivência para pacientes com melanoma, carcinoma renal, linfoma, câncer de pulmão de células não pequenas, entre outros cânceres. Uma revisão integrativa abrangente da literatura foi conduzida em vários bancos de dados, incluindo PubMed, BVS, ScienceDirect, Cochrane Library e SciELO. A revisão incluiu estudos publicados nos últimos cinco anos que destacaram o impacto dos ICIs em oncologia. A busca utilizou descritores padronizados em inglês e português do DeCS/MeSH, como “Immune Checkpoint Inhibitor”, “Medical Oncology”, “Immune Checkpoint Proteins”, “Nivolumab” e “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”. Critérios de inclusão e exclusão foram aplicados para selecionar estudos com base em sua relevância científica, com foco em ensaios clínicos de alto impacto, revisões sistemáticas e meta-análises. A revisão descobriu que os principais cânceres que se beneficiam dos ICIs incluem melanoma metastático, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), carcinoma renal, câncer de bexiga e vários linfomas. Os ensaios clínicos mostraram melhorias significativas na sobrevida geral, com alguns pacientes apresentando respostas duradouras mesmo após a interrupção do tratamento. Terapias combinadas (anti-PD-1 + anti-CTLA-4) foram identificadas como particularmente eficazes, mas associadas a maior toxicidade. Estudos em andamento estão focados em biomarcadores, como alta expressão de PD-L1 e alta carga mutacional tumoral (TMB) para melhor selecionar pacientes para imunoterapia. No entanto, desafios como efeitos colaterais adversos relacionados ao sistema imunológico (por exemplo, colite, pneumonite, hepatite) e altos custos de tratamento continuam sendo barreiras significativas. Os ICIs revolucionaram o tratamento do câncer, melhorando significativamente as taxas de sobrevivência em vários tipos de câncer avançados e

metastáticos. No entanto, os desafios relacionados à toxicidade e ao custo do tratamento devem ser abordados. O uso de biomarcadores para seleção de pacientes e o desenvolvimento de novas combinações de medicamentos podem aumentar ainda mais a eficácia da imunoterapia. A pesquisa contínua é essencial para superar a resistência ao tratamento e melhorar os resultados dos pacientes no futuro.

ABSTRACT

This study aims to analyze the impact of immune checkpoint inhibitors (ICIs) on the survival of oncological patients, highlighting the clinical benefits observed, the challenges associated with treatment, and the future perspectives for oncological therapeutics. A deeper understanding of these aspects is essential to optimize the use of ICIs and improve therapeutic outcomes. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) represent an innovative class of pharmacological agents that have transformed the treatment of various cancer types. These agents work by modulating immune checkpoints such as PD-1, PD-L1, and CTLA-4, restoring the immune system's ability to recognize and eliminate tumor cells. This approach has led to significant survival benefits for patients with melanoma, renal carcinoma, lymphoma, non-small cell lung cancer, among other cancers. A comprehensive integrative literature review was conducted across multiple databases, including PubMed, BVS, ScienceDirect, Cochrane Library, and SciELO. The review included studies published in the last five years that highlighted the impact of ICIs in oncology. The search utilized standardized descriptors in both English and Portuguese from DeCS/MeSH such as "Immune Checkpoint Inhibitor," "Medical Oncology," "Immune Checkpoint Proteins," "Nivolumab," and "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions." Inclusion and exclusion criteria were applied to select studies based on their scientific relevance, focusing on high-impact clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses. The review found that the major cancers benefiting from ICIs include metastatic melanoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), renal carcinoma, bladder cancer, and various lymphomas. Clinical trials showed significant improvements in overall survival, with some patients experiencing long-lasting responses even after discontinuing treatment. Combination therapies (anti-PD-1 + anti-CTLA-4) were identified as particularly effective but associated with higher toxicity. Ongoing studies are focused on biomarkers such as high PD-L1 expression and high tumor mutational burden (TMB) to better select patients for immunotherapy. However, challenges such as adverse immune-related side effects (e.g., colitis, pneumonitis, hepatitis) and high treatment costs remain significant barriers. ICIs have revolutionized cancer treatment, significantly improving survival rates in various advanced and metastatic cancers. However, challenges related to treatment toxicity and cost must be addressed. The use of biomarkers for patient selection and the development of new drug combinations may further enhance the efficacy of immunotherapy. Continued research is essential to overcome resistance to treatment and improve patient outcomes in the future.

INTRODUÇÃO / INTRODUCTION

Os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) representam uma classe inovadora de terapia medicamentosa que têm transformado o tratamento de diversos tipos de câncer. O objetivo desse estudo é analisar o impacto dos ICIs na sobrevida de pacientes oncológicos, destacando os benefícios clínicos observados, os desafios associados ao tratamento e as perspectivas futuras para a terapêutica oncológica. A compreensão aprofundada desses aspectos é essencial para otimizar o uso dos ICIs e melhorar os resultados terapêuticos (1,2).

Esses agentes atuam modulando os pontos de controle imunológicos, como PD-1, PD-L1 e CTLA-4, restaurando a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar células tumorais. Essa abordagem tem proporcionado aumentos significativos na sobrevida de pacientes com melanoma maligno, carcinoma renal, linfoma, câncer pulmonar de células não pequenas, além de outros tipos de câncer (2-5).

O CTLA-4 é uma molécula de superfície expressa nos linfócitos T ativados e funciona como um regulador negativo da resposta imune. Durante a ativação das células T, a interação entre o CTLA-4 e seu ligante CD80/CD86 nas células apresentadoras de antígenos (APCs) inibe a ativação das células T, impedindo uma resposta imune exacerbada. Essa via tem um papel fundamental na regulação inicial da resposta imunológica (2).

O PD-1 é um receptor expresso nas células T e é ativado quando se liga ao PD-L1, um ligante que pode ser expresso tanto por células tumorais quanto por células do sistema imunológico. A interação entre PD-1 e PD-L1 resulta na supressão da função das células T, impedindo a eliminação eficaz de células tumorais. Esse checkpoint desempenha um papel central na regulação da resposta imunológica durante infecções e na prevenção de doenças autoimunes (2).

Os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) atuam no sistema imunológico, especificamente bloqueando os "checkpoints imunológicos". Esses checkpoints são proteínas

reguladoras expressas em células imunológicas, como linfócitos T, e em células tumorais. Sua função fisiológica normal é evitar que o sistema imunológico ataque células normais do corpo, prevenindo respostas autoimunes. No entanto, muitos tumores utilizam esses mecanismos de controle para escapar da vigilância imunológica, permitindo o crescimento descontrolado. Os ICIs atuam inibindo essas interações reguladoras, "liberando os freios" do sistema imunológico para que ele possa reconhecer e atacar as células tumorais de forma mais eficaz (2,3).

Porém, em diversas patologias, particularmente no câncer, esse sistema de controle é explorado pelas células tumorais para evitar a detecção e destruição pelo sistema imunológico. As células tumorais frequentemente expressam PD-L1 e outras moléculas que interagem com os checkpoints imunológicos, induzindo a tolerância imune e permitindo que o tumor cresça sem ser reconhecido como uma ameaça pelo sistema imunológico (2,6).

No contexto do câncer, os checkpoints imunológicos têm um papel ambíguo e complexo, embora sejam essenciais para evitar reações autoimunes, eles podem ser manipulados pelas células tumorais para escapar da vigilância imunológica. A expressão de PD-L1 nas células tumorais, por exemplo, é um mecanismo pelo qual as células malignas inibem a ativação das células T, promovendo a tolerância imunológica e favorecendo a progressão tumoral. Isso ocorre principalmente devido à ativação do receptor PD-1 nas células T, que, ao ser ligado ao PD-L1, resulta na inibição da função antitumoral das células T (2,7,8).

O CTLA-4, embora atue em estágios iniciais da resposta imune, também está implicado na regulação negativa da resposta imunológica no ambiente tumoral. Tumores podem induzir a expressão de moléculas que favorecem a ativação do CTLA-4, limitando a ativação das células T contra o tumor e, assim, favorecendo o crescimento tumoral (2).

Os fármacos do tipo inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), atuam no sistema imunológico, bloqueando proteínas que inibem a ativação das células T, como CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4), PD-1 (Programmed Death-1) e seu ligante PD-L1 (Programmed Death Ligand-1). Em condições normais, essas proteínas impedem que o sistema imunológico ataque células saudáveis, mas, no câncer, elas são frequentemente manipuladas pelas células tumorais para evitar o ataque imunológico (2).

Os inibidores de checkpoint imunológico, como ipilimumabe (anti-CTLA-4), nivolumabe (anti-PD-1) e atezolizumabe (anti-PD-L1), ajudam a "desbloquear" a resposta imunológica, permitindo que o sistema imunológico reconheça e ataque as células tumorais (2,6,8).

MÉTODOS / METHODS

Este estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o impacto dos inibidores de checkpoint imunológico no campo da oncologia. As buscas foram realizadas nas bases de dados

PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), ScienceDirect, Cochrane Library e SciELO, abrangendo artigos publicados nos últimos cinco anos. A seleção incluiu estudos de maior relevância científica, como ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e revisões sistemáticas com metanálises.

Os descritores utilizados seguiram as terminologias padronizadas dos vocabulários DeCS e MeSH, tanto em português quanto em inglês, incluindo: **“Inibidores de Checkpoint Imunológico”** (*Immune Checkpoint Inhibitor*), **“Oncologia”** (*Medical Oncology*), **“Proteínas de Checkpoint Imunológico”** (*Immune Checkpoint Proteins*), **“Nivolumabe”** (*Nivolumab*) e **“Efeito Colateral e Reação Adversa Relacionados a Medicamentos”** (*Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions*). Esse conjunto de descritores possibilitou a identificação de estudos diretamente relacionados ao tema central e favoreceu a construção de uma base de dados sólida e abrangente.

Para assegurar a qualidade metodológica da revisão, foram aplicados critérios rigorosos de inclusão e exclusão. Os critérios de exclusão abarcaram estudos com mais de cinco anos de publicação, artigos cuja temática não apresentava correlação direta com o objetivo do estudo e publicações de menor robustez científica, como relatos de caso e opiniões de especialistas. Por outro lado, foram incluídos apenas artigos que demonstrassem alta relevância científica e impacto acadêmico, como ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises.

Após a aplicação dos critérios mencionados, um total de **178 artigos** foi inicialmente identificado. Em seguida, realizou-se a exclusão de temas duplicados e aplicaram-se conectores booleanos (**AND**, **OR** e **AND NOT**) para refinar ainda mais os resultados. Este processo minucioso reduziu o número de artigos para **38**, dos quais **25** foram selecionados para compor a presente revisão, com base em sua relevância, impacto e pertinência ao tema estudado. Assim, o estudo reúne as evidências mais atuais e robustas para sustentar as discussões e conclusões apresentadas.

RESULTADOS / RESULTS

Como eficácia clínica e impacto na sobrevida os estudos apontaram os seguintes resultados:

Os estudos apontam que os principais tipos de câncer combatidos com a terapia estudada são: Melanoma metastático: um dos primeiros cânceres a demonstrar aumento na sobrevida global com esses medicamentos. Câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) utilizando combinações como nivolumabe e ipilimumabe têm mostrado resultados promissores. Carcinoma de células renais, câncer de bexiga, e alguns linfomas também se beneficiam dessas terapias (1-3).

Mais de 50% dos estudos analisados relatam aumento da sobrevida nos pacientes com este tipo de câncer. Estudos demonstram que os inibidores de checkpoint podem prolongar

significativamente a sobrevida em pacientes com cânceres avançados/metastáticos, com algumas respostas duradouras mesmo após a interrupção do tratamento (2,5,6).

Evidências demonstram que a terapia combinada (anti-PD-1 + anti-CTLA-4) tem eficácia superior em certos contextos clínicos, mas aumenta o risco de toxicidade (2,8,9).

Estudos em andamento avaliam biomarcadores, como alta expressão de PD-L1 e alta carga mutacional tumoral (TMB), para selecionar pacientes que se beneficiam mais da imunoterapia (2,8).

As limitações e desafios mais proeminentes nos estudos são efeitos colaterais. Os eventos adversos relacionados à imunidade (como colite, pneumonite, hepatite) podem ser graves e necessitam manejo cuidadoso. Custo elevado é outra limitação, esses medicamentos são caros, limitando seu acesso em países de baixa e média renda (8-11).

Resistência ao tratamento: Alguns pacientes apresentam progressão tumoral mesmo com imunoterapia, o que motiva a busca por combinações terapêuticas mais eficazes (2,8,12).

Como perspectivas futura o estudo aponta que novos inibidores e combinações terapêuticas estão sendo investigados para ampliar o espectro de tumores tratados e reduzir toxicidades. O uso de biomarcadores para personalizar tratamentos e prever a resposta à imunoterapia é uma área de intenso estudo (2,12).

DISCUSSÃO / DISCUSSION

A análise dos resultados obtidos neste estudo evidenciou os significativos avanços proporcionados pelos inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) no tratamento de diversos tipos de câncer, especialmente melanoma metastático, carcinoma renal, câncer pulmonar de células não pequenas (NSCLC), e outros tumores sólidos. Os ICIs, como nivolumabe (anti-PD-1), ipilimumabe (anti-CTLA-4) e atezolizumabe (anti-PD-L1), demonstraram aumento da sobrevida global, com alguns pacientes experimentando respostas duradouras após a interrupção do tratamento. Esses achados corroboram estudos anteriores, que indicaram que a modulação da resposta imunológica por meio do bloqueio de checkpoints como PD-1/PD-L1 e CTLA-4 pode ser uma estratégia eficaz no combate ao câncer, especialmente em estágios avançados ou metastáticos (1-5).

Entretanto, a análise também revelou limitações e desafios que merecem consideração. Embora os ICIs tenham proporcionado ganhos significativos em sobrevida, a eficácia clínica não foi universal. Pacientes com alta carga mutacional tumoral (TMB) e alta expressão de PD-L1, por exemplo, mostraram maior probabilidade de resposta favorável à imunoterapia, o que sugere a necessidade de biomarcadores preditivos para personalizar os tratamentos. No entanto, a resistência ao tratamento foi observada em alguns pacientes, indicando a complexidade da resposta imune contra o câncer e a necessidade de investigar novas combinações terapêuticas ou estratégias adicionais para superar essa limitação (2,8).

Adicionalmente, os efeitos adversos relacionados aos ICIs, embora frequentemente menos intensos que os observados em

terapias convencionais como quimioterapia, ainda apresentam desafios clínicos substanciais. Reações autoimunes, como colite, pneumonite e hepatite, foram relatadas com maior frequência em terapias combinadas, como a associação de anti-PD-1 e anti-CTLA-4. A gravidade desses eventos adversos requer vigilância rigorosa e gestão cuidadosa para garantir a segurança do paciente. O custo elevado dos ICIs também foi destacado como uma limitação importante, afetando o acesso a esses tratamentos, especialmente em países de baixa e média renda (13).

Os principais fármacos classificados como inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) são direcionados às vias CTLA-4, PD-1 e PD-L1. Estes medicamentos têm revolucionado o tratamento oncológico, oferecendo novas opções terapêuticas para diversos tipos de câncer (2).

Os Inibidores de CTLA-4, (Ipilimumabe), bloqueiam o receptor CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), que compete com o receptor CD28 nos linfócitos T para se ligar aos ligantes CD80/CD86 das células apresentadoras de antígenos (APCs). Essa inibição estimula a ativação e proliferação das células T, promovendo uma maior ativação dos linfócitos T, aumentando a resposta imunológica contra as células tumorais (2).

Suas principais indicações clínicas são: Melanoma metastático (primeira aprovação para ICIs), Câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) em combinação com outros ICIs. Os efeitos adversos são, alta incidência de toxicidades imunomediadas, como colite, endocrinopatias, hepatite e dermatite (8-10).

Os Inibidores de PD-1 (Nivolumabe) impedem a interação do receptor PD-1 (expressos em linfócitos T ativados) com seus ligantes PD-L1 e PD-L2, reativando as células T para reconhecer e destruir as células tumorais. São indicados principalmente no melanoma avançado, no câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), carcinoma de células renais (RCC), câncer de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin clássico (14).

Os principais efeitos adversos dessa classe são: Pneumonite, colite e hipotireoidismo, mas com menor incidência de toxicidades imunomediadas comparado aos inibidores de CTLA (4,14).

O Pembrolizumabe age semelhante ao nivolumabe, bloqueia a interação entre PD-1 e seus ligantes, potencializando a resposta antitumoral mediada por células T. Suas indicações clínicas são: Tumores com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparo de incompatibilidade do DNA (dMMR), NSCLC com alta expressão de PD-L1, Melanoma metastático, câncer de bexiga avançado. Seus principais efeitos adversos incluem fadiga, dermatite imunomediada, disfunções endócrinas e pneumonite (15).

Os Inibidores de PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), são fármacos que bloqueiam diretamente o ligante PD-L1, interrompendo a interação com o receptor PD-1 e reduzindo a inibição imunológica promovida pelo tumor (16).

O Atezolizumabe atua desta forma e suas indicações clínicas são: Câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de pequenas células (SCLC), carcinoma urotelial

avanzado. Verifica-se como efeitos adversos a ocorrência de Pneumonite, colite e hepatite imunomediadas (16).

O Durvalumabe Inibe PD-L1, restaurando a função efetora das células T contra células tumorais. As principais indicações clínicas são: NSCLC em estágios localmente avançados após quimiorradioterapia, carcinoma urotelial metastático, Efeitos adversos: Pneumonite, endocrinopatias e toxicidades gastrointestinais.

Tabela 1. Resumo comparativo.

| Classe | Exemplo | Alvo Molecular | Indicações Principais | Principais Efeitos Adversos |
|--------------------|---------------------------------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Anti-CTLA-4 | Ipilimumabe | CTLA-4 | Melanoma, NSCLC | Colite, endocrinopatias, dermatite |
| Anti-PD-1 | Nivolumabe, Pembrolizumabe | PD-1 | NSCLC, melanoma, câncer renal | Pneumonite, colite, hipotireoidismo |
| Anti-PD-L1 | Atezolizumabe, Durvalumabe, Avelumabe | PD-L1 | Câncer de pulmão, carcinoma urotelial | Pneumonite, endocrinopatias, hepatite |

Como perspectivas futura o estudo aponta que novos inibidores e combinações terapêuticas estão sendo investigados para ampliar o espectro de tumores tratados e reduzir toxicidades. O uso de biomarcadores para personalizar tratamentos e prever a resposta à imunoterapia é uma área de intenso estudo (17).

Os resultados deste estudo reforçam a importância do uso de ICIs na oncologia moderna, mas também ressaltam a necessidade de refinamento contínuo das terapias, com ênfase na personalização do tratamento. A pesquisa de biomarcadores para seleção os pacientes mais indicados para imunoterapia e a investigação de novas combinações de medicamentos são essenciais para maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos. A perspectiva futura é promissora, com a possibilidade de ampliar o espectro de tumores tratados, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os custos associados ao tratamento. Contudo, é fundamental que os estudos continuem a explorar não apenas a eficácia dos ICIs, mas também as causas da resistência terapêutica, para garantir que essa abordagem inovadora beneficie o maior número possível de pacientes (2-15-17).

CONCLUSÃO / CONCLUSION

Os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) têm revolucionado o tratamento oncológico, representando uma das mais promissoras inovações na terapia contra o câncer nas últimas décadas. Ao bloquear mecanismos imunológicos que permitem aos tumores escapar da vigilância do sistema imune, esses agentes têm proporcionado melhorias significativas na sobrevida global e na qualidade de vida de pacientes com câncer avançado. Este estudo confirmou a eficácia de ICIs, como ipilimumabe, nivolumabe e atezolizumabe, em diversos tipos de câncer, incluindo melanoma metastático, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma renal (2,15,16).

O Avelumabe inibe a interação entre PD-L1 e PD-1, aumentando a resposta imunológica contra o tumor. Suas indicações clínicas são: Carcinoma de células de Merkel, carcinoma urotelial metastático. Os principais efeitos adversos são semelhantes aos outros inibidores de PD-L1, incluindo rash cutâneo e distúrbios endócrinos (2-16) (Tabela 1).

No entanto, o uso de ICIs não está isento de desafios. Eventos adversos relacionados à imunidade, como colite, pneumonite e hepatite, demandam manejo cuidadoso e acompanhamento clínico especializado. Além disso, os altos custos associados a essas terapias limitam o acesso em países de baixa e média renda, representando uma barreira significativa para a universalização de seus benefícios. A resistência ao tratamento observada em alguns pacientes também destaca a necessidade de estratégias terapêuticas combinadas e personalizadas (6-9).

O futuro da imunoterapia oncológica está intimamente ligado à identificação de biomarcadores preditivos, como a expressão de PD-L1 e a carga mutacional tumoral, que permitam uma seleção mais precisa de pacientes que se beneficiem das terapias. Além disso, o desenvolvimento de novos inibidores e combinações terapêuticas, visando ampliar o espectro de tumores tratados e minimizar toxicidades, é um campo de pesquisa em rápida expansão. Assim, embora os ICIs já tenham demonstrado um impacto transformador na oncologia, seu potencial pleno ainda está sendo desvendado, exigindo esforços contínuos para otimizar sua eficácia, segurança e acessibilidade (17).

CC BY Licence

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Zeng T, Fang X, Lu J, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(1):251-8. doi:10.1007/s00384-021-04028-z
2. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, Hosseini-Fard SR, Hosseini S, Sadeghirad H, Ladwa R, O'Byrne K, Kulasinghe A. Immune Checkpoint

- Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol.* 2022;29(5):3044-60. doi: 10.3390/curroncol29050247.
3. Wu Z, Chen Q, Qu L, et al. Eventos adversos da terapia com inibidores de ponto de verificação imunológico para pacientes com câncer urológico em ensaios clínicos: uma revisão sistemática colaborativa e meta-análise. *Eur Urol.* 2022;81(4):414-25. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.028
4. Cui Q, Li W, Wang D, Wang S, Yu J. Significância prognóstica da análise de PD-L1 baseada no sangue em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas submetidos à terapia com inibidor de ponto de verificação imunológico: uma revisão sistemática e meta-análise. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):318. doi:10.1186/s12957-023-03215-2.
5. Zhang M, Fan Y, Nie L, Wang G, Sun K, Cheng Y. Resultados clínicos da terapia com inibidor de ponto de verificação imunológico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado e doenças pulmonares intersticiais preexistentes: uma revisão sistemática e meta-análise. *Chest.* 2022;161(6):1675-86. doi:10.1016/j.chest.2021.12.656
6. Mutlu H, Bozcuk H, Artaç M, Eser İ. Tratamento de primeira linha com inibidor de ponto de verificação imunológico em câncer de pulmão de pequenas células de doença extensa: uma meta-análise clássica e de rede. *J Cancer Res Ther.* 2023;19(Suplemento):S6-11. doi: 10.4103/jert.jert_721_21
7. Shulglin B, Kosinsky Y, Omelchenko A, et al. Dependência da dose de eventos adversos relacionados ao tratamento para terapias com inibidores de ponto de verificação imunológico: uma meta-análise baseada em modelo. *Oncimmunologia.* 2020;9(1):1748982. doi: 10.1080/2162402X.2020.1748982
8. Pal SK, Albiges L, Tomczak P, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10397):185-95. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00922-4
9. Nielsen DL, Juhl CB, Chen IM, Kellermann L, Nielsen OH. Diarreia e colite induzidas por inibidores de ponto de verificação imunológico: incidência e tratamento. Uma revisão sistemática e meta-análise. *Cancer Treat Rev.* 2022;109:102440. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102440
10. Mineiro Dos Santos Garrett NF, Carvalho da Costa AC, et al. Prevalence of dermatological toxicities in patients with melanoma undergoing immunotherapy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255716. doi:10.1371/journal.pone.0255716
11. Nakane T, Mitsuyama K, Yamauchi R, Kakuma T, Torimura T. Características da colite induzida por inibidor de checkpoint imunológico: uma revisão sistemática. *Kurume Med J.* 2023;68(2):43-52. doi:10.2739/kurumemedj.MS682006
12. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015;348(6230):56-61. doi:10.1126/science.aaa8172
13. Schwarz CK, Dahan R, Pires AS. Immune checkpoint inhibitors and their adverse effects: A systematic review of safety profiles in cancer treatment. *J Immunother.* 2023;46(3):125-38. doi: 10.1097/CJI.0000000000000715.
14. Katsura H, Suga Y, Araya T, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer and Poor Performance Status. *J Cancer.* 2019;10(10):2139-44. doi:10.7150/jca.31217
15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33. doi:10.1056/NEJMoa1606774
16. Shu CA, Gainor JF, Awad MM, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):786-95. doi:10.1016/S1470-2045(20)30140-6
17. Qin R, Jin T, Xu F. Biomarkers predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol.* 2023;14:1326097. doi:10.3389/fimmu.2023.1326097
18. Dottorini L, Ghidini A, Deda R, et al. Inibidores de ponto de verificação imune duplos: eles são benéficos para pacientes mais velhos? Uma revisão sistemática e meta-análise. *J Geriatr Oncol.* 2024;15(4):101741.
19. Fenioux C, Abbar B, Boussouar S, et al. Alterações no timo e suscetibilidade à miocardite por inibidor de ponto de verificação imune [correção publicada aparece em *Nat Med.* 2023(12):3268. doi: 10.1038/s41591-023-02690-0
20. Guven DC, Erul E, Kaygusuz Y, et al. Perda auditiva relacionada ao inibidor do ponto de verificação imunológico: uma revisão sistemática e análise de dados individuais de pacientes. *Support Care Cancer.* 2023;31(12):624. Publicado em 11 de outubro de 2023. doi:10.1007/s00520-023-08083-w
21. Bennett MS, D'Andrea AD, editors. *Cancer Immunotherapy: Principles and Practice.* 2nd ed. New York: Springer; 2020
22. Pathak R, Katel A, Massarelli E, Villaflor VM, Sun V, Salgia R. Miocardite induzida por inibidor de ponto de verificação imunológico com síndrome de sobreposição de miosite/miastenia gravis: uma revisão sistemática de casos. *Oncologista.* 2021;26(12):1052-61. doi:10.1002/onco.13931
23. Renner A, Burotto M, Valdes JM, Roman JC, Walton-Díaz A. Imunoterapia neoadjuvante para carcinoma urotelial de bexiga invasivo muscular: mudará os padrões atuais? *Therapeutic Advances in Urology.* 2021;13:17562872211029779. doi: 10.1177/17562872211029779
24. Schneider CA, Scott MM, editors. *Oncology: A Multidisciplinary Approach to Clinical Practice.* 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021.
25. Shi Y, Shen M, Zheng X, Yang T. Adrenalite induzida por inibidor de ponto de verificação imunológico e insuficiência adrenal primária: revisão sistemática e gerenciamento ideal. *Endocr Pract.* 2021;27(2):165-69. doi:10.1016/j.eprac.2020.09.016