



Avanços e desafios da imunoterapia no tratamento do melanoma: uma nova era no combate do câncer de pele.

André Luis Barros ¹, Felipe Oliveira Machado ¹, Thales Lima Brandão ³, Kalinka Mustafé Rodrigues ¹, Maria Luiza Bucar Evangelista ², Isadora Dantas Cyríaco ³, Ricky Nathan Passarin ², Vithorya Roberta Serrazul ², Ingrid Dara Ribeiro Martins ³, Anna Clara Bernardo Serra ³, Ticiana Andréia Kaesemodel Rodrigues ³, William Santos Lino Cerqueira ³.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

O objetivo deste estudo é revisar o papel da imunoterapia no tratamento do melanoma, abordando as principais modalidades, mecanismos, toxicidades, efeitos adversos e custos. Este estudo é uma revisão integrativa da literatura que analisa os avanços e perspectivas da imunoterapia no tratamento do melanoma. A pesquisa foi realizada nas bases Google acadêmico, Scielo, e PubMed, utilizando os descritores "Imunoterapia", "Melanoma", "Oncologia integrativa" e "Neoplasias cutâneas". Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2023, em português ou inglês, com acesso completo e relevância direta ao tema. Excluíram-se teses, dissertações, artigos pagos ou incompletos e materiais fora do período estabelecido. O avanço das terapias personalizadas no melanoma busca identificar biomarcadores que orientem a escolha do tratamento ideal para cada paciente. Essas pesquisas têm o objetivo principal de descobrir marcadores que possam prever a eficácia da imunoterapia, promovendo a melhora dos resultados clínicos e a redução de riscos. Assim, a identificação de novos biomarcadores preditivos é essencial para o sucesso dessas estratégias personalizadas. A imunoterapia tem revolucionado o tratamento do melanoma, na qual oferece opções mais eficazes e personalizadas. Apesar dos avanços, a identificação de biomarcadores preditivos permanece fundamental para otimizar os resultados e superar as resistências terapêuticas. Logo, o futuro indica para terapias cada vez mais direcionadas e individualizadas.

Palavras-chave: Melanoma, Neoplasias Cutâneas, Imunoterapia, Oncologia Integrativa.

Advances and Challenges of Immunotherapy in the Treatment of Melanoma: A New Era in the Fight Against Skin Cancer

ABSTRACT

The aim of this study is to review the role of immunotherapy in the treatment of melanoma, addressing the main modalities, mechanisms, toxicities, adverse effects, and costs. This study is an integrative literature review that analyzes the advances and perspectives of immunotherapy in the treatment of melanoma. The research was conducted using Google Scholar, Scielo, and PubMed databases, utilizing the descriptors "Immunotherapy," "Melanoma," "Integrative Oncology," and "Skin Neoplasms." Articles published between 2020 and 2023 in Portuguese or English, with full access and direct relevance to the topic, were included. Theses, dissertations, paid or incomplete articles, and materials outside the established period were excluded. The advancement of personalized therapies in melanoma aims to identify biomarkers that 'guide the selection of the ideal treatment for each patient. These studies primarily aim to discover markers that can predict the effectiveness of immunotherapy, improving clinical outcomes and reducing risks. Therefore, identifying new predictive biomarkers is essential for the success of these personalized strategies. Immunotherapy has revolutionized the treatment of melanoma, offering more effective and personalized options. Despite advances, the identification of predictive biomarkers remains crucial to optimizing outcomes and overcoming therapeutic resistance. Thus, the future points to increasingly targeted and individualized therapies.

Keywords: Melanoma, Skin Neoplasms, Immunotherapy, Integrative Oncology.

Instituição afiliada – 1- Faculdade Morgana Potrich (FAMP); 2- AFYA Faculdade de Ciências Médicas (AFYA PALMAS); 3- Universidade de Gurupi Campus Paraíso (UNIRG)

Dados da publicação: Artigo recebido em 30 de Junho e publicado em 20 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-3215-3226>

Autor correspondente: André Luis Barros andreluisbarros941@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O melanoma, um tipo de neoplasia maligna que afeta a pele, origina-se nos melanócitos, os quais são responsáveis por determinar a cor da pele por meio da produção de melanina. Este tipo de câncer é preocupante, visto que tem um grande poder metastático, ou seja, possui alta capacidade de invadir outros tecidos e órgãos. O Atlas de Mortalidade por Câncer (SIM) registrou, em 2019, 1.978 casos de mortes causadas pelo melanoma (INCA, 2021).

Um diagnóstico precoce proporciona o tratamento mais rápido e eficaz. Na fase inicial, o tratamento cirúrgico é o principal, o qual segue criteriosamente os protocolos que estabelecem as margens cirúrgicas da neoplasia maligna. Ademais, outros métodos revolucionaram o tratamento, como a introdução da imunoterapia e da terapia alvo que têm demonstrado altas taxas de eficácia (Silva, 2019).

A imunoterapia é um tratamento anticancerígeno que emprega substâncias naturais do corpo ou sintetizadas em laboratório para potencializar as defesas naturais do corpo na luta contra o câncer. Esta modalidade de tratamento ativa o sistema imunológico para que identifique e ataque as células tumorais. Utilizando uma variedade de agentes como anticorpos monoclonais e citocinas, a imunoterapia pode induzir respostas sustentadas com menos efeitos adversos comparativamente a outros tratamentos convencionais (Maciel, 2023).

Assim, a imunoterapia constitui uma abordagem inovadora que está proporcionando um melhor tratamento do melanoma. Esta abordagem tem apresentado resultados promissores, sobretudo em estágios avançados de melanoma, oferecendo uma nova perspectiva de esperança para aqueles afetados pela doença (Hajjar et al.2020).

METODOLOGIA

Este estudo envolve uma revisão integrativa de literatura com o objetivo de analisar os avanços e perspectivas da imunoterapia no tratamento do melanoma. Foi realizada uma busca sistemática nas seguintes bases de dados: Scielo, BVS – Biblioteca Virtual em Saúde, e PubMed. Os descritores utilizados foram: “Imunoterapia”, “Melanoma”, “Oncologia integrativa” e “Neoplasias cutâneas”. Além disso, foram aplicados filtros específicos para a seleção dos artigos, sendo eles: Idioma (português e inglês); Ano de publicação (2019 – 2024); e área temática (Medicina e saúde).

Foram incluídos, de acordo com os critérios de inclusão, os artigos publicados nos últimos cinco anos, que permitissem o acesso completo ao material, que fossem redigidos em português ou inglês, e que tivessem uma relação direta com o uso da imunoterapia no tratamento do melanoma. Por outro lado, foram excluídos, segundo os critérios de

exclusão, os materiais caracterizados como teses de mestrado ou dissertações, artigos pagos ou incompletos, e aqueles publicados antes do período previamente estabelecido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O melanoma é o tipo mais grave de câncer de pele e tem se tornado mais prevalente mundialmente nas últimas décadas. Sua incidência está aumentando significativamente em muitos países, sendo mais comum em regiões com alta exposição à radiação ultravioleta. Globalmente, estima-se que o melanoma represente aproximadamente 1-3% de todos os casos de câncer, mas sua taxa de crescimento é alarmante. A doença é mais comum em países de pele clara devido à sua sensibilidade ao sol, sendo a Austrália e a Nova Zelândia os países com as maiores taxas de incidência de melanoma (Dias e Dantas, 2023). Ademais, o aumento do uso de camas de bronzeamento e a mudança nos padrões de comportamento social também têm contribuído para a disseminação desse tipo de câncer. Assim, a prevalência e incidência do melanoma variam significativamente entre as populações globais. Estima-se que, anualmente, haja cerca de 350.000 novos casos de melanoma no mundo. Logo, o melanoma é responsável por uma parcela desproporcionalmente alta de mortalidade por câncer de pele, devido à sua agressividade e alta capacidade de metástase. (Koga et al.2022).

As bases moleculares do melanoma envolvem uma série de mutações genéticas, as quais resultam em um crescimento descontrolado e agressivo das células de melanoma. Essas mutações incluem alterações em genes como BRAF, NRAS e c-KIT, que desempenham papéis cruciais na regulação do crescimento celular. Além disso, a oncogênese no desenvolvimento do melanoma está relacionada à ativação anormal de vias de sinalização celular, como a via mitogen-ativada da proteína cinase (MAPK) e a via de sinalização de PI3 quinase. Compreender essas bases moleculares é fundamental para o desenvolvimento de terapias direcionadas e imunoterapias eficazes no tratamento do melanoma (Dika et al.2020) (Doma et al.2020). A mutagênese no desenvolvimento do melanoma é impulsionada por fatores como exposição à radiação ultravioleta, história familiar da doença e características genéticas individuais. As mutações resultam em alterações genéticas que levam à formação de tumores cutâneos malignos. Paralelamente, a oncogênese no melanoma envolve a ativação de oncogenes e a inibição de genes supressores de tumores, permitindo a proliferação celular descontrolada e a evasão dos mecanismos de supressão imunológica. A compreensão desses processos é crucial para o

desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes para combater o melanoma (Candido, 2021).

O tratamento do melanoma tem se concentrado na imunoterapia, especialmente as modalidades que visam a ativação do sistema imunológico contra as células cancerígenas. Entre as abordagens mais relevantes, destacam-se os inibidores de checkpoint imunológico, que atuam bloqueando as vias de inibição do sistema imune, permitindo uma resposta mais eficaz contra o melanoma. Os principais inibidores de checkpoint imunológico já aprovados para o tratamento do melanoma incluem o ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe, que têm demonstrado eficácia significativa em estudos clínicos e se tornaram parte fundamental do arsenal terapêutico para esse tipo de câncer de pele (Rodrigues et al.2022). Os inibidores de checkpoint imunológico têm revolucionado o tratamento do melanoma, pois atuam desbloqueando a resposta imune do organismo contra as células tumorais. Em especial, os inibidores de CTLA-4 (como o ipilimumabe) e os inibidores de PD-1/PD-L1 (como nivolumabe e pembrolizumabe) têm se mostrado eficazes no aumento da sobrevida global, na redução do risco de progressão da doença e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com melanoma avançado. Além disso, a combinação de diferentes inibidores de checkpoint imunológico, ou a associação com outras modalidades terapêuticas, tem representado uma importante estratégia para potencializar a resposta imune e superar mecanismos de resistência ao tratamento, abrindo novas perspectivas no manejo do melanoma avançado (Da Silva et al.2023).

Os ensaios clínicos são fundamentais para avaliar a eficácia da imunoterapia no tratamento do melanoma. Eles fornecem evidências concretas sobre a resposta dos pacientes ao tratamento, permitindo a análise de dados objetivos para validar a eficácia e segurança dos medicamentos imunoterápicos. Além disso, possibilitam a comparação entre diferentes modalidades de imunoterapia, auxiliando na definição da melhor abordagem terapêutica para cada paciente de acordo com suas características individuais (Ho et al.2020). Os resultados clínicos dos estudos de fase III são cruciais para comprovar a eficácia da imunoterapia no tratamento do melanoma. Esses estudos fornecem dados específicos sobre a sobrevivência global, a sobrevida livre de progressão e as taxas de resposta objetiva, permitindo uma avaliação precisa do impacto do tratamento. A análise desses resultados fornece informações importantes para embasar a aprovação e a recomendação de novas terapias imunoterápicas, contribuindo para o avanço no

tratamento do melanoma (Van de Veerdonk et al.2022).

Os mecanismos de resistência à imunoterapia no tratamento do melanoma incluem a perda de expressão antigênica, a regulação negativa de antígenos tumorais e a ativação de vias de sinalização supressoras. Estratégias para superar esses mecanismos envolvem a combinação de agentes imunoterápicos com diferentes mecanismos de ação, o uso de terapias-alvo que modulam a resposta imune e a identificação de biomarcadores preditivos de resposta. Além disso, a compreensão aprofundada dos mecanismos de resistência permite o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas direcionadas a esses processos, visando potencializar a resposta imune no combate ao melanoma (Waldman et al., 2020). A heterogeneidade tumoral e o microambiente imunológico desempenham um papel crucial na resposta do melanoma à imunoterapia. A presença de subpopulações de células tumorais com diferentes perfis moleculares e imunogênicos pode impactar a eficácia do tratamento, promovendo a evasão imunológica e a resistência. Além disso, a composição do microambiente, incluindo a presença de células imunes supressoras, citocinas pró-inflamatórias e a influência do microbioma, influencia a dinâmica da resposta imunoterápica. Estratégias para superar esses desafios incluem o desenvolvimento de terapias direcionadas à heterogeneidade tumoral e a modulação do microambiente imunológico para promover uma resposta mais eficaz contra o melanoma (Waldman et al., 2020).

A imunoterapia combinada, que envolve o uso simultâneo de diferentes modalidades de imunoterapia, tem emergido como uma abordagem promissora no tratamento do melanoma avançado. Estudos clínicos têm demonstrado que a combinação de agentes imunoterápicos, como inibidores de checkpoint imunológico e terapias celulares, pode resultar em taxas de resposta mais altas e em uma ampliação na sobrevida global dos pacientes. Além disso, o uso de terapias adjuvantes, como a radioterapia, tem se mostrado capaz de potencializar a ação dos agentes imunoterápicos, produzindo efeitos sinérgicos que podem melhorar significativamente os resultados clínicos (Meric-Bernstam et al. 2021). O sinergismo entre diferentes modalidades de imunoterapia tem sido um foco de pesquisa intensa no contexto do tratamento do melanoma. A combinação de agentes imunoterápicos com diferentes mecanismos de ação, tais como imunoterapias que visam diferentes alvos moleculares ou vias imunes, busca potencializar as respostas antitumorais e superar possíveis mecanismos de resistência. Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que a combinação de diferentes modalidades de imunoterapia

pode resultar em efeitos sinérgicos, levando a respostas mais duradouras e a uma maior eficácia no controle do melanoma (Sangro et al.2021).

As complicações ligadas ao uso de imunoterapia no tratamento do melanoma frequentemente se devem à ativação excessiva do sistema imunológico. Podem incluir efeitos adversos como cansaço, coceira, erupções cutâneas, diarreia, entre outros. O cuidado dessas complicações requer uma abordagem personalizada, levando em consideração a gravidade dos sintomas e a reação do paciente ao tratamento. O uso de corticosteroides e outras terapias imunossupressoras pode ser necessário para controlar os efeitos adversos e garantir a continuidade do tratamento contra o melanoma (Sequeira, 2023). Os principais efeitos adversos ligados à imunoterapia no tratamento do melanoma são as reações na pele, inflamação do intestino, inflamação no fígado, problemas endócrinos e problemas respiratórios. O cuidado necessário para lidar com esses efeitos varia de acordo com a gravidade e pode incluir a interrupção temporária ou permanente do tratamento, uso de terapias de apoio como corticosteroides e acompanhamento frequente do paciente. Reconhecer e gerenciar esses efeitos adversos de forma eficaz desde o início é fundamental para reduzir complicações e garantir a segurança e eficácia da imunoterapia no tratamento do melanoma (da Silva et al.2023).

O preço do tratamento de imunoterapia para o melanoma pode ser muito alto, apresentando-se como um desafio financeiro para muitos doentes. Além disso, as dificuldades de acesso podem ser resultado de limitações na cobertura dos seguros de saúde, complicações logísticas para receber o tratamento em áreas específicas e a carência de disponibilidade em alguns sistemas de saúde. Estes problemas económicos e obstáculos de acesso podem afetar adversamente a capacidade dos doentes em receber imunoterapia, limitando o seu potencial benefício no tratamento do melanoma (Dal'Ava et al.2022). Os desafios económicos ligados à imunoterapia no tratamento do melanoma incluem não apenas o custo do tratamento em si, mas também despesas adicionais, como viagens para centros especializados e hospitais que oferecem esse tipo de terapia. Além disso, as barreiras de acesso podem estar relacionadas à falta de informação sobre os benefícios do tratamento, assim como à escassez de serviços de apoio para ajudar os pacientes a superar os desafios logísticos e financeiros. Esses fatores podem contribuir para a dificuldade de acesso à imunoterapia para muitos pacientes com melanoma (Zuqui et al.2023).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

As perspectivas futuras para o tratamento do melanoma com imunoterapia incluem avanços na compreensão dos mecanismos de resistência e na identificação de novos alvos terapêuticos. Espera-se também o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de combinação de diferentes modalidades de imunoterapia para superar a heterogeneidade tumoral e o microambiente imunológico. Além disso, novas tecnologias de sequenciamento genético e análise de expressão gênica podem levar à identificação de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento, permitindo a implementação de tratamentos personalizados e a seleção mais precisa de pacientes para os diferentes tipos de imunoterapia disponíveis. Os avanços em terapias personalizadas para o melanoma buscam identificar biomarcadores que possam guiar a seleção do tratamento mais apropriado para cada paciente. Por isso, pesquisas estão em curso para identificar marcadores genéticos, proteicos e imunológicos que possam prever a resposta a diferentes formas de imunoterapia. A aplicação de terapias personalizadas com base em biomarcadores específicos tem o potencial de melhorar de forma significativa os resultados clínicos, reduzindo a exposição a tratamentos ineficazes e possíveis efeitos tóxicos associados aos tratamentos. Dessa maneira, a busca por novos biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento é um foco importante de desenvolvimento na imunoterapia do melanoma.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. F. Biomarcadores na infecção por SARS-CoV-2: uma análise da frequência alélica dos genes e sua associação com a gravidade da COVID-19. 2024. Disponível em: <https://unesp.br>. Acesso em: 5 ago. 2024.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer de pele melanoma. Rio de Janeiro: INCA; 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>. Acesso em: 13 maio. 2024.

CÂNDIDO, R. G. Avaliação dos efeitos do meio condicionado de monócitos sobre a atividade de células tumorais in vitro. 2021. Disponível em: <https://usp.br>. Acesso em: 5 ago. 2024.

DA SILVA, M. R. H.; DA SILVA, P. R. L.; FERREIRA, J. M. B. Miocardite: uma das faces da



cardiotoxicidade decorrente do uso de antineoplásicos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 9, p. e10835-e10835, 2022. Disponível em: <https://acervomais.com.br>. Acesso em: 4 ago. 2024.

DA SILVA BARCALA, N. et al. Melanoma: Uma Análise Abrangente. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 5, p. 4856-4869, 2023. Disponível em: <https://emnuvens.com.br>. Acesso em: 5 ago. 2024.

DAL'AVA, B. T. et al. Comparativo entre tratamentos antineoplásicos com inibidores seletivos (BRAF/MEK) e as novas potenciais terapias combinatórias para melanoma metastático. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, 2022. Disponível em: <https://semanticscholar.org>. Acesso em: 4 ago. 2024.

DIAS, O. H. A.; DANTAS, L. A. O uso do protetor solar para prevenção do melanoma maligno cutâneo. *Revista Saúde Dos Vales*, 2023. Disponível em: <https://unipacto.com.br>. Acesso em: 22jun . 2024.

DIKA, E. et al. BRAF, KIT, and NRAS mutations of acral melanoma in white patients. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 153, n. 5, p. 664-671, 2020. Disponível em: <https://researchgate.net>. Acesso em: 22 jun. 2024.

DOMA, V. et al. KIT mutation incidence and pattern of melanoma in Central Europe. *Pathology & Oncology Research*, v. 26, p. 17-22, 2020. Disponível em: <https://springer.com>. Acesso em: 5 ago. 2024.

HAJJAR, L. A. et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia–2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, p. 1006-1043, 2020. Disponível em: <https://scielo.br>. Acesso em: 4 ago. 2024.

HO, A. Y. et al. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer*, v. 126, n. 4, p. 850-860, 2020. Disponível em: <https://wiley.com>. Acesso em: 6 ago. 2024.

KOGA, L. N. et al. Efeitos da campanha nacional de prevenção ao câncer da pele, em Alfenas-MG, no período de 2014 a 2018. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 1, p. e11811124237-e11811124237, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org>. Acesso em: 6 ago. 2024.



MACIEL, R. R. Biologia sintética aplicada a imunoterapia com células CAR-T no tratamento de neoplasias: uma revisão narrativa. 2023. Disponível em: <https://ufsc.br>. Acesso em: 4 ago. 2024.

MERIC-BERNSTAM, F. et al. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. *The Lancet*, 2021. Disponível em: <https://thelancet.com>. Acesso em: 22 jun. 2024.

PINTO, C. M. Mecanismos de resistência do melanoma metastático à quimioterapia e abordagem de novos alvos terapêuticos. 2022. Disponível em: <https://ul.pt>. Acesso em: 23 jun. 2024.

RODRIGUES, G. et al. Dinâmica tumoral do melanoma à partir da interação com macrófagos e células CAR-T via modelagem matemática. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, v. 9, n. 1, 2022. Disponível em: <https://sbmac.org.br>. Acesso em: 3 ago. 2024.

SANGRO, B. et al. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, n. 8, p. 525-543, 2021. Disponível em: <https://nature.com>. Acesso em: 4 ago. 2024.

SEQUEIRA, A. L. S. Melanoma metastático e novos alvos terapêuticos. 2023. Disponível em: <https://ul.pt>. Acesso em: 1 ago. 2024.

SILVA, R. C. F. da. Guide to Cancer Early Diagnosis. *Revista Brasileira de Cancerologia*, [S. l.], v. 63, n. 1, p. 41–42, 2019. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2017v63n1.188. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/188>. Acesso em: 13 maio. 2024.

VAN DE VEERDONK, F. L. et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nature Medicine*, v. 28, n. 1, p. 39-50, 2022. Disponível em: <https://nature.com>. Acesso em: 4 ago. 2024.

WALDMAN, A. D.; FRITZ, J. M.; LENARDO, M. J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature Reviews Immunology*, 2020. Disponível em: <https://nature.com>. Acesso em: 1 ago. 2024.

ZUQUI, R. et al. EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DO CÂNCER: TERAPIAS ALVO E IMUNOTERAPIA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 7,



Avanços e desafios da imunoterapia no tratamento do melanoma: uma nova era no combate do câncer de pele.

Barros et. al.

p. 1292-1302, 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br>. Acesso em: 2 ago. 2024.