Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

# Imunoterapia oncológica: fundamentos imunológicos, toxicidade, mecanismos de resistência e dificuldade de acesso

Oncological immunotherapy: immunological foundations, toxicity, resistance mechanisms, and difficulty of access

Inmunoterapia oncológica: fundamentos inmunológicos, toxicidad, mecanismos de resistencia y dificultad de acceso

Letícia Gonçalves Araujo Pacheco[1], Yago Andrade Naves[1], Emanuela Ambrosio Caldeira[1], Júlia Rezende Menino[1], Aline de Araújo Freitas[1].

**RESUMO**

**Objetivo:** Analisar os mecanismos de evasão imune tumoral e o impacto terapêutico dos inibidores de checkpoints imunológicos (ICIs) no tratamento de neoplasias sólidas e hematológicas, discutindo desafios clínicos e barreiras de acesso. **Revisão bibliográfica:** O câncer utiliza mecanismos como o eixo hipóxia–HIF-1α–CD73 e a superexpressão de PD-L1 para criar um microambiente imunossupressor composto por Tregs, MDSCs e macrófagos M2. A imunoterapia com anticorpos anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PD-L1 restaura a citotoxicidade de linfócitos T, apresentando respostas duradouras em tumores como melanoma e carcinoma pulmonar. Contudo, a eficácia é limitada pela resistência tumoral e pela ocorrência de eventos adversos imunorrelacionados (irAEs) em órgãos como pulmões e trato gastrointestinal, além da disparidade econômica global que restringe o acesso às terapias em países de baixa e média renda**. Considerações finais:** A imunoterapia representa um marco na oncologia moderna, embora sua consolidação dependa da identificação de biomarcadores preditivos e de estratégias que minimizem a resistência tumoral. O estudo destaca a necessidade de políticas públicas para democratizar o acesso e de um manejo clínico rigoroso dos efeitos adversos para garantir a segurança do paciente.

**Palavras-chave:** Equidade, Eventos adversos imuno-relacionados, Imunoterapia, Inibidores de checkpoints imunológicos.

**ABSTRACT**

**Objective:** To analyze the mechanisms of tumor immune evasion and the therapeutic impact of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of solid and hematological neoplasms, discussing clinical challenges and access barriers. **Literature review:** Cancer utilizes mechanisms such as the hypoxia–HIF-1α–CD73 axis and PD-L1 overexpression to create an immunosuppressive microenvironment composed of Tregs, MDSCs, and M2 macrophages. Immunotherapy with anti-CTLA-4, anti-PD-1, and anti-PD-L1 antibodies restores T-lymphocyte cytotoxicity, presenting durable responses in tumors such as melanoma and lung carcinoma. However, efficacy is limited by tumor resistance and the occurrence of immune-related adverse events (irAEs) in organs such as the lungs and gastrointestinal tract, in addition to global economic disparities

[1] Universidade Estadual de Goiás, Itumbiara – GO.

**SUBMETIDO EM: 4/2026** | **ACEITO EM: 5/2026** | **PUBLICADO EM: 7/2026**

that restrict access to therapies in low- and middle-income countries. **Final considerations:** Immunotherapy represents a milestone in modern oncology, although its consolidation depends on the identification of predictive biomarkers and strategies that minimize tumor resistance. The study highlights the need for public policies to democratize access and rigorous clinical management of adverse effects to ensure patient safety.

**Keywords:** Equity, Immune checkpoint inhibitors, Immune-related adverse, Immunotherapy.

**RESUMEN**

**Objetivo:** Analizar los mecanismos de evasión inmune tumoral e el impacto terapéutico de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs) en el tratamiento de neoplasias sólidas y hematológicas, discutiendo los desafíos clínicos y las barreras de acceso. **Revisión bibliográfica:** El cáncer utiliza mecanismos como el eje hipoxia–HIF-1α–CD73 y la sobreexpresión de PD-L1 para crear un microambiente inmunosupresor compuesto por Tregs, MDSCs y macrófagos M2. La inmunoterapia con anticuerpos anti-CTLA-4, anti-PD-1 y anti-PD-L1 restaura la citotoxicidad de los linfocitos T, presentando respuestas duraderas en tumores como el melanoma e el carcinoma pulmonar. Sin embargo, la eficacia está limitada por la resistencia tumoral y la aparición de eventos adversos inmunorrelacionados (irAEs) en órganos como los pulmones y el tracto gastrointestinal, además de la disparidad económica global que restringe el acceso a las terapias en países de ingresos bajos y medios. **Consideraciones finales:** La inmunoterapia representa un hito en la oncología moderna, aunque su consolidación depende de la identificación de biomarcadores predictivos y de estrategias que minimicen la resistencia tumoral. El estudio destaca la necesidad de políticas públicas para democratizar el acceso y de un manejo clínico riguroso de los efectos adversos para garantizar la seguridad del paciente.

**Palabras clave:** Equidad, Eventos adversos inmunorrelacionados, Inmunoterapia, Inhibidores de puntos de control inmunitario.

## INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais desafios à saúde pública global, com mais de 10 milhões de mortes anuais. Projeções indicam um aumento de 77% na incidência até 2050, com a estimativa de que um em cada cinco indivíduos desenvolverá neoplasias ao longo da vida (RAJAH DA, et al., 2025).

Nesse cenário, diferente das terapias convencionais, a imunoterapia utiliza o sistema imune do paciente para combater células cancerígenas. Essa abordagem personalizada, frequentemente associada à radio e quimioterapia, proporciona maior especificidade e respostas antitumorais duradouras (BAGCHI S, et al., 2021).

Dentre os ICIs, destacam-se inibidores de anti-CTLA-4 (ipilimumabe), anti-PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe) e anti-PD-L1 (atezolizumabe) (SCHAUB J e TANG SC, 2025). Esses checkpoints, como CTLA-4 e PD-1, atuam como "freios" fisiológicos que limitam a ativação das células T para evitar respostas autoimunes excessivas (BAGCHI S, et al., 2021).

Os ICIs transformaram o tratamento de neoplasias como melanoma metastático, NSCLC, carcinoma renal, de bexiga, cabeça e pescoço e linfoma de Hodgkin, ampliando a sobrevida e qualidade de vida (GARG P, et al., 2024). Contudo, muitos pacientes apresentam resistência ou eventos adversos imunorrelacionados (irAEs). Tais eventos mimetizam doenças autoimunes pela redução dos mecanismos inibitórios. Outros desafios incluem a resistência tumoral (primária ou adquirida) e a recorrência de irAEs mesmo após a descontinuação da terapia (SUTO H, 2025).

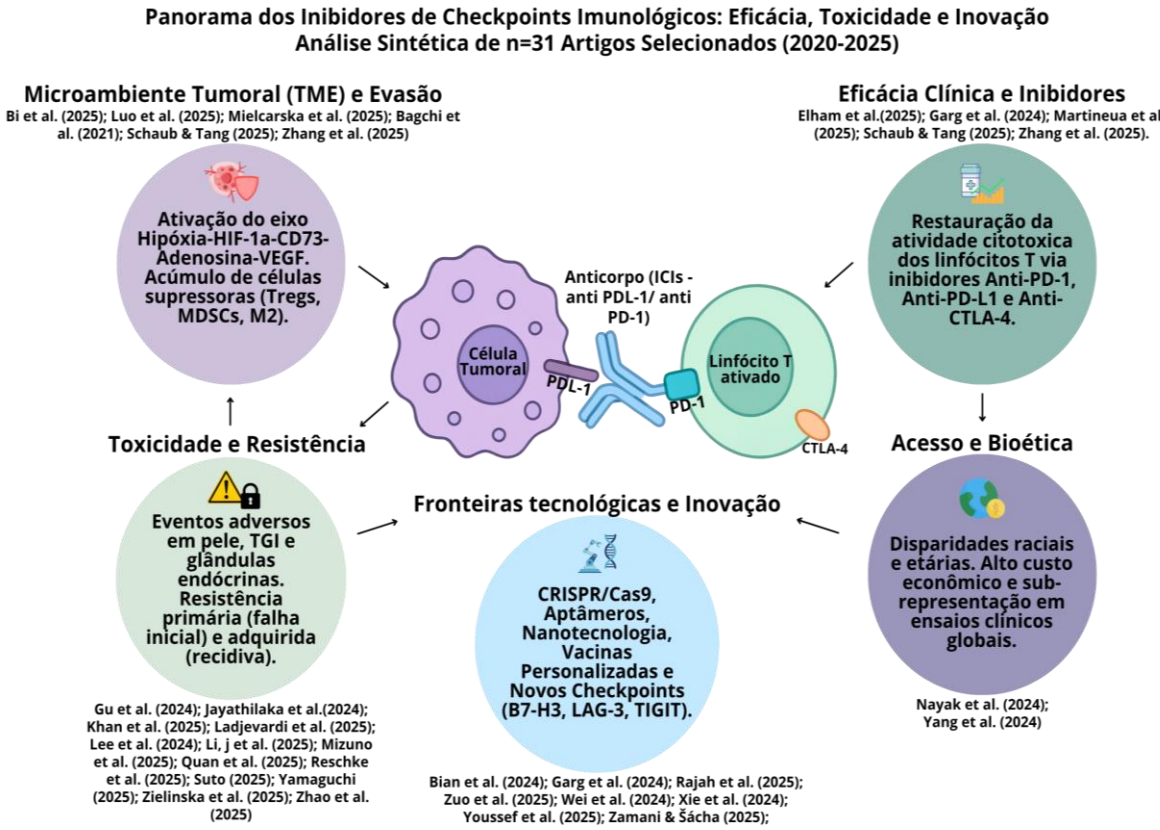
Ademais, disparidades no acesso aos ICIs são evidentes entre minorias raciais e étnicas, como negros não-hispânicos, menos propensos a receber tais terapias (YANG D, et al., 2024). Essa desigualdade estende-se à pesquisa clínica, que sub-representa indivíduos não-brancos e do Sul Global, limitando a generalização dos resultados e a equidade terapêutica (NAYAK RK, et al., 2024). Fatores socioeconômicos, custos elevados e limitações na cobertura de seguros consolidam essas barreiras.

Diante do exposto, este trabalho teve objetivo analisar criticamente os avanços, as limitações e as implicações clínicas e sociais dos ICIs, buscando compreender os fundamentos imunológicos que sustentam sua eficácia, discutir os principais eventos adversos e mecanismos de resistência tumoral e avaliar as barreiras de acesso e as desigualdades globais associadas ao uso dessa abordagem. Assim, pretende-se responder a seguinte questão: até que ponto os inibidores de checkpoints imunológicos representam uma solução terapêutica viável e segura contra o câncer, diante dos desafios fisiopatológicos, socioeconômicos e regulatórios?

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os achados desta revisão revelam um panorama multifacetado da imunoterapia por ICIs. A **Figura 1** sintetiza os resultados dos 31 artigos em cinco eixos temáticos, integrando desde a fisiopatologia do microambiente tumoral até barreiras socioeconômicas e inovações tecnológicas recentes.

**Figura 1 -** Resumo gráfico da revisão integrativa sobre imunoterapia oncológica.




**Fonte:** Pacheco LGA, et al., 2026.

A partir da análise dos artigos, pode-se verificar a importância da imunoterapia por meio dos ICIs, explorando a fundo os principais checkpoints, como CTLA-4, PD-1/PD-L1 e a família B7-H, incluindo o CD73, no contexto da imunidade antitumoral. Com isso, foi possível elucidar os complexos mecanismos de evasão do câncer e de resistência tumoral aos ICIs (primária e adquirida), culminando em uma avaliação aprofundada dos efeitos adversos e da toxicidade induzidos por essa classe de medicamentos, bem como das estratégias voltadas ao seu manejo clínico.

### Mecanismos de evasão do câncer

Células neoplásicas desenvolvem mecanismos de evasão, gerando um microambiente tumoral (TME) imunossupressor (BAGCHI S, et al., 2021). O eixo hipóxia–HIF-1α–CD73–adenosina–VEGF exemplifica esse processo: a hipóxia ativa o HIF-1α, que eleva a expressão da enzima CD73. Esta converte AMP extracelular

em adenosina (ADO), a qual se liga a receptores purinérgicos ($A_2A/A_2B$) em células imunes, suprimindo linfócitos T e NK (BI C, et al., 2025). Simultaneamente, o HIF-1α induz o VEGF, promovendo angiogênese e bloqueio da infiltração imune, estabelecendo barreiras físicas e químicas ao ataque imunológico (MIELCARSKA S, et al., 2025).

Além disso, fibroblastos associados ao câncer (CAFs) formam grande parte do estroma tumoral e expressam níveis elevados de CD73. Esses fibroblastos liberam fatores imunomoduladores, suprimem linfócitos T, e recrutam macrófagos M2, células mielóides supressoras (MDSCs) e linfócitos T reguladores (Tregs), o que cria uma espécie de nicho protetor em torno do tumor, inibindo a resposta imune e favorecendo o crescimento tumoral (LUO Y, et al., 2025).

**Checkpoints imunológicos**

A princípio, foram estudados os checkpoints imunológicos CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte–associated protein 4), PD-1 (programmed death-1) e PDL-1 (programmed death-ligand 1), que atuam como “freios” do sistema imune (SCHAUB J e TANG SC, 2025).

O CTLA-4 é um receptor inibitório essencial na regulação negativa da resposta imune. Sua ativação ocorre após o reconhecimento antigênico via TCR-MHC e a coestimulação positiva CD28–B7 (CD80/CD86) em APCs. Esse processo induz proliferação, secreção de IL-2 e diferenciação efetora. Posteriormente, o CTLA-4 é translocado para a superfície celular, onde compete com o CD28 pelos mesmos ligantes com maior afinidade. Isso reduz a coestimulação e induz o estado de repouso das células T, prevenindo respostas autoimunes (BAGCHI S, et al., 2021).

Além do mecanismo extrínseco (competição com CD28 pela ligação B7), a CTLA-4 pode exercer sua função intrinsecamente pelo recrutamento de fosfatases e inibição de fatores de transcrição (NF-κB, NFAT, AP-1), além de controlar a função e a geração de Tregs, que atuam suprimindo respostas imunes excessivas (tolerância). Assim, sua ausência leva à ativação maciça de células T e à infiltração tecidual (GARG P, et al., 2024).

O PD-1 é um correceptor inibitório da família B7, expresso em linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas, sendo abundante em linfócitos T exauridos (BEN SAAD et al., 2024). A molécula regula a morte celular programada via interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2, expressos em células imunes e tumorais. Essa ligação gera um sinal inibitório que suprime a resposta efetora, promove a tolerância periférica e viabiliza a evasão tumoral (LEE D, et al., 2024).

Molecularmente, a ligação do PD-1 ao seu ligante induz a fosforilação do motivo ITSM na cauda citoplasmática do receptor. Isso recruta a fosfatase SHP-2, que desfosforila componentes das vias TCR e CD28, inibindo a cascata mediada pelas quinases p56lck e ZAP-70 (LI J, et al., 2025). A interrupção dessa sinalização reduz a proliferação de células T, a secreção de citocinas e a citotoxicidade, culminando no esgotamento funcional (*T-cell exhaustion*). Células neoplásicas exploram esse mecanismo para evadir a resposta imune, permitindo a progressão tumoral mesmo sob infiltração linfocitária (LI J, et al., 2025).

Além disso, o PD-L1 atua de forma autônoma dentro das próprias células tumorais, controlando a proliferação, a sobrevivência, a transcrição gênica e a secreção de vesículas imunossupressoras. Adicionalmente, a via PD-1/PD-L1 interfere diretamente no eixo Ras/MEK/ERK, que é fundamental para o crescimento, proliferação e sobrevivência celular (LEE D, et al., 2024).

**Inibidores de checkpoints imunológicos**

Os primeiros estudos de imunoterapia utilizaram anticorpos anti-CTLA-4 (ipilimumabe), que demonstraram regressão tumoral completa e imunidade protetora duradoura (BAGCHI S, et al., 2021). Esses anticorpos bloqueiam a interação entre CTLA-4 e ligantes B7-1/B7-2, mantendo ativa a via coestimulatória CD28–B7. Isso sustenta a ativação dos linfócitos T, amplia a proliferação clonal e a secreção de citocinas (IL-2 e IFN-γ) (GARG et al., 2024). Além de reverter a inibição de células T efetoras, o bloqueio do CTLA-4 reduz a função supressora ou promove a depleção de Tregs, potencializando a infiltração de linfócitos e a citotoxicidade antitumoral (SCHAUB J e TANG SC, 2025; ZHANG M, et al., 2025).

Posteriormente, foram desenvolvidas pesquisas com a utilização de fármacos anti-PD-1, como nivolumabe e pembrolizumabe, e anti-PD-L1, como atezolizumabe, avelumabe e durvalumabe, que demonstraram que o bloqueio da via PD-1/PD-L1 reduz o crescimento tumoral. Ensaios clínicos subsequentes mostraram eficácia impressionante dos anticorpos pembrolizumabe e nivolumabe em melanoma metastático, levando à aprovação pela FDA (Food and Drug Administration - agência reguladora de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos) (BEN SE, et al., 2024).

O anti-PD-1 se liga diretamente ao receptor PD-1 na superfície dos linfócitos T, impedindo sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2. Com o bloqueio desse sinal inibitório, a fosfatase SHP-2 deixa de ser recrutada, e as vias de sinalização do TCR–CD3 permanecem ativas. Dessa forma, há restauração da fosforilação das quinases p56lck e ZAP-70, o que reativa a cascata de ativação celular, promovendo proliferação de linfócitos T, secreção de citocinas inflamatórias (IL-2, IFN-γ, TNF-α) e restauração da função citotóxica. O resultado é uma revitalização das células T exauridas, que voltam a reconhecer e destruir células tumorais no microambiente neoplásico (LEE D, et al., 2024).

Já os anticorpos anti-PD-L1, utilizados em carcinoma urotelial, câncer de pulmão e carcinoma de células de Merkel, atuam bloqueando diretamente o ligante PD-L1 expresso nas células tumorais ou em células do estroma tumoral. Essa abordagem impede que o PD-L1 se ligue ao PD-1 dos linfócitos T, produzindo o mesmo efeito imunológico de reversão da inibição. Além disso, ao evitar a interação entre PD-L1 e CD80, presente nas células T, o bloqueio de PD-L1 preserva a coestimulação positiva via CD28, potencializando ainda mais a resposta imune antitumoral (LUO Y, et al., 2025; LI J, et al., 2025; BI C, et al., 2025).

Paralelamente, estratégias combinadas de ICIs consolidam-se para potencializar a resposta antitumoral. A associação de anti-PD-1 (nivolumabe) com anti-CTLA-4 (ipilimumabe) ou anti-LAG-3 (relatlimabe) promove respostas duradouras ao atuar em vias complementares. Nivo+Ipi e Nivo+Rela induzem estados transcricionais distintos em TILs $CD8^+$: a primeira expande populações efetoras e de memória; a segunda reprograma células exauridas com assinaturas de interferon tipo I (ISG15, MX1, OAS1), restaurando a citotoxicidade (ZHANG M, et al., 2025). Assim, perfis transcriptômicos podem orientar a seleção individualizada dessas combinações (ZHANG M, et al., 2025).

Desse modo, muitos pacientes apresentaram regressão tumoral dramática com a terapia, mas estudos demonstraram que a maioria não responde bem ao tratamento, a depender de vários fatores, como tipo de câncer, carga tumoral, o microambiente imunológico, a expressão de antígenos-alvo, a presença de mecanismos de evasão tumoral e o estado funcional das células T do paciente (BEN SE, et al., 2024).

**Mecanismos de resistência tumoral**

Pacientes que inicialmente respondem à imunoterapia podem desenvolver resistência adquirida, enquanto os que não respondem são classificados como portadores de resistência primária, frequentemente associada à tolerância periférica (BAGCHI S, et al., 2021).

Entre os principais mecanismos de resistência primária destacam-se: baixa expressão de PD-L1 (SCHAUB J e TANG SC, 2025), baixa carga mutacional tumoral, que reduz o número de neoantígenos reconhecíveis, e defeitos nas vias de sinalização de IFN-γ devido a mutações em JAK1/2 ou IFNGR1/2 (ZHANG M, et al., 2025). Alterações na apresentação de antígenos, como mutações em MEX3B e B2M, diminuem a expressão de MHC I, impedindo o reconhecimento por células T $CD8^+$ (GARG P, et al., 2024; LI H, et al., 2025).

O uso de antibióticos e o desequilíbrio da microbiota intestinal também reduzem a eficácia dos ICIs, enquanto espécies como *Bacteroides fragilis* e *Akkermansia muciniphila* associam-se a melhor resposta terapêutica. Além disso, mutações epigenéticas em genes do complexo SWI/SNF podem alterar o microambiente tumoral, interferindo na resposta à imunoterapia (ZHANG M, et al., 2025).

Já a resistência adquirida aos inibidores de checkpoint imunológico é um fenômeno multifatorial e ainda pouco compreendido. Evidências demonstram que mutações somáticas em genes como JAK1, JAK2 e B2M, bem como a perda de neoantígenos tumorais, foram identificadas em pacientes com melanoma e carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC) após resposta inicial ao pembrolizumabe (SCHAUB J e TANG

SC, 2025). Além disso, a evasão imunológica tumoral pode envolver seleção clonal de subpopulações resistentes, perda da expressão de MHC classe I ou mutações no gene PTEN, mecanismos que contribuem para a supressão da resposta imune e para a progressão tumoral (ZHANG M, et al., 2025~).

**Efeitos adversos e toxicidade**

A toxicidade dos ICIs decorre da reativação imunitária, que pode romper a tolerância sistêmica e desencadear irAEs. Estes variam de quadros leves, como colite e dermatite, a graves, como miocardite (ZHANG M, et al., 2025). A gravidade dos irAEs depende do tipo de tumor, do ICI utilizado e de comorbidades do paciente (GARG P, et al., 2024). Inibidores de CTLA-4 apresentam maior risco de irAEs que os anti-PD-1/PD-L1, pois atuam em tecidos linfoides secundários, enquanto os últimos agem majoritariamente no microambiente tumoral (BAGCHI S, et al., 2021).

Há maior incidência de colite e hipofisite em pacientes tratados com anti-CTLA-4; de pneumonite, tireoidite e nefrite em pacientes tratados com anti-PD-1; e aumento da frequência e gravidade das irAEs no tratamento com combinação CTLA-4 + PD-1, o que reforça a necessidade de monitoramento intensivo nesses casos (BEN SE, et al., 2024). Os estudos mostraram também que o tratamento dos irAEs inclui suspensão do ICI e uso de imunossupressores (como glicocorticóides), ressaltando que o controle dos irAEs de modo geral não prejudica a eficácia antitumoral. Ademais, foi visto que as alterações imunes não se restringem ao tumor, mas ocorrem também em linfonodos, sangue e medula óssea (SCHAUB J e TANG SC, 2025).

Outro fator importante a ser descrito é a relação das doenças autoimunes pré-existentes (como artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal) que pode predispor o desenvolvimento de irAEs, assim como variações genéticas (polimorfismos e expressão gênica diferencial), as quais também podem influenciar essa suscetibilidade (KHAN S, et al., 2025). Um estado pró-inflamatório autoimune pré-existente impulsiona o desenvolvimento de irAEs durante a terapia com ICI por meio de três eixos principais: aumento de plasmoblastos e anticorpos antinucleares, intensificação do eixo IFN-γ/CXCL10/CXCR3 e amplificação do sinal do TNF (BI C, et al., 2025).

**Desafios socioeconômicos**

Além dos efeitos adversos relacionados a toxicidade da imunoterapia e da resistência tumoral primária e adquirida, outros obstáculos relacionados à abordagem terapêutica são os altos custos dos ICIs, a necessidade de infraestrutura especializada e a burocracia regulatória dificultam o acesso, sobretudo em países de baixa e média renda (LUO Y, et al., 2025; BI C, et al., 2025).

A análise dos dados revelou diferenças expressivas na utilização e nos desfechos da terapia com ICIs entre diferentes grupos raciais, socioeconômicos e clínicos. Evidências indicam a existência de profundas iniquidades no acesso a essas terapias, especialmente entre pacientes idosos com câncer de pulmão de células não pequenas avançadas, nos quais a taxa de utilização dos ICIs é significativamente menor em indivíduos negros não-hispânicos e hispânicos, quando comparados a pacientes brancos não-hispânicos (YANG D, et al., 2024).

Essas disparidades raciais e étnicas são frequentemente interligadas a Determinantes Sociais de Saúde (SDH), que englobam fatores como renda, nível educacional, seguro saúde e localização geográfica. A baixa renda mediana e a residência em regiões rurais foram associadas a uma taxa de utilização substancialmente inferior de ICIs (YANG D, et al., 2024).

Logo, estudos reforçam que o impacto dos ICIs não se limita a biologia, sendo moldado por Determinantes Sociais da Saúde (SDH) que afetam do acesso aos desfechos clínicos. Essa lacuna reflete a sub-representação de minorias em ensaios clínicos, impedindo a generalização de dados sobre eficácia, segurança e gestão de irAEs, o que compromete a equidade oncológica (NAYAK RK, et al., 2024).

A análise dos estudos selecionados confirma a consolidação dos ICIs como um relevante pilar da imunoterapia oncológica contemporânea, com destaque para os eixos CTLA-4 e PD-1/PD-L1, cujos benefícios em sobrevida e restauração da imunidade antitumoral são amplamente reconhecidos (BAGCHI S, et al., 2021; SCHAUB J e TANG SC, 2025). Entretanto, a heterogeneidade dos resultados evidencia desafios persistentes relacionados à resistência tumoral, à toxicidade imunorrelacionada e às desigualdades no acesso ao tratamento.

Diversas revisões narrativas e meta-análises convergem ao indicar que a resistência tanto primária quanto adquirida aos ICIs decorre de mecanismos intrínsecos às células tumorais, como falhas na apresentação de antígenos, baixa expressão de PD-L1, reduzida carga mutacional tumoral, falhas nas vias de sinalização de IFN-γ e ativação de cascatas de sinalização oncogênicas (ZHANG M, et al., 2025; GARG P, et al., 2024). Ademais, fatores extrínsecos do microambiente tumoral imunossupressor, como abundância de macrófagos M2, de linfócitos Tregs e de MDSCs, favorecem a evasão imune e reduzem a eficácia terapêutica (LUO Y, et al., 2025; MIELCARSKA S, et al., 2025).

Sob essa perspectiva, estratégias combinatórias para contornar tais limitações, envolvendo o uso associado de ICIs (anti-PD-1/CTLA-4/LAG-3), radio e quimioterapia, moduladores do microambiente tumoral e agentes antiangiogênicos, emergem como abordagens promissoras para ampliar a eficácia terapêutica (WEI J, et al., 2024). Esses mecanismos potencializam a resposta ao agir em múltiplos pontos de regulação, ampliando a infiltração de linfócitos $CD8^+$ e restabelecendo a imunogenicidade tumoral.

Em paralelo, novos alvos moleculares, como B7-H3, B7-H4, CD73 e TIGIT, vêm se destacando como potenciais checkpoints de próxima geração, capazes de modular o TME e superar a resistência às terapias convencionais (BI C, et al., 2025; MIELCARSKA S, et al., 2025).

Outrossim, estudos sobre a biologia dos irAEs sugerem uma relação bidirecional entre toxicidade e resposta clínica: enquanto manifestações endócrinas leves associam-se a melhor prognóstico, irAEs multissistêmicos e precoces correlacionam-se a desfechos desfavoráveis. Tais irAEs variam desde manifestações leves, como dermatite e tireoidite, até eventos graves, incluindo pneumonite, colite e miocardite (BI C, et al., 2025; ZHANG M, et al., 2025).

Os eventos referidos parecem resultar da ativação desregulada de células T CD8+, células T de memória residentes em tecidos (TRMs) e da produção exacerbada de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-17, IFN-γ e TNF-α) (ZHAO Y e WUCHERPFENNIG KW, 2024).

Apesar desses riscos, metanálises recentes confirmam que o tratamento permanece seguro e eficaz em pacientes com doenças autoimunes pré-existentes, desde que haja acompanhamento clínico rigoroso (YANG D, et al., 2025). Nesse contexto, o manejo dos irAEs com glicocorticoides e imunossupressores, quando necessário, não compromete a eficácia antitumoral (SCHAUB J e TANG SC, 2025).

Adicionalmente, evidências recentes demonstram o papel de RNAs não codificadores, aptâmeros e engenharia molecular do domínio Fc como ferramentas promissoras para otimizar a precisão, reduzir a toxicidade e personalizar a imunoterapia dentro do contexto de cada paciente (BIAN J, et al., 2024).

Por fim, é importante ressaltar que a imunoterapia oncológica transcende aspectos biológicos e clínicos e envolve dimensões éticas e sociais cruciais. As desigualdades sociais e econômicas representam uma barreira significativa à universalização do acesso a essas terapias. Nesse contexto, o custo elevado dos ICIs, a necessidade de infraestrutura hospitalar especializada, a burocracia envolvida no processo e a sub-representação de países de baixa e média renda nos ensaios clínicos reforçam um cenário de injustiça terapêutica global e a necessidade de estratégias de democratização (NAYAK RK, et al., 2025).

Disparidades socioeconômicas e raciais reduzem o acesso aos ICIs, comprometendo a sobrevivência e qualidade de vida. Superar tais barreiras exige investimento coordenado, incentivos à pesquisa local e cooperação internacional. Modelos sustentáveis e subsídios são fundamentais para democratizar a inovação e integrá-la à prática clínica. Portanto, os ICIs consolidam-se como um campo em evolução, cujo sucesso futuro depende da superação da resistência tumoral e dos irAEs. Isso exige a integração estratégica entre plataformas moleculares e políticas que promovam acesso equitativo e manejo seguro das toxicidades (NAYAK RK, et al., 2024).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia oncológica, especialmente via ICIs, consolida-se como um avanço da medicina moderna ao integrar imunologia e biologia tumoral em respostas duradouras. Contudo, desafios como resistência

tumoral e irAEs demandam pesquisas em biomarcadores preditivos e terapias combinadas. Paralelamente, políticas públicas de financiamento e incorporação tecnológica são essenciais para garantir o acesso equitativo e reduzir disparidades globais. Assim, o sucesso dos ICIs exige uma abordagem integrada entre ciência, saúde pública e ética para superar barreiras biológicas e estruturais.

## REFERÊNCIAS

1. BAGCHI S, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2021; 16: 223–249.
2. BEN SAAD E, et al. PD-1 endocytosis unleashes the cytolytic potential of checkpoint blockade in tumor immunity. Cell Reports, 2024; 43: 114907.
3. BI C, et al. Development of CD73 inhibitors in tumor immunotherapy and opportunities in imaging and combination therapy. Journal of Medicinal Chemistry, 2025; 68(7): 6860-6869.
4. BIAN J, et al. Mechanism research of non-coding RNA in immune checkpoint inhibitors therapy. Cancer Science, 2024; 115: 3520–3531.
5. GARG P, et al. Next-generation immunotherapy: advancing clinical applications in cancer treatment. Journal of Clinical Medicine, 2024; 13(6537).
6. GU X, et al. Prognostic value of systemic inflammation response index in cancer patients treated with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. Annals of Medicine, 2024; 56(1): 2413415.
7. JAYATHILAKA B, et al. Cancer and treatment specific incidence rates of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review. British Journal of Cancer, 2025; 132: 51–57.
8. KHAN S, et al. Innate and adaptive immune features associated with immune-related adverse events. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2025; 13: e012414.
9. LEE D, et al. PD-L1: From cancer immunotherapy to therapeutic implications in multiple disorders. Molecular Therapy, 2024; 32(12): 4235-4250.
10. LI J, et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer patients with autoimmune disease: safety and efficacy. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2025; 21(1): 2458948.
11. LI H, et al. Distinct CD8+ T cell dynamics associate with response to neoadjuvant cancer immunotherapies. Cancer Cell, 2025.
12. LADJEVARDI CO, et al. Differences in immune-related toxicity between PD-1 and PD-L1 inhibitors: a retrospective cohort study in patients with advanced cancer. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2025; 74: 14-22.
13. LUO Y, et al. Targeting novel immune checkpoints in the B7-H family: advancing cancer immunotherapy from bench to bedside. Trends in Cancer, 2025; 11(6): 538-558.
14. MARTINEAU R, et al. Fc effector function of immune checkpoint blocking antibodies in oncology. Immunological Reviews, 2024; 328: 334–349.
15. MIELCARSKA S, et al. B7-H3 in cancer immunotherapy—prospects and challenges: a review of the literature. Cells, 2025; 14(15): 1209.
16. MIZUNO K, et al. Safety and efficacy of retreatment with immune checkpoint inhibitors after severe immune-related adverse events. The Oncologist, 2025; 30(oyaf120).
17. NAYAK RK, et al. Impact of race, ethnicity, and social determinants on outcomes following immune checkpoint therapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2024; 12: e010116.
18. QUAN L, et al. Exploring risk factors for endocrine-related immune-related adverse events: insights from meta-analysis and Mendelian randomization. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2024; 20(1): 2410557.
19. RAJAH DA, et al. Aptamers as immune checkpoint inhibitors in cancer immunotherapy: targeting CTLA-4/B7 and PD-1/PD-L1 pathways. International Immunopharmacology, 2025; 164: 115339.
20. RESCHKE R, et al. Targeting molecular pathways to control immune checkpoint inhibitor toxicities. Trends in Immunology, 2025; 46(1): 61–75.

21. SCHAUB J, TANG SC. Beyond checkpoint inhibitors: the three generations of immunotherapy. Clinical and Experimental Medicine, 2025; 25: 43–55.
22. SUTO H. Resumption of immune checkpoint inhibitor therapy following immune-related adverse events. In Vivo, 2025; 39: 1833–1839.
23. WEI J, et al. Current trends in sensitizing immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. Molecular Cancer, 2024; 23(279): 1–25.
24. XIE Q, et al. Cellular mechanisms of combining innate immunity activation with PD-1/PD-L1 blockade in treatment of colorectal cancer. Molecular Cancer, 2024; 23(252).
25. YAMAGUCHI A, et al. Association between multisystem immune-related adverse events and progression-free survivals in PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy. In Vivo, 2024; 38(6): 2886–2896.
26. YANG D, et al. Disparities in Utilization of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Among Older Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A SEER-Medicare Analysis. JCO Oncology Practice, 2024; 2024(OA.24.00008).
27. YE H, et al. Immune checkpoint blockade for cancer therapy: current progress and perspectives. Journal of Zhejiang University - Science B, 2025; 26(3): 203–226.
28. YOUSSEF E, et al. Enhancing precision in cancer treatment: the role of gene therapy and immune modulation in oncology. Frontiers in Medicine, 2025; 11: 1–18.
29. ZAMANI MR, ŠÁCHA P. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: what lies beyond monoclonal antibodies? Medical Oncology, 2025; 42(273).
30. ZHANG M, et al. Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions. Molecular Cancer, 2025; 24(136).
31. ZHAO Y, WUCHERPFENNIG KW. Tissue-resident T cells in Clinical Response and Immune-related Adverse Events of Immune Checkpoint Blockade. Clinical Cancer Research, 2024; 30(24): 5527-5534.
32. ZIELIŃSKA MK, et al. Mechanisms of resistance to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma and strategies to overcome it. Biomolecules, 2025; 15(2): 269.