

Oncologia e Hematologia

Capítulo 6

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO: MECANISMOS DE AÇÃO E APLICAÇÕES CLÍNICAS EM TUMORES SÓLIDOS

LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
ANA LUÍSA DANTAS VIANA¹
ALÍCIA FERREIRA MANCINI¹
LÍVIA VIEIRA DE FREITAS LIMA¹
GUSTAVO HENRIQUE DE SOUSA SANTOS¹
MARIAH VALENTE DA SILVA BRIZZI¹
BIANCA FERNANDES CARMINATO¹
YNGRID ISABELLI LEAL¹
JÚLIA VIEIRA DE FREITAS LIMA¹
RAMYLLA DE OLIVEIRA FALCÃO¹
ANA BEATRIZ GONÇALVES DA CRUZ²
MILENA NUNES GIL³
ALINE OLIVEIRA AGUIAR³

¹Discente – Medicina Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina Universidade Estadual de Roraima.

³Discente – Medicina Centro Universitário de Brasília.

Palavras-Chave: Imunoterapia; Mecanismo de Ação; Tumo Sólidos.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia caracteriza-se como estratégia terapêutica destinada a ativação do sistema imunológico com o intuito de eliminar células tumorais e impedir a progressão da doença. Tal terapia permite a ativação e modulação do sistema imune do paciente para que haja melhor reconhecimento de células tumorais e sua consequente eliminação. Nesse sentido, a imunoterapia constitui alternativa eficaz no tratamento de neoplasias, principalmente as sólidas, pois é capaz de diminuir a toxicidade associada ao processo de morte de células tumorais (BRASIL, 2023)..

Dentre suas principais modalidades, a imunoterapia fornece amplas opções para linhas de tratamento, como anticorpos monoclonais, terapias com células CAR-T Cells e imunoglobulinas terapêuticas. Nesse sentido, os anticorpos monoclonais mais usados são os inibidores de *checkpoint* imunológico (ICIs) que atuam no bloqueio de moléculas co-inibitórias por desacelerar a ativação de linfócitos T, removendo barreiras fisiológicas ao reconhecimento e à destruição de células tumorais. Por outro lado, as imunoglobulinas terapêuticas são capazes de reconhecer antígenos específicos em células tumorais ajudando na destruição dessas células. Ademais, a terapia com células T geneticamente modificadas (CAR-T Cells) constitui opção eficaz devido a altas taxas de remissão associadas a seu uso, devido a sua capacidade de MONTAR uma resposta imune específica para o antígeno de células tumorais independentemente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (BRASIL, 2023).

Assim, a imunoterapia tem ganhado cada vez mais notoriedade em função de suas opções e eficiência na eliminação de células tumorais, principalmente tratando-se de tumores sólidos. Entretanto, uma parte dos pacientes pode não

responder adequadamente à imunoterapia, principalmente devido ao desenvolvimento de mecanismos de resistência por parte de células neoplásicas, necessitando do desenvolvimento de ainda mais opções de imunoterapia (BRASIL, 2023).

MÉTODO

Este estudo de revisão científica foi conduzido por meio de uma pesquisa integrativa e sistemática da literatura, com o objetivo de reunir e analisar criticamente publicações recentes relacionadas ao diagnóstico, abordagem imunológica e tratamento das anemias hemolíticas autoimunes (AHAI). A coleta de dados foi realizada nas principais bases científicas e bibliográficas, incluindo PubMed, ScienceDirect, Scopus, *Web of Science*, MEDLINE, SciELO, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), *Cochrane Library* e Google Acadêmico.

Para a seleção dos artigos, foi utilizada uma combinação de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), como: ("*Autoimmune Hemolytic Anemia*" OR "*AIHA*") AND ("*Diagnosis*" OR "*Differential Diagnosis*") AND ("*Immunotherapy*" OR "*Treatment*" OR "*Management*").

Foram incluídos estudos publicados entre 2014 e 2025, com ênfase especial nas publicações dos últimos cinco anos, a fim de garantir atualidade e relevância. A triagem inicial considerou os títulos, resumos e palavras-chave, seguida pela análise dos textos completos. Critérios de inclusão abrangeram: Artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e consensos de especialistas; Publicações em português e inglês; Estudos com dados clínicos, imunológicos ou terapêuticos sobre AHAIAo todo, 46 artigos foram inicialmente identificados, dos quais 22 atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados detalhadamente. As informações extraídas incluíram os tipos de AHAIdes-

critos, métodos diagnósticos utilizados (com destaque para o teste de antglobulina direta), terapias empregadas (como corticosteroides, rituximabe, imunoglobulina intravenosa e imunossupressores) e os principais avanços em imunoterapia aplicada a doenças autoimunes hematológicas.

As seguintes fontes foram destacadas por sua relevância científica no tema: Disis (2014) sobre os mecanismos da imunoterapia; Tan *et al.* (2020), que discutem os prós e contras da imunoterapia moderna; e publicações da FEMAMA e da BIREME/OPAS/OMS, que contextualizam o uso da imunoterapia no cenário clínico brasileiro.

A análise crítica dos achados permitiu identificar tendências atuais, lacunas no conhecimento e contribuições relevantes para a prática clínica e pesquisa sobre o manejo imunológico das anemias hemolíticas autoimunes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A imunoterapia configura-se como uma abordagem terapêutica voltada à estimulação e modulação do sistema imunológico, com intuito à potencializar sua capacidade de reconhecer e eliminar células tumorais. Atua por meio do reconhecimento das células neoplásicas ou por sua marcação como ameaça, facilitando sua identificação imunológica. Embora tenha sido incorporada à prática clínica a partir da década de 1990, consolidou-se como uma alternativa essencial no tratamento do câncer, dada a relevância do sistema imune na carcinogênese.

Este capítulo terá por função abordar os principais mecanismos de ação da imunoterapia antitumoral, com ênfase nos inibidores de checkpoint imunológico aplicados a tumores sólidos. Discutirá o uso de imunoglobulinas terapêuticas, terapias com células T geneticamente modificadas (como as células CAR-T), além de biomarcadores preditivos de resposta à imuno-

terapia. Também serão explorados os mecanismos de resistência ao tratamento e as estratégias com terapias combinadas. Por fim, apresentará as perspectivas futuras com base nos avanços científicos que promovem novos entendimentos e possibilidades terapêuticas na oncologia.

Mecanismos de ação da imunoterapia antitumoral

O sistema imunológico desempenha um papel extremamente importante na regulação e eliminação de células neoplásicas. Porém, existem células tumorais que adquirem adaptações que favorecem seu crescimento, proliferação e metástase. Ao contrário dos tratamentos tradicionais contra o tumor, como radioterapia e quimioterapia, a imunoterapia consiste em uma abordagem terapêutica inovadora, que tem como finalidade combater a progressão da doença através da ativação do próprio sistema imunológico do paciente (SCHVARTSMAN, 2025). Seu principal objetivo é promover a eliminação da doença e, ao mesmo tempo, minimizar toxicidade (BRASIL, 2023).

Existem diversos tipos de imunoterapia e sua classificação varia de acordo com sua atuação. Dentre as principais modalidades, destacam-se o uso de anticorpos monoclonais, vacinas contra o tumor e terapias com células CAR-T Cells. Entretanto, é importante reconhecer que nem todos os pacientes respondem de forma eficaz a essas abordagens (BRASIL, 2023).

A imunoterapia celular adotiva (ACI) consiste na aplicação de células efectoras imunológicas modificadas com potencial citotóxico contra células tumorais. Essa abordagem pode ser classificada em duas categorias principais: inespecífica, que envolve o uso de células dendríticas (DCs), célula natural killer (NKs), linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) e células assassinas ativadas por linfócitos (LAKs) ou macrófagos (MAKs), sendo uma intervenção com menor especificidade tumoral e, por essa razão, é mais

utilizado como terapia adjuvante; e específica, que envolve estratégias como TIL, receptor de células T-T (TCR-T) e imunoterapia com células T do receptor de antígenos quimérico (CAR-T). Nesta última, as células T CD8+ e T CD4+ atuam como principais efetoras, concedendo à terapia alta especificidade, potente atividade citotóxica, poucos efeitos colaterais e ausência de resistência farmacológica. Tais características tornam a ACI específica mais indicada para pacientes com neoplasia em estágios avançados ou sem resposta a outras abordagens convencionais (TAN, 2020).

Entre as abordagens mais promissoras da imunoterapia antitumoral, destaca-se a terapia com células CAR-T, que tem se mostrado eficaz no tratamento de neoplasias hematológicas. Essa estratégia baseia-se na utilização dos próprios linfócitos T do paciente, que são coletados, modificados geneticamente para expressar receptores de antígenos quiméricos (CARs) e, em seguida, reinfundidos no paciente. Esses receptores permitem o reconhecimento específico de antígenos tumorais, promovendo a destruição seletiva das células malignas (TAN, 2020).

Outro método promissor é a terapia com células NK, que atuam independentemente de antígenos específicos e têm efeito potencial em tumores metastáticos e tumores sanguíneos. No entanto, mecanismos de escape imunológico, como secreção de ligantes solúveis e expressão de HLA-G, limitam sua eficácia. A combinação com inibidores de checkpoint tem ampliado seu potencial terapêutico. Por fim, os inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICIs), que atuam bloqueando sinais inibitórios presentes nas superfícies das células T e tumorais, restaurando a função imunológica e permitindo uma resposta antitumoral mais eficaz e sustentada (TAN, 2020).

Assim, a imunoterapia antitumoral atua por meio de diversos mecanismos que promovem a

ativação e amplificação do sistema imunológico, revertendo a supressão induzida pelo tumor e facilitando a destruição seletiva das células malignas, com potencial de controlar a doença de forma prolongada e toxicidade reduzida.

Inibidores de checkpoint imunológico em tumores sólidos

Os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) são anticorpos monoclonais que bloqueiam moléculas co-inibitórias responsáveis por frear a ativação dos linfócitos T, removendo barreiras fisiológicas ao reconhecimento e à destruição de células tumorais (ZHANG *et al.*, 2023).

Esses fármacos atuam principalmente nos eixos PD-1/PD-L1 e CTLA-4: no primeiro, o receptor PD-1, expresso em linfócitos T ativados, liga-se a PD-L1/PD-L2 no microambiente tumoral, inibindo a via PI3K/Akt e reduzindo a produção de IL-2, o que compromete a proliferação e a função citotóxica dessas células; anticorpos como nivolumabe e pembrolizumabe bloqueiam PD-1, enquanto atezolizumabe, durvalumabe e avelumabe neutralizam PD-L1, reativando a resposta antitumoral (LEE *et al.*, 2024). Já o bloqueio de CTLA-4 pelo ipilimumabe compete com CD28 pelo ligante B7 (CD 80/CD 86) nas células apresentadoras de antígeno, ampliando a coestimulação e o priming de linfócitos T em linfonodos (LEE *et al.*, 2024).

Nesse sentido, meta-análises recentes indicam que o tratamento com ICIs em tumores sólidos reduz o risco de morte em aproximadamente 20–30 % em diferentes neoplasias, como carcinoma de pulmão, câncer de cabeça e pescoço e tumores gastroesofágicos, evidenciando um benefício terapêutico independente do sítio primário (FITZSIMMONS *et al.*, 2023). Esses resultados sustentam o caráter agnóstico de sítio dessas terapias e incentivam seu uso em contextos de doença avançada, metastática ou reci-

divante, muitas vezes após falha de regimes convencionais.

A seleção de pacientes para ICI baseia-se em biomarcadores preditivos, dentre os quais a expressão de PD-L1 é o mais amplamente utilizado, embora apresente correlação variável com resposta clínica. Biomarcadores emergentes, como tumor mutational burden (TMB) e instabilidade de microssatélites (MSI), têm demonstrado associação mais robusta com eficácia terapêutica, levando à aprovação de TMB elevado (≥ 10 mutações/Mb) como critério para indicação de pembrolizumabe em tumores sólidos irresecáveis ou metastáticos (WANG *et al.*, 2024).

Entretanto, a eficácia dos ICIs é limitada por resistências primária e adquirida, bem como por eventos adversos imuno-relacionados (irAEs) que podem acometer diversos órgãos: dermatite, colite, hepatite, endocrinopatias e pneumonite. O manejo dessas toxicidades exige avaliação clínica contínua, monitorização laboratorial e, quando indicado, corticosteroides na dose de 1–2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, além de suspensão temporária ou definitiva do ICI em casos graves (LEE *et al.*, 2024). Nesse sentido, avanços recentes visam potencializar a eficácia dos ICIs e reduzir toxicidades por meio de abordagens combinatórias — incluindo terapias oncolíticas virais, inibidores de novos checkpoints imunológicos (LAG-3, TIGIT) e terapias celulares adaptativas — abrindo caminho para uma oncologia cada vez mais personalizada e eficaz (ZHANG *et al.*, 2023).

Imunoglobulinas terapêuticas contra o câncer

Imunoglobulinas terapêuticas consistem em anticorpos monoclonais (mAbs) produzidos em laboratório que vão reconhecer antígenos específicos em células tumorais, ajudando a destruir essas células (DELGADO, 2023).

A maioria das imunoglobulinas terapêuticas atuam das seguintes formas: ativando o sistema imunológico para atacar as células cancerígenas ou bloqueando sinais que vão promover o crescimento das células cancerígenas. Para ativar o sistema imunológico os mAbs têm como alvo receptores inibitórios das células T, como PD-1, PD-L1 e CTLA-4, que, ao serem ativados, suprimem a resposta imune antitumoral que devido esse bloqueio os pontos de verificação imunológico restauram a atividade funcional das células T exaustas, permitindo que o sistema imune reconheça e elimine essas células cancerígenas, sendo eficazes para o tratamento de melanoma, carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, carcinoma urotelial (LIN, 2024). Quanto aos mAbs que bloqueiam vias de sinalização oncogênica, vai ocorrer que os anticorpos supracitados ligam em receptores localizados na superfície celular, esses que são envolvidos na proliferação e sobrevivência tumoral, a exemplo HER2, esses ao bloquear a ativação dos receptores vão fazer que não ocorra o crescimento tumoral, podendo levar até na destruição de células cancerígenas por mecanismos efetores imunes (ZHANG, 2025).

Todavia, apesar do grande potencial terapêutico alguns mAbs podem apresentar efeitos adversos afetando diversos sistemas orgânicos e gerar resistência o que diminui a resposta ao ponto de controle imunológico (ICIs), por isso são usadas estratégias de gerenciamento para tentar mitigar os efeitos adversos e maximizar sua eficácia (ZHANG, 2025). A ineficácia dos ICIs em alguns pacientes está interligada com mecanismos de resistência seja ela primária ou adquirida. A primária geralmente ocorre quando os tumores têm cargas mutacionais muito baixas, baixa expressão de PD-L1, ou ainda por um microambiente tumoral imunossupressor que impede a infiltração e ação das células T. Quanto a adquirida ocorrem quando inicialmen-

te respondem aos ICIs, mas posteriormente ocorre a resistência senso associada à adaptação tumoral, um exemplo é ao utilizar para o tratamento de melanoma (ZAMANI, 2025). Os efeitos adversos ao utilizar o mBAs ocorre devido a ativação excessiva do sistema imune, que pode levar a inflamações autoimunes em diversos órgãos e tecidos, essas são distintas dos efeitos colaterais clássicos da quimioterapia, podendo atingirmúltiplos sistemas orgânicos, incluindo a pele (exantemas e prurido), o intestino (colite), o fígado (hepatite), os pulmões (pneumonite) e o sistema endócrino (hipofisite, tireoidite e insuficiência adrenal) (POSTOW, 2018).

A introdução dos anticorpos monoclonais na oncologia representou uma virada de chave no tratamento de diversos tipos de câncer, sobretudo pelos resultados promissores em tumores antes considerados de difícil controle. No entanto, o uso dessas terapias imunológicas também trouxe novos desafios, especialmente no que diz respeito aos efeitos adversos mediados pela ativação exacerbada do sistema imune. Por isso, torna-se cada vez mais necessário aprofundar o conhecimento sobre esses mecanismos e estabelecer protocolos eficazes de monitoramento e intervenção, garantindo que o avanço terapêutico venha acompanhado de segurança e qualidade de vida para os pacientes (MICHOT *et al.*, 2016).

Terapias com células T geneticamente modificadas (CAR-T cells)

Desde a sua descoberta, a terapia com células T com receptor quimérico de antígeno (CAR-T) evoluiu significativamente, tanto em eficácia quanto em segurança, expandindo sua aplicação desde malignidades hematológicas para tumores sólidos e doenças autoimunes.

Estudos meta-analíticos recentes demonstraram que, em casos de leucemia linfoblástica aguda recidivante/refratária (r/r B-ALL), a terapia com CAR-T atingiu altas taxas de remissão

completa livre de doença residual mínima (MRD-CR), especialmente com alvos anti-CD22 ou bioespecíficos CD19/22, apresentando também menores taxas de recidivas e toxicidade comparadas a CAR-T anti-CD19 convencionais. Além disso, CAR-T com domínio co-estimulatório CD28 ζ mostrou eficácia superior com perfil de segurança favorável (GHORASHIAN *et al.*, 2024).

No campo dos tumores sólidos, o glioblastoma tem sido o principal foco de ensaios clínicos de CAR-T em 2025. Uma revisão sistemática apontou que, entre 128 pacientes tratados, 56 apresentaram resposta parcial ou estabilização tumoral, com administração central (via fluido cefalorraquidiano) até doses de $2,5 \times 10^7$ células, considerada segura (BAGLEY *et al.*, 2025). Especialmente, um ensaio de terapia dual dirigida contra EGFR e IL-13R α 2 em glioblastoma recorrente relatou redução tumoral de 62% de 13 pacientes com lesão mensurável. Embora a maioria tenha recidiva após 1-3 meses, houve casos de estabilidade clínica prolongada além de um ano, com evidências de persistência das células CAR-T no líquor e infiltração de macrófagos e linfócitos no tumor. Notavelmente, reportagens confirmaram que o tratamento dual, desenvolvido pela Kite/Glilead e Penn Medicine, levou a respostas marcantes mesmo em glioblastomas agressivos, com efeitos colaterais moderados como febre e neurotoxicidade transitória (BAGLEY *et al.*, 2024).

Em 2024, protocolos com infusão regional de CAR-T por via hepática ou intracerebral demonstraram segurança, sem incidência grave de síndrome de liberação de citocinas (CRS) ou neurotoxicidade, o que reforça a viabilidade dessa abordagem em tumores sólidos (YANG *et al.*, 2024).

Nos tumores hematológicos, a terapia anti CD-19 continua robusta. Produtos de terceira geração com domínio co-estimulatório otimizam

do (ex.: CD28 ζ + 4-1BB) mostraram expansão clonal e circulação prolongada, associados a remissões profundas e menos eventos adversos (PATEL *et al.*, 2024). Além disso, os resultados com linfoma de células do manto (MCL) indicam taxa de resposta objetiva (ORR) de 89% e taxa de resposta completa (CR) de 74%, embora com CRS em 86% e toxicidade neurológica em 52% dos casos (GHORASHIAN *et al.*, 2024).

No mieloma múltiplo, a terapia anti-BCMA (por exemplo, idecabtagene vicleucel) seguiu eficaz, mas as citopenias prolongadas permanecem preocupantes, com registros de reações hematológicas de grau ≥ 3 prolongadas e risco de infecções (MUNSHI *et al.*, 2021).

Em 2024, destacaram-se inovações tecnológicas: a combinação de CAR-T com bloqueio de PD-1 intensificou as respostas em linfomas e tumores sólidos (DU *et al.*, 2025). Iniciativas pré clínicas que inserem enzimas para remodelação da matriz extracelular (TME) ou que utilizam entrega e regional (como arterial ou β) começaram a mostrar eficácia e segurança preliminares, possibilitando melhor infiltração e permanência das células terapêuticas nos tumores (YANG *et al.*, 2024).

Estudos matemáticos publicados em 2024 oferecem novas perspectivas sobre o uso de CAR-T em tumores sólidos ao levarem em conta a heterogeneidade tumoral e efeitos de “*bystander*” (ativação de células T endógenas). Um desses estudos, integra variações na expressão antigênica e infiltração celular, sugerindo que estratégias que promovem efeitos indiretos (como *Spreading* imunológico) podem prevenir a evasão tumoral por células negativas ao antígeno-target (KARA *et al.*, 2024). Outra abordagem matemática recente adicionou dinâmica espacial, avaliando como a geometria tumoral (densidade, compactação) influencia a eficiência do CAR-T; os resultados indicam que tumores com regiões menos densas são mais susce-

tíveis à infiltração e destruição terapêutica, apoiando intervenções estruturais como terapia combinada ou modulação da ECM (BORDELVOZMEDIANO *et al.*, 2025).

Biomarcadores preditivos de resposta à imunoterapia

A resposta à imunoterapia em oncologia varia amplamente entre os pacientes, o que torna a identificação de biomarcadores preditivos fundamental para otimizar a seleção de candidatos ao tratamento. Entre os principais marcadores utilizados, destaca-se a expressão da proteína PD-L1 (ligante do receptor de morte programada 1), frequentemente avaliada por imuno-histoquímica. Embora amplamente utilizada, sua heterogeneidade tumoral e a falta de padronização nos métodos dificultam a interpretação dos resultados. Outro importante biomarcador é a carga mutacional tumoral (Tumor Mutational Burden – TMB), cuja alta taxa de mutações tende a gerar mais neoantígenos, potencializando a resposta imune antitumoral. A presença de instabilidade de microssatélites (MSI) e deficiência no sistema de reparo de DNA por incompatibilidade de pares (deficient mismatch repair – dMMR) também está associada a melhor resposta, especialmente em tumores colorretais e endometriais. Além disso, a presença de infiltrado linfocitário tumoral (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes – TILs*) no microambiente tumoral reflete uma ativação pré-existente do sistema imune, sendo considerada um indicativo positivo de resposta à imunoterapia. Apesar do progresso, a utilização clínica desses marcadores ainda enfrenta desafios técnicos e requer maior padronização e validação em estudos multicêntricos.

Resistência à imunoterapia em tumores sólidos

Os tumores sólidos representam a maioria dos tipos de câncer, por essa razão algumas imu-

noterapias podem acabar desenvolvendo resistência por diversos fatores, seja por evasão imune, alterações metabólicas e modulação do microambiente, isso faz com que seja necessário encontrar formas de contornar essa resistência (LEFLER, 2014).

A imunoterapia tem se consolidado como uma alternativa eficaz no tratamento do câncer, atuando na ativação do sistema imunológico para combater células tumorais. Já reconhecida como o quarto método terapêutico, ao lado da cirurgia, quimioterapia e radioterapia, seu uso clínico tem se expandido com o sucesso de inibidores de checkpoints imunológicos, como nivolumabe, ipilimumabe e pembrolizumabe, que demonstram impacto positivo na sobrevivência dos pacientes. Contudo, a resposta ao tratamento ainda é limitada por mecanismos de resistência, que podem estar presentes desde o início ou se desenvolver ao longo da terapia. Diversas alterações moleculares estão relacionadas a esse fenômeno como perda de PTEN, mutações em JAK1/2 e ativação de vias como TIM-3 e Ezh2 que contribuem para esse problema. Para superar a resistência à imunoterapia, vêm sendo exploradas associações com radioterapia, estimuladores imunológicos, bloqueio da via PI3K-AKT, inibição de TIM-3 e ajustes no microbioma intestinal (JIANG, 2019).

A esse exemplo as imunoterapias baseadas em células T são promissoras no combate ao câncer, mas muitos pacientes não respondem a elas por conta da perda do gene PTEN em células tumorais, isso contribui para a resistência à imunoterapia, pois reduz a infiltração e a ação de células T no tumor. Desse modo, o uso de um inibidor seletivo da PI3K β melhorou a resposta aos anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4 em modelos animais (PENG, 2016).

Além disso, o microambiente tumoral é formado por diferentes células, como macrófagos M2, fibroblastos, células T reguladoras (Tregs), células mielóides supressoras (MDSCs) e mas-

tócitos, que favorecem o crescimento do câncer e dificultam a ação do sistema imune, isso favorece a resistência em tumores sólidos.

As Tregs, identificadas pela proteína FoxP3, inibem a ação das células T por meio de citocinas como TGF- β e IL-10. Já as células B reguladoras também contribuem para a imunossupressão ao liberar IL-10 e PD-L1. As MDSCs, marcadas por CD11b e Gr-1, ajudam na evasão imune e estão ligadas à resistência à imunoterapia. Os macrófagos tumorais (TAMs) podem ter perfil M1, que combate o tumor, ou M2, que favorece seu avanço e bloqueia a resposta imune por PD-L1. Os mastócitos são atraídos por sinais como VEGF e PGE2 e liberam substâncias que estimulam a formação de vasos, a imunossupressão e a disseminação do tumor (KOUTAS, 2020).

Assim, a imunoterapia tem mostrado bons resultados no tratamento do câncer, especialmente com os inibidores de checkpoints imunológicos. Apesar dos avanços trazidos pela imunoterapia no tratamento de tumores sólidos, muitos cânceres desenvolvem mecanismos de resistência que dificultam a eficácia dessas terapias. Compreender esses mecanismos, sejam inatos ou adquiridos, é essencial para desenvolver estratégias capazes de superá-los e melhorar a eficácia do tratamento. No entanto, muitos pacientes não respondem devido a mecanismos de resistência, como perda do gene PTEN, mutações em JAK1/2 e alterações no microambiente tumoral. As células imunossupressoras, como Tregs, MDSCs, macrófagos M2 e mastócitos, dificultam a ação do sistema imune contra o tumor. O método de uso combinado de imunoterapia com radioterapia, inibidores de vias de sinalização (como PI3K-AKT) e modulação da microbiota têm sido exploradas para contornar essa resistência. Por fim, é essencial aprofundar os estudos para melhorar a resposta ao tratamento e ampliar os benefícios para mais pacientes.

Perspectivas futuras e terapias combinadas

O avanço contínuo da imunoterapia aplicada aos tumores sólidos tem promovido uma transformação paradigmática no campo da oncologia, ao transitar de intervenções pontuais como o bloqueio isolado de *checkpoints* imunológicos para estratégias integradas, capazes não apenas de estimular o sistema imune, mas também de contornar mecanismos de resistência e enfrentar a heterogeneidade intratumoral que frequentemente limita sua eficácia. Nesse cenário, delineiam-se três eixos centrais para o futuro da imunoterapia: a personalização terapêutica, o desenvolvimento tecnológico e as abordagens combinatórias.

A personalização do tratamento, ancorada na identificação e validação de biomarcadores preditivos, tem se mostrado crucial para alinhar as terapias ao perfil imuno-genômico individual dos pacientes. Marcadores como a expressão de PD-L1, a carga mutacional tumoral (TMB) e mutações em genes de reparo do DNA, como BRCA1/2, vêm sendo explorados para estratificar as respostas aos inibidores de *checkpoint* imunológico, embora ainda não haja consenso quanto ao conjunto ideal de parâmetros. Estudos integrando análises genômicas e imunohistoquímicas buscam aprimorar essa acurácia diagnóstica (PETTERSEN *et al.*, 2025). Paralelamente, o uso de biópsias líquidas para o monitoramento contínuo de citocinas e populações celulares imunes desponta como ferramenta promissora para permitir ajustes terapêuticos em tempo real, antecipando quadros de resistência e ampliando a duração dos benefícios clínicos.

Em paralelo, o desenvolvimento de novas plataformas tecnológicas vem ampliando consideravelmente o repertório da imunoterapia. As células CAR-T de segunda e terceira gerações, modificadas por meio da tecnologia CRISPR-Cas9, têm demonstrado maior persistência e capacidade de superar sinais imunossupressores

do microambiente tumoral, favorecendo sua aplicação em neoplasias sólidas, tradicionalmente refratárias a essa abordagem. Adicionalmente, células CAR-NK e vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA) vêm ganhando destaque. As CAR-NK apresentam menor toxicidade, enquanto as vacinas de mRNA oferecem a possibilidade de codificar simultaneamente múltiplos neoantígenos, acelerando o desenvolvimento de imunizantes personalizados, especialmente em tumores com alta instabilidade genômica.

No campo das terapias combinadas, evidências crescentes apontam para interações sinérgicas relevantes. A quimioterapia, ao induzir morte celular imunogênica e expor antígenos tumorais, pode amplificar os efeitos dos bloqueadores de PD-1/PD-L1. A radioterapia, por sua vez, favorece a liberação de neoantígenos e estimula a inflamação local, aumentando a infiltração de linfócitos quando utilizada em associação a inibidores de *checkpoint*. Além disso, sistemas baseados em nanomateriais têm possibilitado a liberação simultânea, dirigida e controlada de agentes citotóxicos e imunomoduladores, reduzindo efeitos adversos sistêmicos. Em modelos pré-clínicos, essa integração tem sido capaz de desencadear o efeito abscopal regressão de lesões não irradiadas quando a radioterapia é combinada a agentes como o anti-CTLA-4 (SOARES, 2024).

Destaca-se também a potencialização da terapia com células CAR-T quando combinada à radioterapia de baixa dose e ao uso de citocinas como IL-2, IL-15 e GM-CSF, promovendo maior migração, citotoxicidade e formação de memória imunológica em modelos de glioma e mieloma. Simultaneamente, a administração conjunta de inibidores de IDO e vacinas de neoantígenos tem se mostrado eficaz para neutralizar vias metabólicas imunossupressoras, contribuindo para a ruptura da tolerância tumoral (SOARES, 2024).

Apesar dos avanços, importantes desafios persistem. A resistência adquirida, por meio da modulação de vias imunológicas e da perda de antígenos-alvo, limita a durabilidade das respostas. As toxicidades imunomediadas como pneumonia, colite e hepatite exigem protocolos rigorosos de monitoramento e manejo. Além disso, o alto custo associado a terapias celulares e vacinas personalizadas restringe sua implementação em países com recursos limitados (PETERSEN *et al.*, 2025).

Para viabilizar a implementação dessas inovações, é essencial o fortalecimento de centros de referência integrados, respaldados por parcerias público-privadas e agências reguladoras ágeis, que viabilizem a translação segura e célere das descobertas laboratoriais para a prática clínica. Modelos de financiamento baseados em valor, a introdução de biossimilares de anticorpos monoclonais e a constituição de consórcios internacionais de pesquisa despontam como estratégias fundamentais para democratizar o acesso às terapias avançadas.

Em suma, o futuro da imunoterapia em tumores sólidos depende da convergência entre biomarcadores robustos, plataformas tecnológicas inovadoras e estratégias terapêuticas integradas. Apenas por meio dessa sinergia será possível transformar neoplasias historicamente refratárias em doenças passíveis de controle crônico, com maior eficácia, segurança e equidade no cuidado oncológico.

CONCLUSÃO

A imunoterapia representa uma das mais promissoras inovações no tratamento oncológico, especialmente em tumores sólidos, consolidando-se como a quarta modalidade terapêutica ao lado da cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Sua capacidade de mobilizar o sistema imunológico para o reconhecimento e destruição seletiva de células tumorais promove respostas duradouras e, em muitos casos, com menor toxi-

cidade em comparação aos tratamentos convencionais.

Dentre as principais estratégias imunoterapêuticas, destacam-se os inibidores de checkpoints imunológicos, as imunoglobulinas terapêuticas e as células T geneticamente modificadas (CAR-T cells), que têm ampliado significativamente o arsenal terapêutico disponível, inclusive em neoplasias refratárias. Além disso, a identificação de biomarcadores como PD-L1, TMB e MSI tem viabilizado abordagens mais personalizadas, aumentando a precisão na seleção de pacientes e na predição de resposta clínica.

Apesar dos avanços expressivos, a imunoterapia enfrenta desafios relevantes, especialmente no que diz respeito aos mecanismos de resistência tumoral e à ocorrência de efeitos adversos imuno-relacionados. As alterações no microambiente tumoral, mutações gênicas e a presença de células imunossupressoras dificultam a eficácia terapêutica, exigindo o desenvolvimento de estratégias combinadas e adaptativas para superá-los.

Nesse contexto, as perspectivas futuras da imunoterapia apontam para a integração de múltiplas abordagens, como o uso conjunto com radioterapia, quimioterapia, vacinas tumorais e técnicas baseadas em inteligência artificial e engenharia genética. O desenvolvimento de plataformas como as CAR-T de última geração, células NK modificadas e vacinas de mRNA, aliado à implementação de biópsias líquidas e nanossistemas de liberação direcionada, representa um novo paradigma no cuidado oncológico.

Portanto, o avanço contínuo da imunoterapia dependerá da sinergia entre inovação científica, infraestrutura tecnológica e políticas públicas inclusivas. Apenas com essa integração será possível garantir a ampla acessibilidade a terapias eficazes, seguras e personalizadas, transformando a realidade de pacientes oncológicos e promovendo uma nova era no enfrentamento do câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, M. Imunoterapia contra células do câncer: custo, acesso e efetividade. Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/imunoterapia-contracelulas-do-cancer-custo-acesso-e-efetividade/>. Acesso em: 10 jul. 2025.
- BAGLEY, S. J. *et al.* Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL-13R α 2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. *Nature Medicine*, v. 30, n. 5, p. 1320–1329, mar. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02893-z>. Acesso em: jul. 2025.
- BAGLEY, S. J. *et al.* Intracerebroventricular bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL-13R α 2 in recurrent glioblastoma: a phase 1 trial. *Nature Medicine*, Online Ahead of Print, jun. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03745-0>. Acesso em: jul. 2025.
- BORDEL-VOZMEDIANO, S. *et al.* Geometric immunosuppression in CAR T-cell treatment: insights from mathematical modeling. *Computers in Biology and Medicine*, v. 194, art. 110427, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2025.110427>. Acesso em: jul. 2025.
- DELGADO, M.; GARCIA-SANZ, J. A. Therapeutic monoclonal antibodies against cancer: present and future. *Cells*, v. 12, n. 24, p. 2837, 14 dez. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12242837>. Acesso em: jul. 2025.
- DU, B. *et al.* CAR-T combined with PD-1 blockade enhances immune responses in lymphoma and solid tumors. *Cancer Immunology Research*, v. 13, n. 4, p. 345–356, abr. 2025.
- FITZSIMMONS, T. S.; SINGH, N.; WALKER, T. D. J. *et al.* Immune checkpoint inhibitors efficacy across solid cancers and the utility of PD-L1 as a biomarker of response: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, v. 10, art. 1192762, 12 maio 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1192762>. Acesso em: jul. 2025.
- GHORASHIAN, S. *et al.* CD19/CD22 targeting with cotransduced CAR T cells to prevent antigen-negative relapse after CAR T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, v. 143, n. 2, p. 118–123, jan. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2023020621>. Acesso em: jul. 2025.
- GUMBER, D.; WANG, L. D. Improving CAR-T immunotherapy: overcoming the challenges of T cell exhaustion. *EBioMedicine*, v. 77, p. 103941, mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103941>. Acesso em: jul. 2025.
- KARA, E. *et al.* Mathematical modeling insights into improving CAR T-cell therapy for solid tumors: antigen heterogeneity and bystander effects. *npj Systems Biology and Applications*, v. 10, art. 105, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41540-024-00435-4>. Acesso em: jul. 2025.
- KOUSTAS, E. *et al.* The resistance mechanisms of checkpoint inhibitors in solid tumors. *Biomolecules*, v. 10, n. 5, p. 666, 25 abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10050666>. Acesso em: jul. 2025.
- LEFLER, D. S.; MANOBIANCO, S. A.; BASHIR, B. Resistência à imunoterapia em tumores sólidos: mecanismos e potenciais soluções. *Cancer Biology & Therapy*, v. 25, n. 1, 22 fev. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1080/15384047.2024.2309589>. Acesso em: jul. 2025.
- LIN, X. *et al.* Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers. *Molecular Cancer*, v. 23, n. 1, 18 maio 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02105-9>. Acesso em: jul. 2025.
- MUNSHI, N. C. *et al.* Idecabtagene vicleucel (anti-BCMA) in multiple myeloma: efficacy with prolonged grade ≥ 3 cytopenias and infection risk. *Blood*, v. 137, n. 26, p. 3568–3580, 2021.
- PATEL, K. K. *et al.* Third-generation CAR-T cells (CD28 ζ +4-1BB) in hematological malignancies: clonal expansion, deep remissions and reduced toxicity. *Frontiers in Immunology*, v. 15, art. 1448752, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1448752>. Acesso em: jul. 2025.
- PETTERSEN, L. M. C. *et al.* Avanços recentes na imunoterapia para o tratamento do câncer: perspectivas e desafios clínicos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 2, p. 1834–1846, 2025. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p1834-1846>. Acesso em: 10 jul. 2025.

SOARES, B. S. *et al.* Inovações na imunoterapia para o tratamento do câncer: um panorama atual. *Journal of Medical and Biosciences Research*, v. 1, n. 3, p. 1487–1501, 31 ago. 2024. Disponível em: <https://journalmbr.com.br/index.php/jmbr/article/view/240>. Acesso em: 10 jul. 2025. Acesso em: jul. 2025.

TAN, S. *et al.* Imunoterapia contra o câncer: prós, contras e além. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 124, p. 109821, abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109821>. Acesso em: 10 jul. 2025.

WANG, Y.; YANG, S.; WAN, L. *et al.* New developments in the mechanism and application of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *International Journal of Oncology*, v. 63, n. 1, p. 86, jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5534>. Acesso em: jul. 2025.

WEI, J.; LI, W.; ZHANG, P. *et al.* Current trends in sensitizing immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. *Molecular Cancer*, v. 23, art. 279, 26 dez. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02179-5>. Acesso em: jul. 2025.

ZAMANI, M. R.; ŠÁCHA, Pavel. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: what lies beyond monoclonal antibodies? *Medical Oncology*, v. 42, n. 7, 19 jun. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02251-5>. Acesso em: jul. 2025.

ZHANG, D.; ZHAO, J.; ZHANG, Y. *et al.* Revisiting immune checkpoint inhibitors: new strategies to enhance efficacy and reduce toxicity. *Frontiers in Immunology*, v. 15, art. 1490129, 10 dez. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1490129>. Acesso em: jul. 2025.

ZHANG, S. *et al.* The benefits and safety of monoclonal antibodies: implications for cancer immunotherapy. *Journal of Inflammation Research*, v. 18, p. 4335–4357, 1 mar. 2025. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S454380>. Acesso em: jul. 2025.