Oncologia e Hematologia

Capítulo 5

Edição XVII

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER: AVANÇOS E DESAFIOS NA ONCOLOGIA MODERNA

ANA VITÓRIA RODRIGUES BARBOSA[1]
FELIPPE SANTIAGO MARÇAL QUEIROZ[1]
GABRIEL SOUSA PIRES[1]
HATUS MACEDO DE ANDRADE[1]
ISADORA MARTINS CRISTINO[1]
JOÃO CARLOS CAETANO DINIZ[1]
KELCY GONÇALVES MOREIRA[1]
LEONARDO GOMES LEAL[1]
LIA SUELLEN LIMA OLIVEIRA[1]
MARCOS VINÍCIUS RIBEIRO ALVES TRINDADE[1]
MARIA CLAUDIA COSTA AMÉRICO DE MELO[1]
SARA CÔRTE BARBOSA[1]

[1]*Discente – Medicina na Universidade de Rio Verde – Campus Goianésia.*

Palavras-Chave: *Imunoterapia; Oncologia Moderna; Câncer.*

DOI 10.59290/0260022923

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A imunoterapia tem se tornado uma abordagem significativa no tratamento de diversos tipos de câncer. Os estudos sobre essa estratégia iniciaram-se em meados do século XX e, com o avanço do conhecimento sobre imunologia tumoral, compreendeu-se que a estimulação ou modulação do sistema imunológico permite ao organismo reconhecer as células cancerígenas como uma ameaça e eliminá-las de forma mais específica e eficaz (PAPPAS *et al*., 2023).

Além disso, essa modalidade terapêutica pode ser associada a outras terapias oncológicas, como quimioterapia e radioterapia, potencializando as possibilidades de intervenção e contribuindo para melhores resultados clínicos (LUSTOSA *et al*., 2024).

Nesse cenário, o desenvolvimento da imunologia tumoral impulsionou a ampliação das estratégias imunoterapêuticas ao longo das últimas décadas. A partir da década de 2010, a imunoterapia passou por uma expansão expressiva, consolidando-se como um dos principais pilares da oncologia moderna (PAPPAS *et al*., 2023). Esse progresso esteve associado ao desenvolvimento de diferentes abordagens terapêuticas, incluindo os inibidores de *checkpoints* imunológicos, o uso de biomarcadores, as terapias celulares e os métodos baseados em medicina de precisão (LUSTOSA *et al*., 2024).

A maturidade dessa área é evidenciada pelo crescimento exponencial de publicações em periódicos de alto impacto, como o *New England Journal of Medicine*, que consolidou os inibidores de checkpoint (anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PD-L1) como padrão ouro para neoplasias como melanoma, carcinoma renal e câncer de pulmão de não pequenas células (FROTA *et al*., 2025; MEDINA, 2024). Essa "revolução dos *checkpoints*" permitiu ganhos sem precedentes na sobrevida global, transformando doenças outrora terminais em condições passíveis de controle prolongado. Entretanto, a transição da bancada do laboratório para o leito do paciente revelou que a ativação imune eficaz não é isenta de riscos, trazendo à tona o espectro dos eventos adversos imunorrelacionados (irAEs), que mimetizam doenças autoimunes e exigem um manejo multidisciplinar rigoroso para garantir a segurança do paciente (PETTERSEN *et al*., 2025).

Para além do bloqueio de pontos de controle, a fronteira atual da imunologia oncológica reside na compreensão profunda do microambiente tumoral (MET) e na manipulação genética de células do hospedeiro. Estudos recentes destacam que o MET não é meramente um suporte estrutural, mas um ecossistema dinâmico onde citocinas imunossupressoras e células reguladoras podem comprometer a eficácia terapêutica (PETTERSEN *et al*., 2025). Nesse contexto, as terapias celulares, notadamente as *Chimeric Antigen Receptor T-cells* (CAR-T), emergem como uma ferramenta de alta especificidade, ao reprogramar linfócitos T para expressarem receptores capazes de reconhecer antígenos tumorais de forma independente do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC). Essa evolução da medicina de precisão, embora consolidada em neoplasias hematológicas, enfrenta agora o desafio de transpor barreiras físicas e metabólicas para alcançar resultados semelhantes em tumores sólidos, o que exige o desenvolvimento de estratégias combinadas e novos protocolos de monitoramento farmacodinâmico (LUSTOSA *et al*., 2024; FROTA *et al*., 2025).

Para além dos desafios biológicos impostos pelo microambiente tumoral e pelas barreiras imunológicas intrínsecas aos tumores sólidos, a consolidação da imunoterapia também suscita reflexões quanto à sua aplicabilidade em populações clinicamente complexas e historicamen-

te sub-representadas nos ensaios clínicos. Nesse contexto, o advento da terapia antirretroviral e o consequente aumento da sobrevida das pessoas vivendo com HIV redefiniram o perfil epidemiológico dessa população, marcada pelo crescimento das neoplasias não definidoras de SIDA e pela maior carga de comorbidades associadas ao envelhecimento e à inflamação crônica persistente. Embora evidências provenientes de estudos retrospectivos e análises de vida real indiquem que a imunoterapia pode apresentar perfil de segurança e eficácia comparável ao observado na população geral, a exclusão recorrente desses pacientes dos ensaios clínicos limita a consolidação de evidências robustas e impõe barreiras à formulação de recomendações específicas (SANTOS & LEBRE, 2022). Assim, à medida que a imunoterapia se afirma como um dos pilares da oncologia contemporânea, torna-se necessário que seu desenvolvimento avance não apenas na precisão terapêutica, mas também na ampliação de critérios de inclusão e na construção de estratégias colaborativas capazes de integrar inovação científica, segurança clínica e equidade assistencial para diferentes perfis imunológicos.

Realizar análise crítica e integrada da evolução científica, dos impactos clínicos, dos mecanismos biológicos subjacentes e dos desafios contemporâneos da imunoterapia no tratamento do câncer, com base na síntese de dez artigos científicos que contemplam análises cienciométricas, revisões integrativas, ensaios clínicos randomizados, estudos sobre terapias celulares CAR-T e investigações acerca de segurança clínica e inclusão populacional.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada no período de Fevereiro de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, SciELO e Google acadêmico. Foram utilizados os descritores: “imunoterapia”, “oncologia”, “câncer”, “inibidores de checkpoint imunológico” e “terapias celulares”, combinados por meio do operador booleano AND. A busca inicial resultou em 20 artigos, que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção previamente estabelecidos. A seleção foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2020 a 2025; estudos do tipo revisão, ensaios clínicos e estudos observacionais; disponibilizados na íntegra; e que abordassem diretamente as inovações e os desafios da imunoterapia no contexto oncológico. Foram excluídos artigos duplicados, publicações cujo acesso completo estivesse condicionado ao pagamento, relatos de caso isolados e estudos que não abordassem diretamente a proposta temática. Após a aplicação dos filtros e leitura na íntegra dos estudos potencialmente elegíveis, restaram 10 artigos que foram selecionados para compor esta revisão. Os dados foram analisados de forma descritiva e organizados conforme os principais eixos temáticos identificados na literatura: mecanismos de ação da imunoterapia, inibidores de checkpoint imunológico, terapias celulares (como CAR-T), benefícios clínicos, eventos adversos, limitações terapêuticas e desafios relacionados ao acesso e custo no sistema de saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise integrada dos estudos evidencia que a imunoterapia experimentou crescimento científico exponencial nas últimas décadas, com intensificação particularmente expressiva a partir de 2011, período que coincide com a aprovação regulatória dos primeiros inibidores de *checkpoint* imunológico e com a consolidação dessa abordagem como novo paradigma

terapêutico em oncologia (FROTA *et al*., 2025). Esse crescimento não se restringe ao aumento quantitativo de publicações, mas reflete amadurecimento metodológico significativo, caracterizado pela condução de ensaios clínicos randomizados multicêntricos, maior rigor estatístico e incorporação de desfechos clínicos robustos, como sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Os ensaios clínicos de fase III publicados em periódicos de alto impacto demonstraram superioridade consistente dos anticorpos monoclonais direcionados contra CTLA-4, PD-1 e PD-L1 em comparação aos regimes quimioterápicos convencionais, especialmente em neoplasias com elevada carga mutacional tumoral, como melanoma avançado e câncer de pulmão de não pequenas células (MEDINA, 2024). Observou-se aumento estatisticamente significativo na sobrevida global, além de curvas de sobrevivência que apresentam caudas prolongadas, sugerindo controle duradouro da doença em subgrupos específicos de pacientes. Tal fenômeno indica não apenas resposta transitória, mas potencial reprogramação sustentada da resposta imune antitumoral.

No entanto, a magnitude do benefício clínico apresenta variabilidade considerável. Estima-se que entre 30% e 40% dos pacientes não respondam inicialmente à imunoterapia ou desenvolvam resistência adquirida durante o acompanhamento clínico (PETTERSEN *et al*., 2025). Essa heterogeneidade está associada a múltiplos mecanismos biológicos, incluindo perda da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, alterações na via de sinalização do interferon-gama, modulação imunossupressora do microambiente tumoral e infiltração de células T reguladoras e células mieloides supressoras. Além disso, fatores metabólicos como hipóxia tumoral e acúmulo de metabólitos imunossupressores contribuem para limitação da resposta terapêutica.

No campo das terapias celulares, as células CAR-T demonstraram taxas elevadas de remissão completa em neoplasias hematológicas refratárias, especialmente leucemias linfoblásticas agudas e linfomas de células B, representando avanço substancial na oncologia hematológica (PETTERSEN *et al*., 2025). O mecanismo baseia-se na modificação genética de linfócitos T para expressar receptores quiméricos capazes de reconhecer antígenos tumorais independentemente da apresentação pelo MHC. Apesar dos resultados promissores, a aplicação dessa estratégia em tumores sólidos permanece limitada por barreiras estruturais, heterogeneidade antigênica e ambiente tumoral imunossupressor que compromete a persistência e funcionalidade das células modificadas.

Os eventos adversos imunorrelacionados configuram desafio clínico relevante, podendo acometer múltiplos sistemas orgânicos, como pele, trato gastrointestinal, pulmões, fígado e glândulas endócrinas. Em casos graves, torna-se necessária a interrupção do tratamento e a introdução de corticosteroides ou outros imunossupressores sistêmicos (BLIDNER *et al*., 2020). A implementação de protocolos de monitoramento precoce mostrou-se fundamental para reduzir morbidade e permitir continuidade terapêutica segura.

Além disso, identificaram-se limitações metodológicas importantes nos ensaios clínicos, especialmente no que se refere à exclusão de populações específicas, como pessoas vivendo com HIV e pacientes com doenças autoimunes. Evidências recentes sugerem que, quando submetidos a acompanhamento rigoroso, esses indivíduos podem apresentar perfil de segurança aceitável, o que reforça a necessidade de maior inclusão nos estudos futuros (SANTOS & LEBRE, 2022).

A consolidação da imunoterapia como eixo estruturante da oncologia contemporânea representa uma inflexão paradigmática na compreensão e no tratamento do câncer. Historicamente, as abordagens terapêuticas concentravam-se na destruição direta da célula tumoral por meio de mecanismos citotóxicos ou citostáticos. A imunoterapia, ao contrário, desloca o foco para a modulação da resposta imune adaptativa, restaurando a capacidade do organismo de reconhecer e eliminar células transformadas. Esse redirecionamento conceitual fundamenta-se no princípio da vigilância imunológica e no reconhecimento de que a progressão tumoral envolve mecanismos ativos de evasão imune (FROTA *et al*., 2025).

Os inibidores de checkpoint imunológico, particularmente aqueles direcionados às vias CTLA-4 e PD-1/PD-L1, atuam bloqueando sinais coinibitórios que fisiologicamente limitam a ativação linfocitária, prevenindo autoimunidade. Em contexto tumoral, tais vias são exploradas pelas células neoplásicas como mecanismo de escape. O bloqueio dessas interações promove reativação de linfócitos T exauridos no microambiente tumoral, amplifica a expansão clonal de células efetoras e potencializa a citotoxicidade direcionada (MEDINA, 2024). Essa restauração funcional explica as respostas duradouras observadas em subgrupos específicos de pacientes, fenômeno que sugere a formação de memória imunológica antitumoral e diferencia a imunoterapia das terapias convencionais.

Entretanto, a heterogeneidade biológica do câncer impõe limitações substanciais à previsibilidade terapêutica. A resposta à imunoterapia é profundamente influenciada pela composição do microambiente tumoral, que inclui não apenas células neoplásicas, mas também fibroblastos associados ao tumor, células endoteliais, linfócitos infiltrantes, células T reguladoras, macrófagos associados ao tumor e células mieloides supressoras. A presença dessas populações celulares pode modular negativamente a resposta imune, promovendo estado de imunossupressão local que reduz a eficácia dos imunoterápicos (PETTERSEN *et al*., 2025).

A resistência primária à imunoterapia frequentemente está associada à baixa imunogenicidade tumoral, caracterizada por reduzida carga mutacional e menor geração de neoantígenos reconhecíveis pelo sistema imune. Já a resistência adquirida pode envolver perda da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, mutações em componentes da via de sinalização do interferon-gama ou ativação compensatória de vias imunossupressoras alternativas. Tais mecanismos evidenciam a necessidade de abordagens terapêuticas combinatórias, capazes de modular simultaneamente múltiplos eixos da resposta imune (PETTERSEN *et al*., 2025; MEDINA, 2024).

Nesse contexto, a medicina de precisão emerge como elemento central para o futuro da imunoterapia. A utilização isolada da expressão de PD-L1 como biomarcador preditivo mostrou-se insuficiente devido à variabilidade espacial e temporal de sua expressão e à heterogeneidade metodológica dos testes diagnósticos. A integração de parâmetros como carga mutacional tumoral, assinaturas transcriptômicas inflamatórias, infiltração linfocitária e perfis genômicos específicos pode oferecer estratificação mais acurada e otimização da seleção terapêutica (MEDINA, 2024).

As terapias celulares com células CAR-T representam avanço notável, especialmente em neoplasias hematológicas refratárias. A engenharia genética de linfócitos T para expressão de receptores quiméricos independentes do MHC supera limitações da apresentação antigênica convencional e possibilita reconhecimento direto de antígenos tumorais. Contudo, a extra-

polação dessa tecnologia para tumores sólidos enfrenta desafios significativos, como heterogeneidade antigênica, barreiras físicas do estroma tumoral e ambiente imunossupressor persistente. Além disso, eventos como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade exigem monitoramento intensivo e infraestrutura hospitalar especializada (BLIDNER *et al*., 2020).

O equilíbrio entre eficácia antitumoral e segurança clínica permanece um dos principais desafios da prática oncológica contemporânea. Os eventos adversos imunorrelacionados refletem a amplificação sistêmica da resposta imune e a possível quebra da autotolerância. Manifestações endócrinas, gastrointestinais, pulmonares e dermatológicas podem comprometer a qualidade de vida e demandar intervenções imunossupressoras que, paradoxalmente, podem reduzir a eficácia antitumoral (BLIDNER *et al*., 2020). A implementação de protocolos padronizados de rastreamento precoce e manejo multidisciplinar mostrou-se fundamental para mitigar tais riscos.

Sob perspectiva ética e epidemiológica, a exclusão histórica de populações vulneráveis dos ensaios clínicos limita a generalização dos resultados e pode perpetuar desigualdades no acesso à inovação terapêutica. A inclusão de pessoas vivendo com HIV e de pacientes com doenças autoimunes, quando realizada sob monitoramento rigoroso, apresenta perfil de segurança aceitável, reforçando a necessidade de ampliação da representatividade nas pesquisas futuras (SANTOS & LEBRE, 2022).

Do ponto de vista econômico, o custo elevado dos imunoterápicos e das terapias celulares constitui desafio relevante para a sustentabilidade dos sistemas de saúde. A incorporação tecnológica exige avaliações rigorosas de custo-efetividade e análise do impacto orçamentário, especialmente em contextos de recursos limitados. A viabilidade da expansão do acesso depende de negociação de preços, fortalecimento de políticas públicas baseadas em evidências e desenvolvimento de modelos assistenciais que integrem inovação científica e responsabilidade social (FROTA *et al*., 2025).

Dessa forma, a imunoterapia não apenas redefine o tratamento do câncer, mas também impõe necessidade de reorganização estrutural dos sistemas de saúde, investimento contínuo em pesquisa translacional e consolidação de estratégias que articulem ciência, ética e equidade. A evolução futura da área dependerá da integração entre avanços moleculares, desenvolvimento de biomarcadores preditivos robustos, superação dos mecanismos de resistência tumoral e ampliação do acesso global às terapias inovadoras.

CONCLUSÃO

A análise dos estudos mostra que a imunoterapia se consolidou como um dos avanços mais importantes da oncologia nas últimas décadas. O crescimento expressivo das pesquisas e os resultados observados em ensaios clínicos indicam que essa abordagem trouxe mudanças significativas na forma de tratar o câncer, principalmente por atuar estimulando o próprio sistema imunológico do paciente a reconhecer e combater as células tumorais. Diferentemente das terapias tradicionais, que atuam diretamente na destruição das células cancerígenas, a imunoterapia busca restaurar a capacidade natural do organismo de identificar e eliminar essas células, o que pode resultar em respostas mais duradouras em alguns pacientes.

No entanto, os resultados também mostram que os benefícios não ocorrem de maneira uniforme. Uma parcela significativa dos pacientes não apresenta resposta inicial ou desenvolve resistência ao tratamento ao longo do tempo. Isso ocorre devido à complexidade biológica do câncer e às diferentes formas que os tumores utili-

zam para escapar da ação do sistema imunológico. Por esse motivo, crece a importância do desenvolvimento de biomarcadores que ajudem a prever quais pacientes têm maior chance de se beneficiar da imunoterapia, além da busca por estratégias terapêuticas combinadas que possam aumentar sua eficácia.

Outro avanço importante é representado pelas terapias celulares, especialmente as células CAR-T, que têm mostrado resultados muito positivos no tratamento de alguns tipos de câncer hematológico resistentes a outras terapias. Apesar disso, sua aplicação em tumores sólidos ainda enfrenta desafios importantes, como a dificuldade de as células modificadas atuarem de forma eficiente no ambiente tumoral. Além disso, os efeitos adversos relacionados à ativação intensa do sistema imunológico exigem acompanhamento clínico cuidadoso para garantir a segurança dos pacientes durante o tratamento.

Também é necessário considerar os aspectos éticos e sociais relacionados ao uso dessas terapias. A exclusão histórica de determinados grupos de pacientes em estudos clínicos limita a compreensão completa sobre a segurança e eficácia dos tratamentos. Além disso, o alto custo das terapias imunológicas representa um desafio para muitos sistemas de saúde, o que reforça a necessidade de políticas públicas e estratégias que ampliem o acesso às novas tecnologias.

Dessa forma, embora a imunoterapia represente um marco importante no tratamento do câncer, seu avanço futuro depende do aprofundamento das pesquisas, da melhor compreensão dos mecanismos de resposta e resistência e da ampliação do acesso às terapias. O desenvolvimento de tratamentos cada vez mais personalizados e baseados nas características biológicas de cada paciente tende a ser um dos caminhos mais promissores para tornar a oncologia mais eficaz, segura e acessível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLIDNER, A. G. *et al*. Cancer immunotherapy–related adverse events: causes and challenges. Supportive Care in Cancer, v. 28, p. 6111–6117, 2020. DOI: 10.1007/s00520-020-05705-5.

ELIAS, G. S. Novas estratégias em imunoterapia com células CAR-T em pacientes com leucemia linfoblástica aguda: investigando a ascensão da terapêutica. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 71, n. 3, e-165017, 2025. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n3.5017.

FROTA, A. K. F. *et al*. A efetividade da imunoterapia em diferentes tipos de câncer: um estudo cienciométrico. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 25, p. e19222, 2025. DOI: 10.25248/reas.e19222.2025.

LEMA MEDINA, M. Evolución de la inmunoterapia en oncología a través del New England Journal of Medicine. Med, v. 46, n. 2, p. 656–678, 2024. DOI: 10.56050/01205498.2389.

LUSTOSA, A. *et al*. Imunoterapia no tratamento do câncer: avanços recentes e futuras direções na oncologia. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 10, n. 3, p. 813–820, mar. 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i3.13211.

PAPPAS, E. G. *et al*. Insights into cancer immunotherapies: recent breakthroughs, opportunities, and challenges. Cancers, v. 15, n. 4, art. 1322, 2023. DOI: 10.3390/cancers15041322.

PALUDO, L. F. & NOGUEIRA, M. E. A. Avanços recentes em imunoterapia e medicina personalizada na oncologia. SUMMA Diálogos em Saúde, v. 1, n. Suppl. 1, 28 nov. 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: 10.36557/2674-8169.2025v7n2p1834-1846.

SANTOS, F. V. *et al*. HIV and the advent of immunotherapy in cancer treatment: the path is inclusion. Acta Médica Portuguesa, v. 35, n. 7-8, p. 608–609, jul. 2022. DOI: 10.20344/amp.18032.