

Evidências De Toxicidade E Efeitos Adversos Dos Inibidores De Checkpoint Imunológico No Tratamento Oncológico: Revisão Integrativa

Raquel Borges De Barros Primo¹, Francisco Rodrigues Martins¹,
Giovanna Espíndola Da Cruz¹, Antonia Gomes De Olinda¹,
Gustavo Roberto Villas Boas², Silvia Aparecida Oesterreich¹

¹Faculdade De Ciências Da Saúde/ Universidade Federal Da Grande Dourados – UFGD, Brasil

²Centro De Ciências Biológicas E Da Saúde/ Universidade Federal Do Oeste Da Bahia - UFOB, Brasil

Resumo:

Introdução: O câncer é um dos maiores desafios de saúde pública global, com altas taxas de incidência e mortalidade. Apesar dos avanços terapêuticos, como quimioterapia e radioterapia, a resistência ao tratamento e a recidiva tumoral permanecem como barreiras significativas. Os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) têm revolucionado o tratamento oncológico ao potencializar a resposta imunológica antitumoral. No entanto, esses agentes estão associados a eventos adversos imunomediados que podem comprometer sua segurança e tolerabilidade. A avaliação sistemática da toxicidade dos ICIs, tanto em monoterapia quanto em combinações, é essencial para otimizar o manejo clínico e identificar perfis de segurança. Este estudo revisou as evidências sobre toxicidade e eventos adversos associados aos ICIs, destacando as diferenças entre classes terapêuticas e regimes combinados.

Material e Métodos: Foi realizada uma revisão integrativa utilizando as bases MEDLINE (via PubMed), Scielo, LILACS e Embase, com publicações entre 2019 e 2024, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram incluídos artigos originais sobre toxicidade de ICIs e excluídos estudos duplicados, pagos ou fora do escopo. A seleção foi baseada na questão norteadora formulada pela estratégia PICO e utilizou descritores como "cancer", "immune checkpoint inhibitors", e "toxicity". A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma descritiva, proporcionando uma compreensão mais detalhada e específica sobre o tema.

Resultados: Foram localizados 131 artigos. Após eliminação de duplicidades, aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, e leitura, obteve-se amostra de 7 estudos. A revisão identificou diferentes ICIs, como inibidores de PD-1/PD-L1 (Toripalimabe, Atezolizumabe) e CTLA-4 (Ipilimumabe), e suas combinações terapêuticas. Foram tratados diversos tipos de câncer, como melanoma maligno, câncer de pulmão e câncer colorretal. Os eventos adversos mais comuns incluíram fadiga, hipertensão, prurido e diarreia, variando em gravidade. Regimes combinados apresentaram maior incidência de eventos graves (\geq grau 3), como síndrome de liberação de citocinas e disfunção hepática.

Conclusão: Os ICIs representam um avanço na imunoterapia oncológica, mas apresentam desafios relacionados à segurança. É essencial aprimorar o manejo clínico dos eventos adversos e investigar estratégias para reduzir a toxicidade, garantindo maior segurança e eficácia no tratamento.

Palavras-chave: Câncer, Inibidores de Checkpoint Imunológico, Imunoterapia, Toxicidade, Eventos Adversos.

Date of Submission: 21-01-2025

Date of Acceptance: 31-01-2025

I. Introdução

O câncer é um dos maiores desafios para a saúde pública no Brasil e no mundo. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), são esperados cerca de 704 mil novos casos de câncer anualmente no Brasil durante o triênio 2023-2025, com destaque para os cânceres de pele não melanoma, mama feminina e próstata (Santos *et al.*, 2023). Apesar dos avanços em tratamentos como quimioterapia, radioterapia e cirurgia, a recidiva tumoral e a resistência ao tratamento continuam sendo barreiras à cura (Silva Neto *et al.*, 2024). Nesse cenário, a busca por terapias mais eficazes e menos tóxicas torna-se uma prioridade para atender às necessidades da população oncológica.

Os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) representam uma abordagem terapêutica inovadora. Medicamentos como Nivolumabe e Ipilimumabe atuam modulando pontos-chave da resposta imunológica, como PD-1 e CTLA-4, permitindo que o sistema imunológico reconheça e elimine células tumorais (Silva *et al.*, 2025). Apesar dos benefícios terapêuticos, os ICIs apresentam limitações, incluindo efeitos adversos imunorrelacionados

que podem afetar diversos sistemas do organismo, com manifestações que variam de leves, como erupções cutâneas, a graves, como pneumonite, colite e hepatite autoimune (Lopes *et al.*, 2024).

Embora os ICIs tenham sido amplamente estudados em diferentes contextos clínicos, ainda existem lacunas em relação à toxicidade e aos fatores que podem predispor certos pacientes a eventos adversos graves (Perovano Filho *et al.*, 2024). Essas questões tornam-se ainda mais relevantes em populações específicas, como idosos e pessoas com comorbidades, que podem ter um risco aumentado de complicações.

Com o aumento do uso de ICIs no tratamento de diversos tipos de câncer e a necessidade de entender melhor seus efeitos adversos, este estudo tem como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre a toxicidade e os efeitos colaterais associados a esses medicamentos na população geral com câncer. Busca-se responder à pergunta: quais são as evidências atuais sobre a toxicidade e os efeitos adversos associados ao uso de inibidores de checkpoint imunológico em pacientes com câncer? A análise desses dados visa contribuir para a prática clínica, aprimorar o manejo de eventos adversos e fundamentar novas pesquisas sobre terapias mais seguras e eficazes.

II. Material E Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa, que tem como finalidade identificar, sintetizar e realizar uma análise ampliada acerca de uma temática ou assunto específico, baseando-se em estudos anteriores. Primeiramente, elaborou-se a questão norteadora em consonância com a estratégia PICO, que foi formulada da seguinte forma: *Quais são as evidências sobre a toxicidade e os efeitos adversos associados ao uso de inibidores de checkpoint imunológico em pacientes com câncer?*

Em seguida, foram definidos como critérios de inclusão artigos originais com resumos disponíveis online; publicados nos últimos cinco anos, de 2019 a 2024, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram excluídos artigos pagos, incompletos, duplicados, cujo foco não respondesse à pergunta de pesquisa. Para a busca dos estudos, optou-se pelas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via portal PUBMED; Scientific Electronic Library Online (SciELO); Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS) via portal Biblioteca Virtual em Saúde; e Embase.

Utilizou-se busca nas bases de dados a combinação dos seguintes descritores: "cancer" OR "neoplasms" OR "malignancies" OR "oncology", "immune checkpoint inhibitors" OR "immunotherapy", e "toxicity" OR "adverse effects". Para refinar os resultados, aplicou-se o operador booleano NOT para excluir estudos que envolviam tratamentos como "chemotherapy" OR "targeted therapy" OR "radiotherapy", garantindo que os artigos selecionados fossem exclusivamente relacionados à imunoterapia com inibidores de checkpoint. Além disso, filtros adicionais foram aplicados para selecionar estudos publicados nos últimos 5 anos, e que envolviam ensaios clínicos, revisões sistemáticas ou estudos observacionais.

A leitura dos artigos científicos foi realizada para avaliar o cumprimento dos critérios de elegibilidade. A extração dos dados foi estruturada em um quadro sintético, elaborado especificamente para este fim, e abrangeu os seguintes aspectos: autoria, ano de publicação, país de origem, tipo de câncer, características da população, e os resultados relacionados à toxicidade associada ao uso de inibidores de checkpoint imunológicos no tratamento do câncer, com foco nas repercussões adversas desses tratamentos, como efeitos colaterais e eventos imunes relacionados, em pacientes tratados exclusivamente com imunoterapia.

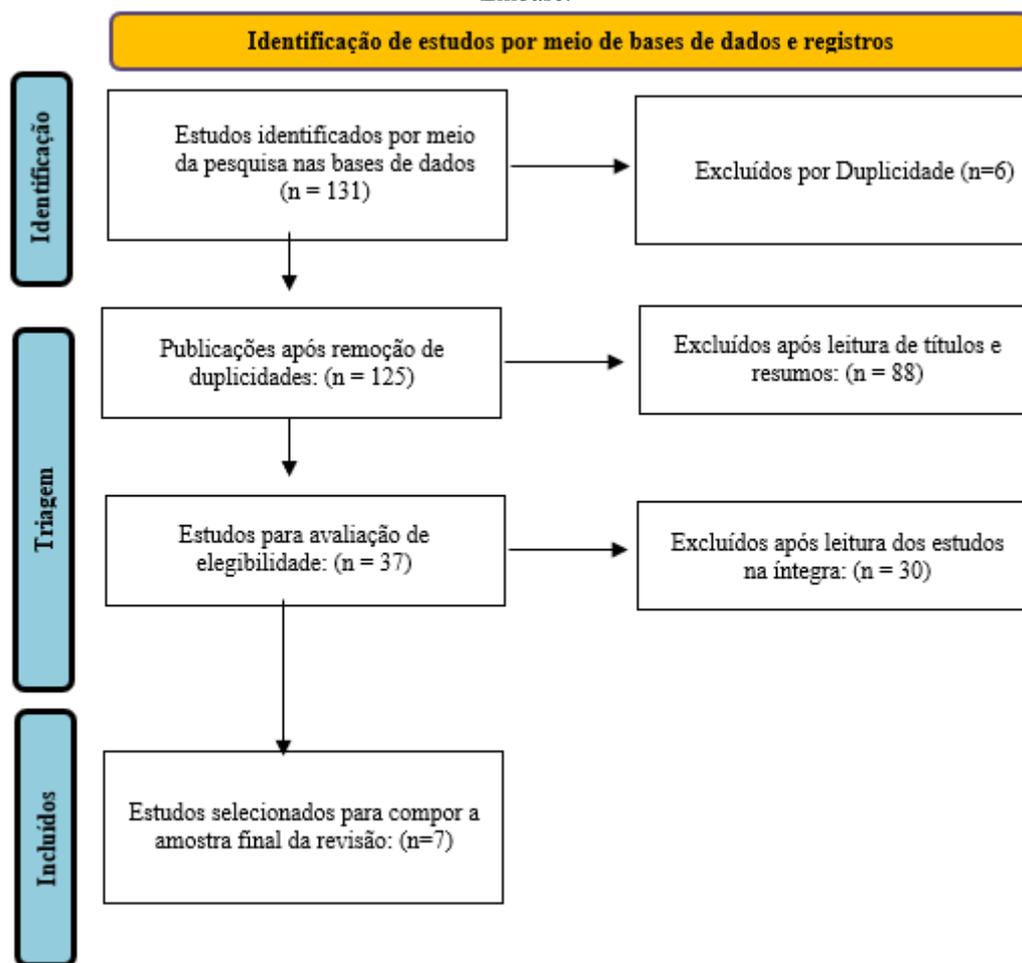
Após a definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados, os dados foram sumarizados e organizados de maneira concisa, sendo armazenados sequencialmente em um documento Excel. Os artigos selecionados foram analisados e categorizados por meio de análise descritiva, conforme os princípios estabelecidos por Minayo. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma descritiva, proporcionando uma compreensão mais detalhada e específica sobre o tema.

Por se tratar de uma pesquisa que utiliza fontes de dados secundários, provenientes de bases de dados públicas, a aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa não foi necessária para a realização do estudo.

III. Resultados

Na busca realizada nas bases de dados, foram inicialmente identificados 131 estudos. Após a remoção de seis artigos duplicados, restaram 125 estudos. Desses, após a leitura completa e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 118 artigos foram descartados, resultando em uma amostra final de 7 artigos elegíveis para a revisão (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos incluídos no estudo. Base de dados MEDLINE, Scielo, BVS e Embase.



Fonte: Page, Matthew J et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic. *Pan American journal of public health* vol. 46 e112. 30 Dec. 2022, doi:10.26633/RPSP.2022.112

Os estudos revisados identificaram diferentes classes de inibidores de checkpoint imunológicos e terapias combinadas no tratamento do câncer. Entre as principais classes, destacam-se os inibidores de PD-1/PD-L1, como o Toripalimabe e o Atezolizumabe, que bloqueiam os pontos de controle imunológicos PD-1 e PD-L1, permitindo a ativação das células T para atacar células tumorais (Wang *et al.*, 2019; Ma *et al.*, 2023). Outra classe relevante são os inibidores de CTLA-4, representados pelo Ipilimumabe, que promovem uma resposta imunológica mais eficiente ao bloquear o CTLA-4 (Chesney *et al.*, 2023). A terapia celular imunológica, exemplificada pelas células CAR-T anti-CD19, envolve a modificação genética das células T do paciente para que elas reconheçam e destruam células tumorais específicas (Frey *et al.*, 2020). Além disso, o uso de terapias oncolíticas, como o Talimogene laherparepvec (T-VEC), utiliza vírus modificados para destruir as células tumorais (Chesney *et al.*, 2023). Por fim, os inibidores de VEGFR, como o Fruquintinibe e o Apatinibe, bloqueiam o crescimento de vasos sanguíneos necessários para o desenvolvimento do tumor (Ma *et al.*, 2023). Essas terapias podem ser isoladas ou combinadas para aumentar a eficácia do tratamento, aproveitando diferentes mecanismos de ação.

Em relação aos tipos de neoplasias identificadas na revisão, foram encontradas: melanoma maligno (Chesney *et al.*, 2023), leucemia linfocítica (Frey *et al.*, 2020), câncer colorretal (Ma *et al.*, 2023), carcinoma hepatocelular (Qin *et al.*, 2021), câncer do trato biliar (Wang *et al.*, 2021), melanoma, câncer de pulmão, câncer gastrointestinal, câncer geniturinário, neoplasias malignas hematológicas, outros tipos de câncer e cânceres de tipos mistos (Wang *et al.*, 2019). Esses tumores foram tratados com diferentes abordagens terapêuticas, incluindo inibidores de checkpoint imunológicos e terapias combinadas, com foco na modulação da resposta imunológica e no bloqueio de vias que favorecem o crescimento tumoral, mostrando a variedade e o potencial das terapias imunológicas no tratamento de diversas neoplasias.

No que se refere à segurança dos inibidores de checkpoint imunológicos, os principais eventos adversos (AEs) encontrados foram variados, com destaque para efeitos graves (\geq grau 3), que ocorreram em 46,3% dos pacientes no grupo de combinação e 43,2% no grupo de ipilimumabe (Chesney *et al.*, 2023). Entre os AEs mais

comuns, destacaram-se fadiga, hipertensão, síndrome mão-pé, disfunção hepática e síndrome de liberação de citocinas (SRC) (Ma *et al.*, 2023). No tratamento com CART-19, a leucopenia (92%) e a linfopenia de grau 3/4 (53%) foram frequentes, com a SRC de grau 3/4 afetando 24% dos pacientes (Frey *et al.*, 2020). No uso de atezolizumabe mais bevacizumabe, a hipertensão foi o AE de grau 3-4 mais comum (15,2%), e a astenia foi o efeito adverso mais frequente (68,2%) (Qin *et al.*, 2021). Em outros estudos, eventos como prurido, diarreia e aumento da bilirrubina sanguínea também foram comuns (Wang *et al.*, 2019). A maioria dos eventos foi de grau leve, permitindo continuidade do tratamento após manejo sintomático, mas alguns pacientes descontinuaram a terapia devido a AEs, como no caso do fruquintinibe e toripalimabe, em que 15,7% dos pacientes interromperam o tratamento devido a TRAEs (Ma *et al.*, 2023). Não houve mortes diretamente relacionadas aos tratamentos em grande parte dos estudos. Esses dados estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1: Características dos estudos e resultados de eventos adversos dos inibidores de checkpoint imunológicos

Autoria	Ano	Tratamento	Tipo de Câncer	Resultados (Eventos Adversos)
Chesney, Jason A et al.	2023	Talimogene laherparepvec (T-VEC) mais Ipilimumab	Melanoma Maligno	Os eventos adversos (AEs) ocorreram em quase todos os pacientes, com AEs graves (\geq grau 3) em 46,3% no grupo de combinação e 43,2% no de ipilimumabe. AEs relacionados ao T-VEC e ao ipilimumabe levaram à descontinuação em 6,3% e 13,7% dos pacientes no grupo de combinação, respectivamente. Eventos adversos graves (SAEs) foram registrados em 35,8% dos pacientes em ambos os grupos, com eventos fatais em 5,3% no grupo de combinação e 1,1% no grupo de ipilimumabe.
Frey, Noelle V et al.	2020	Células CART anti-CD19 (CART-19)	Leucemia Linfocítica	Os eventos adversos mais comuns após infusão de CART-19 foram a síndrome de liberação de citocinas (SRC) em 63% dos pacientes e leucopenia em 92%, com linfopenia de grau 3/4 em 53%. Não houve mortes relacionadas ao tratamento no primeiro mês, mas infecções de grau 3 a 4 ocorreram em 21% no grupo LD e 26% no grupo HD. A SRC de grau 3 a 4 foi observada em 24%, com necessidade de tocilizumabe em cinco pacientes. A reclassificação pela escala ASTCT ajustou a taxa de SRC de grau 3 a 4 para 11%. Eventos neurológicos de grau 3 ou superior foram raros (três casos), sendo dores de cabeça os eventos mais comuns (16%), todos de grau 1 ou 2.
Ma, Shoucheng et al.	2023	Toripalimabe com Fruquintinibe	Câncer Colorretal	Entre 19 pacientes avaliados, os eventos adversos relacionados ao tratamento (TRAEs) mais comuns foram fadiga (57,89%), disfunção hepática (42,11%) e hipertensão (36,84%). TRAEs de grau 3-4 ocorreram em 36,84% dos pacientes, incluindo hipertensão, disfunção hepática e síndrome mão-pé. Três pacientes (15,7%) descontinuaram fruquintinibe ou toripalimabe devido a TRAEs. Não houve mortes relacionadas ao tratamento, e a maioria das reações adversas leves foi controlada com tratamento sintomático, permitindo a continuidade da terapia.
Qin, Shukui et al.	2021	Atezolizumabe mais Bevacizumabe versus Sorafenibe	Carcinoma Hepatocelular	Eventos adversos (EAs) de grau 3-4 ocorreram em 78 de 132 (59,1%) pacientes tratados com atezolizumabe mais bevacizumabe e 27 de 58 (46,6%) pacientes tratados com sorafenibe. O EA de grau 3-4 mais comum com atezolizumabe mais bevacizumabe foi hipertensão, ocorrendo em 15,2% dos pacientes; no entanto, outros EAs de alto grau foram pouco frequentes.
Wang, Dongxu et al.	2021	Apatinib mais Camrelizumab	Câncer do Trato Biliar	Todos os pacientes apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo que 63,6% tiveram EAs de grau 3 ou 4. Os EAs mais comuns foram astenia (68,2%), diminuição do apetite (45,5%) e hipertensão (31,8%). Entre os de grau 3 ou 4, destacaram-se hipertensão, aumento da bilirrubina sanguínea e diminuição da contagem de plaquetas (13,6% cada). Modificações ou interrupções no tratamento ocorreram em 81,8% dos pacientes, e 13,6% descontinuaram a terapia combinada devido aos EAs. Não houve mortes relacionadas ao tratamento.

Wang, Yucai et al.	2019	PD-1 e PDL-1	Melanoma, câncer de pulmão, câncer gastrointestinal, câncer geniturinário, neoplasia maligna hematológica, outros cânceres e tipos mistos de câncer	Entre 125 estudos, 66% dos pacientes apresentaram eventos adversos (EAs) de qualquer grau e 14% EAs de grau 3 ou superior. Os EAs mais comuns foram fadiga (18,26%), prurido (10,61%) e diarreia (9,47%), enquanto os EAs graves incluíram fadiga (0,89%), anemia (0,78%) e aumento da AST (0,75%). A incidência média geral de EAs foi de 1,66%, e de EAs graves, 0,11%.
Yu, Wei et al.	2021	Regorafenibe combinado com Toripalimabe	Cancer Colorretal	As reações adversas mais comuns foram síndrome mão-pé (33,3%), disfunção hepática (27,3%) e hipotireoidismo (24,2%), com incidência de EAs graves de 9,09%. A maioria dos eventos foi leve, permitindo a continuidade do tratamento após manejo sintomático. Apenas um paciente interrompeu o tratamento devido à miocardite.

Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

IV. Discussão

Os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) têm se destacado no tratamento de diversos tipos de câncer devido à sua eficácia, mas frequentemente estão associados a eventos adversos (EAs), variando de leves a graves, dependendo do tipo de ICI, do regime de tratamento (isolado ou combinado) e das características dos pacientes. De forma geral, estudos demonstram que os eventos adversos ocorrem em uma ampla maioria dos pacientes tratados, sendo os EAs graves (grau 3 ou superior) mais prevalentes em regimes combinados.

No estudo de Chesney et al. (2023), a combinação de T-VEC e ipilimumabe apresentou taxas de EAs graves em 46,3% dos pacientes, um pouco superiores às observadas com ipilimumabe isolado (43,2%). Apesar disso, a toxicidade adicional foi modesta, com descontinuação devido a EAs em 6,3% dos pacientes no grupo combinado e 13,7% no grupo isolado, reforçando a segurança relativa da combinação. Por outro lado, a combinação de atezolizumabe e bevacizumabe apresentou uma alta prevalência de EAs graves (59,1%), com hipertensão sendo o mais comum (15,2%) (Qin et al., 2021).

Entre os eventos adversos mais frequentemente observados em tratamentos com ICIs, destacam-se fadiga, hipertensão, prurido e diarreia, com variações na gravidade e incidência dependendo do contexto terapêutico. Estudos como o de Wang et al. (2019) identificaram fadiga (18,26%), prurido (10,61%) e diarreia (9,47%) como os eventos mais comuns de qualquer grau, enquanto anemia (0,78%) e aumento de AST (0,75%) foram os mais graves. Esses resultados corroboram com os dados de Yu et al. (2021), que relataram síndrome mão-pé (33,33%), disfunção hepática (27,27%) e hipotireoidismo (24,24%) como os eventos mais frequentes, embora a maioria tenha sido manejada com tratamento sintomático.

Regimes mais inovadores, como CART-19, apresentam um perfil de toxicidade específico, com síndrome de liberação de citocinas (SRC) ocorrendo em 63% dos pacientes, enquanto eventos neurológicos graves foram raros (Frey et al., 2020). Em contrapartida, a terapia combinada com fruquintinibe e toripalimabe demonstrou EAs graves em 36,84% dos pacientes, incluindo hipertensão e disfunção hepática, com descontinuação em 15,7% dos casos devido à toxicidade (Ma et al., 2023).

No geral, a análise dos dados demonstra que os tratamentos com ICIs isolados geralmente apresentam uma menor incidência de EAs graves, enquanto as combinações aumentam significativamente o risco, principalmente para toxicidades relacionadas ao sistema imunológico. A fadiga, hipertensão e toxicidade hepática são eventos adversos destacados, sendo necessárias estratégias robustas de manejo para reduzir os impactos no tratamento. Estes resultados sublinham a importância de uma seleção criteriosa dos pacientes e de uma vigilância contínua durante o tratamento para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos (Chesney et al., 2023; Wang et al., 2019; Yu et al., 2021; Qin et al., 2021; Frey et al., 2020; Ma et al., 2023).

V. Conclusão

Os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) representam um grande avanço no tratamento oncológico, proporcionando respostas terapêuticas robustas e duradouras em diversos tipos de câncer. Contudo, a toxicidade associada a essas terapias permanece uma preocupação importante. Os dados apresentados destacam que a ocorrência de eventos adversos (EAs) é alta, com maior gravidade e frequência em regimes combinados, como os que incluem atezolizumabe e bevacizumabe ou T-VEC e ipilimumabe. Apesar disso, os regimes combinados demonstraram benefícios clínicos consideráveis, especialmente em melhorar as taxas de resposta e a sobrevida dos pacientes, reforçando seu potencial terapêutico em contextos específicos.

A análise comparativa entre ICIs isolados e combinados evidencia que os tratamentos combinados, embora associados a uma toxicidade mais significativa, apresentam perfis de segurança gerenciáveis, com taxas

moderadas de descontinuação. Eventos adversos graves, como hipertensão, disfunção hepática e síndrome de liberação de citocinas, requerem atenção clínica especializada, mas são frequentemente controláveis com intervenções apropriadas. Essas observações ressaltam a necessidade de estratégias personalizadas para monitorar e tratar os efeitos adversos, possibilitando a continuidade do tratamento e otimizando os resultados clínicos.

Em síntese, embora o perfil de toxicidade dos ICIs varie de acordo com a combinação utilizada, as evidências indicam que os benefícios terapêuticos superam os riscos em grande parte dos casos. A avaliação cuidadosa do paciente, a identificação precoce de EAs e o manejo sintomático são elementos essenciais para o sucesso da terapia. Estudos futuros devem continuar explorando maneiras de reduzir a toxicidade, seja por meio de novos agentes imunomoduladores ou de ajustes nos protocolos de tratamento, garantindo que os avanços da imunoterapia sejam acompanhados de segurança e qualidade de vida para os pacientes.

Referências

- [1]. Santos, M. De O.; Lima, F. C. Da S. De; Martins, L. F. L.; Oliveira, J. F. P.; Almeida, L. M. De; Cancela, M. De C. Estimativa De Incidência De Câncer No Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira De Cancerologia*, [S.L.], V. 69, N. 1, P. 1-10, 6 Fev. 2023. *Revista Brasileira De Cancerologia (Rbc)*. [Http://Dx.Doi.Org/10.32635/2176-9745.Rbc.2023v69n1.3700](http://Dx.Doi.Org/10.32635/2176-9745.Rbc.2023v69n1.3700).
- [2]. Siva Neto, L. A. Da; Lira, J. B. Da S. De O.; Nóbrega, L. P. Da; Pereira, M. G. C. Efeito Rebote A Longo Prazo Em Pacientes Submetidas Ao Tratamento Radioterápico Do Câncer De Mama: Revisão De Literatura. *Research, Society And Development*, [S.L.], V. 13, N. 11, P. 1-15, 24 Nov. 2024. *Research, Society And Development*. [Http://Dx.Doi.Org/10.33448/Rsd-V13i11.47505](http://Dx.Doi.Org/10.33448/Rsd-V13i11.47505).
- [3]. Silva, M. C. De A. B.; Fernandes, A. A.; Moreira, V. De A. G.; Santos, P. G. S.; Camacho, I. A. M. M.; Willner, B. P.; Souza, C. P. F. De; Aragon, J. P. C.; Pontes, I. D. A.; Pessôa, L. L. De O. Impacto Dos Inibidores De Checkpoint Imunológico Em Câncer De Pulmão Não Pequenas Células – Revisão Sistemática. *Journal Of Medical And Biosciences Research*, [S.L.], V. 2, N. 1, P. 182-193, 15 Jan. 2025. *Nilton Lins University*. [Http://Dx.Doi.Org/10.70164/Jmbr.V2i1.450](http://Dx.Doi.Org/10.70164/Jmbr.V2i1.450).
- [4]. Lopes, G. V.; Nascimento Filho, F. H. W. De M. Do; Rocha Sobrinho, H. M. Da. O Uso De Inibidores De Checkpoint Imunológico Na Imunoterapia Do Câncer Gástrico. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, [S.L.], V. 24, N. 6, P. 1-8, 7 Jun. 2024. *Revista Eletrônica Acervo Saude*. [Http://Dx.Doi.Org/10.25248/Reas.E16684.2024](http://Dx.Doi.Org/10.25248/Reas.E16684.2024).
- [5]. Perovano Filho, J. R.; Rinhel, N. M.; Oliveira, D. L. De; Melo, D. A. De; Sousa, L. M. L. L. De; Lima, D. B.; Moreira, G. C.; Mesquita, P. A. P.; Mouta, J. L.; Silveira, L. H. A. Imunoterapia E Terapias-Alvo: Rumo A Uma Revolução No Tratamento Do Câncer. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, [S.L.], V. 10, N. 1, P. 1565-1571, 27 Fev. 2024. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educacao*. [Http://Dx.Doi.Org/10.51891/Rease.V10i1.13104](http://Dx.Doi.Org/10.51891/Rease.V10i1.13104).
- [6]. Chesney, A. J.; Puzanov, I.; A Collichio, F.; Singh, P.; Milhem, M. M.; Glaspy, J.; Hamid, O.; Friedlander, P.; Garbe, C. Talimogene Laherparepvec In Combination With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone For Advanced Melanoma: 5-Year Final Analysis Of A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase Ii Trial. *Journal For Immunotherapy Of Cancer*, [S.L.], V. 11, N. 5, P. 1-9, Maio 2023. *Bmj*. [Http://Dx.Doi.Org/10.1136/Jitc-2022-006270](http://Dx.Doi.Org/10.1136/Jitc-2022-006270).
- [7]. Frey, N. V.; Gill, S.; Hexner, E. O.; Schuster, S.; Nasta, S.; Loren, A.; Svoboda, J.; Stadtmayer, E.; Landsburg, D. J.; Mato, A. Long-Term Outcomes From A Randomized Dose Optimization Study Of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells In Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], V. 38, N. 25, P. 2862-2871, 1 Set. 2020. *American Society Of Clinical Oncology (Asco)*. [Http://Dx.Doi.Org/10.1200/Jco.19.03237](http://Dx.Doi.Org/10.1200/Jco.19.03237).
- [8]. Ma, S.; Chen, R.; Duan, L.; Li, C.; Yang, T.; Wang, J.; Zhao, D. Efficacy And Safety Of Toripalimab With Fruquintinib In The Third-Line Treatment Of Refractory Advanced Metastatic Colorectal Cancer: Results Of A Single-Arm, Single-Center, Prospective, Phase Ii Clinical Study. *Journal Of Gastrointestinal Oncology*, [S.L.], V. 14, N. 2, P. 1052-1063, Abr. 2023. *Ame Publishing Company*. [Http://Dx.Doi.Org/10.21037/Jgo-23-108](http://Dx.Doi.Org/10.21037/Jgo-23-108).
- [9]. Wang, D.; Yang, X.; Long, J.; Lin, J.; Mao, J.; Xie, F.; Wang, Y.; Wang, Y.; Xun, Z.; Bai, Y. The Efficacy And Safety Of Apatinib Plus Camrelizumab In Patients With Previously Treated Advanced Biliary Tract Cancer: A Prospective Clinical Study. *Frontiers In Oncology*, [S.L.], V. 11, P. 1-10, 12 Abr. 2021. *Frontiers Media Sa*. [Http://Dx.Doi.Org/10.3389/Fonc.2021.646979](http://Dx.Doi.Org/10.3389/Fonc.2021.646979).
- [10]. Wang, Y.; Zhou, S.; Yang, F.; Qi, X.; Wang, X.; Guan, X.; Shen, C.; Duma, N.; Aguilera, J. V.; Chintakuntlawar, A. Treatment-Related Adverse Events Of Pd-1 And Pd-L1 Inhibitors In Clinical Trials. *Jama Oncology*, [S.L.], V. 5, N. 7, P. 1008-1012, 1 Jul. 2019. *American Medical Association (Ama)*. [Http://Dx.Doi.Org/10.1001/Jamaoncol.2019.0393](http://Dx.Doi.Org/10.1001/Jamaoncol.2019.0393).
- [11]. Yu, W.; Tao, Q.; Zhang, Y.; Yi, F.; Feng, L. Efficacy And Safety Of Regorafenib Combined With Toripalimab In The Third-Line And Beyond Treatment Of Advanced Colorectal Cancer. *Journal Of Oncology*, [S.L.], V. 2021, P. 1-7, 24 Set. 2021. *Hindawi Limited*. [Http://Dx.Doi.Org/10.1155/2021/9959946](http://Dx.Doi.Org/10.1155/2021/9959946).
- [12]. Qin, S.; Ren, Z.; Feng, Yin-Hsun; Yau, T.; Wang, B.; Zhao, H.; Bai, Y.; Gu, S.; Li, L.; Hernandez, S. Atezolizumab Plus Bevacizumab Versus Sorafenib In The Chinese Subpopulation With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 Randomized, Open-Label Imbrave150 Study. *Liver Cancer*, [S.L.], V. 10, N. 4, P. 296-308, 2021. *S. Karger Ag*. [Http://Dx.Doi.Org/10.1159/000513486](http://Dx.Doi.Org/10.1159/000513486).
- [13]. Page, M. J.; Mckenzie, J. E.; Bossuyt, P. M.; Boutron, I.; Hoffmann, T. C.; Mulrow, C. D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J. M.; Akl, E. A.; Brennan, S. E. A Declaração Prisma 2020: Diretriz Atualizada Para Relatar Revisões Sistemáticas. *Revista Panamericana De Salud Pública*, [S.L.], V. 46, P. 1-5, 30 Dez. 2022. *Pan American Health Organization*. [Http://Dx.Doi.Org/10.26633/Rpsp.2022.112](http://Dx.Doi.Org/10.26633/Rpsp.2022.112).