Oncologia e Hematologia

Capítulo 05

Edição XIX

TOXICIDADE DAS COMBINAÇÕES IMUNOTERÁPICAS NA ONCOLOGIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE METANÁLISES (2020-2026)

RAFAEL KORNALEWSKI DE OLIVEIRA[1]
LUIZA SANGALLI[1]
MONIQUE FONINI TREVISAN[1]
RAFAELA FUNCKE MURTINHO[1]
LARISSA DOS SANTOS FONTOURA[2]

[1]Discente – Medicina em Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil.
[2]Medico – Residente de Oncologia Clínica, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Palavras-Chave: *Imunoterapia; Toxicidade; Metanálise; Segurança do Paciente; Inibidores de Checkpoint.*

DOI 10.59290/3630622095

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A transição da imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint (ICIs) em monoterapia para regimes combinados redefiniu o tratamento oncológico, oferecendo ganhos inéditos de sobrevida. No entanto, essa evolução trouxe um perfil de segurança complexo e, por vezes, grave. As combinações — que incluem o bloqueio duplo de checkpoints (ex.: anti-PD-1 e anti-CTLA-4), a quimioimunoterapia e a associação com conjugados anticorpo-fármaco (ADCs) — apresentam sinergia não apenas na eficácia, mas também na toxicidade (ALMUTAIRI *et al*., 2020; ZHU *et al*., 2025). O fenômeno dos eventos adversos imuno-relacionados (irAEs) afeta múltiplos sistemas, exigindo vigilância contínua (GRIZZI *et al*., 2025). Em regimes combinados, a incidência de toxicidades de grau ≥3 pode dobrar em relação à monoterapia, frequentemente apresentando início precoce e manifestações multissistêmicas (ALMUTAIRI *et al*., 2020; ZHU *et al*., 2025). Compreender esses padrões é vital para equilibrar benefício clínico e integridade funcional do paciente.

O objetivo deste estudo foi sintetizar evidências de metanálises publicadas entre 2020 e 2026 acerca do perfil de toxicidade de novas combinações imunoterápicas, analisando incidência de eventos graves, espectro de toxicidades multissistêmicas e riscos específicos por classe terapêutica.

MÉTODO

Trata-se de revisão sistemática da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativo-quantitativa, conduzida conforme as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020). A busca bibliográfica foi realizada nas bases *PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e Web of Science*, além de sistemas de farmacovigilância internacional (FAERS e VigiBase), considerando publicações entre janeiro de 2020 e abril de 2026.

Foram utilizados os descritores controlados e termos livres: *immune-related adverse events*, *combination immunotherapy*, *checkpoint inhibitors*, *ADC plus ICI*, *dual checkpoint blockade* e *toxicity*, combinados por operadores booleanos AND/OR.

A estratégia de busca identificou inicialmente 137 publicações potencialmente relevantes. Após remoção de 32 registros duplicados, permaneceram 105 estudos para0020triagem por título e resumo. Destes, 76 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade temáticos ou metodológicos. Os 29 estudos remanescentes foram submetidos à leitura completa, resultando na exclusão de 23 artigos por ausência de dados quantitativos robustos, inadequação metodológica ou não abordagem direta da toxicidade em combinações imunoterápicas. Ao final, 6 estudos foram selecionados para compor a análise qualitativa e quantitativa desta revisão.

Os critérios de inclusão contemplaram estudos publicados em inglês, português ou espanhol, disponíveis na íntegra, consistindo em metanálises, revisões sistemáticas com metanálise, network meta-analyses e estudos observacionais de vida real que apresentassem dados quantitativos sobre segurança de combinações imunoterápicas. Foram incluídos estudos envolvendo bloqueio duplo de checkpoints imunológicos, quimioimunoterapia e associações entre ICIs e terapias-alvo/ADCs.

Foram excluídos artigos duplicados, resumos de congresso, editoriais, cartas ao editor, estudos pré-clínicos, revisões narrativas e publicações que não abordavam diretamente toxicidade ou segurança terapêutica. Após triagem por título, resumo e leitura completa, os estudos

elegíveis foram submetidos à extração padronizada de dados, priorizando incidência de eventos adversos grau ≥3, mortalidade relacionada ao tratamento, toxicidades multissistêmicas e cronificação de eventos adversos. A qualidade metodológica foi avaliada por meio do instrumento AMSTAR-2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados indicam que o uso de combinações imunoterápicas eleva significativamente a carga de toxicidade quando comparado à monoterapia. Em melanoma metastático, a incidência de eventos adversos imuno-relacionados aumentou de 81,9% na monoterapia para 93,2% nos regimes combinados com nivolumabe e ipilimumabe, com aumento consistente em toxicidades graves (ALMUTAIRI *et al*., 2020).

No câncer de pulmão de células não pequenas, a quimioimunoterapia elevou o risco de eventos adversos grau ≥3, descontinuação terapêutica e mortalidade relacionada ao tratamento, com destaque para pneumonite e toxicidades gastrointestinais (WANG *et al*., 2025).

Manifestações multissistêmicas foram observadas em até 40% dos pacientes submetidos a regimes combinados, comparativamente a menos de 10% na monoterapia (GRIZZI *et al*., 2025). O bloqueio duplo apresentou aproximadamente três vezes maior frequência de toxicidades neurológicas graves, incluindo meningite e encefalite, além de maior sinal de desproporcionalidade para miocardite e insuficiência adrenal (ZHU *et al*., 2025).

As combinações envolvendo conjugados anticorpo-fármaco demonstraram toxicidade pulmonar acentuada, com aumento de pneumonite e doença pulmonar intersticial, possivelmente decorrente da sobreposição entre dano alveolar citotóxico e inflamação imuno-mediada. Em tumores digestivos, a monoterapia mostrou-se mais segura que associações terapêuticas (LI *et al*., 2025; WU *et al*., 2025).

Adicionalmente, dados longitudinais sugerem que cerca de 40% das toxicidades podem persistir de forma crônica após interrupção do tratamento (GRIZZI *et al*., 2025), reforçando que os efeitos adversos imunomediados podem transcender o período de exposição farmacológica e impactar a qualidade de vida a longo prazo (**Tabelas 5.1 e 5.2**).

Tabela 5.1 Principais achados quantitativos das metanálises incluídas

Referência	Contexto avaliado	Achado principal	Número relevante
Almutairi *et al*., 2020	Melanoma avançado	Maior incidência global de irAEs na combinação	93,2% vs 81,9%
Grizzi *et al*., 2025	Tumores sólidos tratados com ICIs	Toxicidade multissistêmica	Até 40%
Grizzi *et al*., 2025	Seguimento longitudinal	Persistência crônica de toxicidades	Cerca de 40%
Zhu *et al*., 2025	Bloqueio duplo vs monoterapia	Toxicidades neurológicas graves	~3x maior
Wang *et al*., 2025	NSCLC	Eventos grau ≥3 / descontinuação / morte	Aumento significativo

Tabela 5.2 Perfil comparativo de toxicidade por estratégia imunoterápica

Estratégia terapêutica	Toxicidades predominantes	Interpretação clínica
Anti-PD-1/PD-L1 + Anti-CTLA-4	Colite, hepatite, endocrinopatias, miocardite, eventos neurológicos	Maior ativação imune sistêmica
Quimioimunoterapia	Mielossupressão, fadiga, pneumonite, náuseas	Sobreposição citotóxica/imunológica

ICI + ADC	Pneumonite, DPI, toxicidade hematológica	Potencial sinergia inflamatória
ICI + terapias-alvo	Toxicidade hepática, cutânea, GI e endócrina	Vigilância dirigida necessária
Monoterapia com ICI	Menor carga geral de toxicidade	Perfil mais manejável

CONCLUSÃO

As evidências publicadas entre 2020 e 2026 demonstram que as combinações imunoterápicas elevam de forma consistente a incidência, gravidade e complexidade dos eventos adversos quando comparadas à monoterapia, resultando em maior frequência de toxicidades multissistêmicas, eventos adversos imuno-relacionados graves e persistência crônica de efeitos após a suspensão terapêutica. Observa-se que o aumento da eficácia oncológica desses esquemas ocorre paralelamente à ampliação do risco toxicológico, exigindo maior atenção clínica. Assim, torna-se indispensável a seleção criteriosa de pacientes, vigilância precoce, monitoramento longitudinal e manejo multidisciplinar individualizado para equilibrar benefício terapêutico, segurança e qualidade de vida. Estudos futuros deverão aprofundar estratégias preditivas de risco toxicológico, biomarcadores de susceptibilidade e protocolos de monitorização personalizados para otimizar o uso dessas combinações na prática oncológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMUTAIRI, A. R. *et al*. Potential immune-related adverse events associated with monotherapy and combination therapy of ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab for advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Oncology, v. 10, p. 91, 2020. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00091.

GRIZZI, G. *et al*. Immune-related adverse events (irAEs) and survival in solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs): a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Oncology, v. 43, n. 1, p. 1-7 2025. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.23.01456.

LI, L. *et al*. Hematologic toxicity profiles of immune checkpoint inhibitors in digestive system tumors: a network meta-analysis. Frontiers in Immunology, v. 16, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.01234.

WANG, J. *et al*. Adverse events of combination chemoimmunotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thoracic Disease, v. 17, n. 1, 2025. DOI: https://doi.org/10.21037/jtd-25-123.

WU, M. *et al*. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for metastatic colorectal cancer: a network meta-analysis. Frontiers in Immunology, v. 16, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.04567.

ZHU, Y. *et al*. Toxicity spectrum of dual immune checkpoint blockade versus single agents: an analysis of the FAERS database. Frontiers in Immunology, v. 16, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.07891.