



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ — UFPI
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS — CSHNB
CURSO DE MEDICINA



RAFAELLA ARAÚJO FREITA

**EFETIVIDADE DO ATEZOLIZUMABE E PEMBROLIZUMABE NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE**

PICOS — PIAUÍ

2026

RAFAELLA ARAÚJO FREITA

**EFETIVIDADE DO ATEZOLIZUMABE E PEMBROLIZUMABE NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao
Curso de Medicina, da Universidade Federal do
Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros,
como parte dos requisitos necessários para obtenção
do Grau de Graduado em Medicina.

Orientador(a): Prof. Dr^a, Fátima Regina Nunes de
Sousa

PICOS — PIAUÍ

2026

FICHA CATALOGRÁFICA
Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca José Albano de Macêdo

F866e

Freita, Rafaella Araújo.

Efetividade do atezolizumabe e pembrolizumabe no tratamento do câncer de mama triplo negativo: uma revisão sistemática e meta-análise / Rafaella Araújo Freita – 2026.

41 f.

1 Arquivo em PDF.

Indexado no catálogo *online* da biblioteca José Albano de Macêdo, CSHNB. Aberto a pesquisadores, com restrições da Biblioteca.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Piauí, Curso de Bacharelado em Medicina, Picos, 2026.

“Orientadora: Prof. Dr.^a Fátima Regina Nunes de Sousa”.

1. Medicina – Câncer de mama. 2. Câncer – Imunoterapia. 3. Saúde feminina. I. Freita, Rafaella Araújo. II. Sousa, Fátima Regina Nunes de. III. Título.

CDD 610

Elaborada por Maria Letícia Cristina Alcântara Gomes
Bibliotecária CRB nº 03/1835

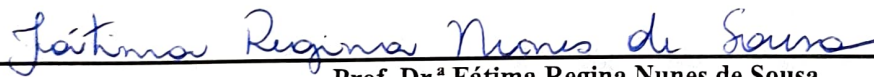
RAFAELLA ARAÚJO FREITA

**EFETIVIDADE DO ATEZOLIZUMABE E PEMBROLIZUMABE NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao
Curso de Medicina, da Universidade Federal do
Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de
Barros, como parte dos requisitos necessários
para obtenção do Grau de Graduado em
Medicina.

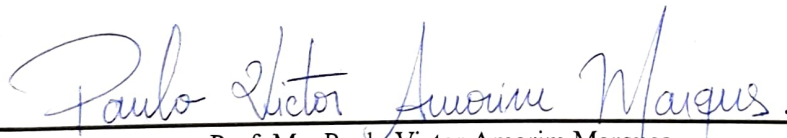
Defendida e aprovada em 10 de julho
de 2026.

BANCA EXAMINADORA



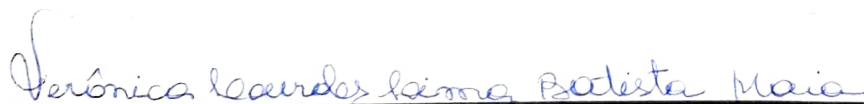
Prof. Dr.ª Fátima Regina Nunes de Sousa

Orientadora — UFPI/CSHNB



Prof. Me. Paulo Victor Amorim Marques

Membro — UFPI/CSHNB



Prof. Dr.ª Verônica Lourdes Lima Batista Maia

Membro — UFPI/CSHNB

PICOS-PIAUÍ

2026

Dedico este trabalho a Deus, por sua infinita bondade e por me conceder sabedoria, e aos meus pais,
Ronaldo e Maurília, por sempre me apoiarem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por estar sempre ao meu lado, mesmo nos momentos em que duvidei. Obrigada por abençoar minha mente durante toda a construção deste trabalho e por colocar em meu caminho pessoas tão especiais, que contribuíram de diferentes formas para que esta etapa fosse concluída.

À minha professora, orientadora e madrinha, Fátima, expresso minha mais profunda gratidão por toda a dedicação, paciência e disponibilidade ao longo deste processo. Obrigada por conduzir este trabalho com tanta competência, por esclarecer cada dúvida e por ser uma inspiração não apenas na vida acadêmica, mas também na vida pessoal.

Aos meus pais, Ronaldo e Maurília, agradeço por nunca deixarem de cuidar de mim e por estarem sempre dispostos a me ajudar, independentemente dos desafios ou esforços necessários. O amor, o apoio e os ensinamentos de vocês foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Ao meu noivo, Júlio Cesar, que me acompanha desde o início desta caminhada na medicina, agradeço por sempre acreditar em mim, incentivar meu crescimento e me estimular a enfrentar novos desafios acadêmicos. Obrigada pelo apoio constante, pelo cuidado, pela paciência e por nunca me deixar desistir dos meus objetivos.

Aos meus irmãos, Ronaldo Júnior e Marília, obrigada por estarem presentes em todos os momentos. Entre brincadeiras, discussões e conquistas, sempre senti que caminhava acompanhada por vocês.

À minha amiga e coautora, Izadora, meu sincero agradecimento por toda a ajuda durante o desenvolvimento deste trabalho e por tornar a rotina em outra cidade mais leve, divertida e acolhedora. Sua amizade e parceria foram essenciais ao longo dessa jornada.

Aos meus colegas e coautores, Artur e Paulo, agradeço por todo o empenho, dedicação e parceria durante esta pesquisa. Mesmo diante dos desafios de um trabalho complexo e de uma experiência nova para todos nós, enfrentamos cada etapa com comprometimento. Sou grata por saber que sempre pude contar com vocês.

Por fim, agradeço a todos os professores, colegas de turma, profissionais e pacientes que fizeram parte da minha formação médica. Cada ensinamento, experiência e desafio contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional, reforçando diariamente a importância da busca contínua pelo conhecimento e do compromisso em me tornar uma médica cada vez mais humana e preparada para oferecer um cuidado de excelência.

RESUMO

Palavras-chave: Câncer de mama triplo-negativo · Atezolizumabe · Pembrolizumabe · Imunoterapia · Revisão sistemática

Introdução: O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é um subtipo agressivo, com opções terapêuticas limitadas. A imunoterapia com atezolizumabe e pembrolizumabe tem demonstrado resultados promissores, porém ainda controversos. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados, seguindo as recomendações da Cochrane e do PRISMA. Foram pesquisadas oito bases de dados, sendo incluídas 35 publicações referentes a 12 ensaios clínicos. **Resultados e Discussão:** O atezolizumabe associado à quimioterapia aumentou significativamente a resposta patológica completa e reduziu a progressão da doença, porém sem benefício significativo em sobrevida global e com maior ocorrência de eventos adversos graves. O pembrolizumabe também aumentou a resposta patológica completa, apresentando resultados mais consistentes entre os estudos, embora sem ganho significativo em sobrevida global. **Conclusão:** Ambos os imunoterápicos demonstraram benefício no tratamento do CMTN, principalmente no cenário neoadjuvante. O pembrolizumabe apresentou maior consistência dos resultados, enquanto o atezolizumabe mostrou maior heterogeneidade e maior toxicidade, reforçando a necessidade de seleção adequada das pacientes e de novos estudos.

ABSTRACT

Keywords: Triple-negative breast cancer · Atezolizumab · Pembrolizumab · Immunotherapy · Systematic review

Introduction: Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive breast cancer subtype with limited treatment options. Immunotherapy with atezolizumab and pembrolizumab has shown promising but still conflicting results. **Methodology:** A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials was conducted following Cochrane and PRISMA guidelines. Eight electronic databases were searched, and 35 publications corresponding to 12 clinical trials were included. **Results and Discussion:** Atezolizumab combined with chemotherapy significantly increased the pathological complete response rate and reduced disease progression but showed no significant improvement in overall survival and was associated with a higher incidence of severe adverse events. Pembrolizumab also significantly improved pathological complete response, demonstrating more consistent results across studies, although no significant overall survival benefit was observed. **Conclusion:** Both immune checkpoint inhibitors demonstrated clinical benefits in the treatment of TNBC, particularly in the neoadjuvant setting. Pembrolizumab showed greater consistency across studies, whereas atezolizumab presented higher heterogeneity and greater toxicity, highlighting the need for appropriate patient selection and further research.

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Estudos excluídos após leitura completa.....	18
Tabela 2. Publicações incluídas referentes a cada ensaio clínico	20
Tabela 3. Resumo das características dos ensaios clínicos.....	21

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1 Fluxograma da seleção de estudos PRISMA.....	17
Fig. 2 Forest plot - Atezolizumabe na Sobrevida Global.....	26
Fig. 3 Forest plot - Atezolizumabe na Sobrevida Livre de Progressão.....	27
Fig. 4 Forest plot - Atezolizumabe na Taxa de Resposta Objetiva.....	27
Fig. 5 Forest plot - Atezolizumabe na Resposta Patológica Completa.....	27
Fig. 6 Forest plot - Atezolizumabe em Eventos adversos.....	28
Fig. 7 Forest plot - Pembrolizumabe na Sobrevida Global.....	28
Fig. 8 Forest plot - Pembrolizumabe na Resposta patológica completa.....	28
Fig. 9 Forest plot - Pembrolizumabe em Eventos adversos	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CMTN - câncer de mama triplo-negativo

EA - Eventos adversos

FDA - Food and Drug Administration

HER2 - Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidermal Humano

HR - Hazard Ratio

IC - intervalo de confiança

ICIs - Inibidores de Checkpoint Imunológico

OR - Odds Ratio

PARP - Poli ADP-ribose Polimerase

pCR - resposta patológica completa

PD-1 -receptor de morte programada 1

PD-L1 - ligante de morte programada 1

PD-L2 - ligante de morte programa 2

PRISMA-P - Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols

PROSPERO - Prospective Register of Systematic Reviews

RCB-2 - carga residual intermediária

RE - Receptores de Estrógeno Receptores de Progesterona

RP - Receptores de Progesterona

RR - Risk Ratio - razão de risco

SG - Sobrevida global

SLE - Sobrevida livre de eventos

SLP - Sobrevida livre de progressão

TILs - infiltração de linfócitos tumorais

TRO - Taxa de resposta objetiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. METODOLOGIA	15
3. RESULTADOS	16
4. DISCUSSÃO	29
5. DECLARAÇÕES	32
REFERÊNCIAS	32
ANEXO A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA	36
NORMAS DA REVISTA	41

Efetividade do atezolizumabe e pembrolizumabe no tratamento do câncer de mama triplo-negativo: uma revisão sistemática e meta-análise

Rafaella Araújo Freita¹, Fatima Regina Nunes de Sousa¹, Paulo Henrique Tenório Queiroz¹, Izadora Alves Coelho¹.

1 Curso de Medicina de Picos, Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos, PI, Brasil.

Resumo

O câncer de mama triplo-negativo representa um subtipo agressivo, associado a menores taxas de sobrevida global e restrito em opções terapêuticas devido à ausência de alvos moleculares tradicionais. Esta revisão sistemática com meta-análise avaliou a efetividade e a segurança dos anticorpos monoclonais atezolizumabe e pembrolizumabe nesse cenário. Conduzida sob as diretrizes da Colaboração Cochrane e do protocolo de Itens de Relatório Preferenciais para Protocolos de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises, a busca em oito bases de dados identificou 10.228 registros, resultando na inclusão de 35 publicações após triagem independente. Os dados foram sintetizados sob o princípio da intenção de tratar. Os resultados demonstraram que a adição de atezolizumabe à quimioterapia neoadjuvante aumentou significativamente as chances de resposta patológica completa em 84%, embora com elevada heterogeneidade, além de elevar o risco de eventos adversos graves. Em contrapartida, o pembrolizumabe destacou-se pela maior consistência e reprodutibilidade dos resultados no cenário neoadjuvante, promovendo aumento de 40% na probabilidade de resposta patológica completa com ausência de heterogeneidade estatística. Conclui-se que ambos os inibidores de ponto de verificação imune consolidam benefícios clínicos relevantes no controle precoce da doença, apresentando perfis de toxicidade imunomediada equivalentes que demandam monitoramento clínico rigoroso quando combinados aos regimes quimioterápicos padrão.

Número de registro do ensaio clínico: PROSPERO CRD42023481108; Data de registro: 2023 (registrado prospectivamente).

Palavras-chave: Câncer de mama triplo-negativo · Atezolizumabe · Pembrolizumabe · Imunoterapia · Revisão sistemática.

1. Introdução

O câncer de mama figura entre as neoplasias malignas mais incidentes e letais na população feminina mundial, ocupando a segunda posição em frequência entre os cânceres que acometem mulheres. No Brasil, esse cenário não é diferente: a doença é responsável pela primeira causa de morte por câncer em quatro das cinco regiões do país, superada em incidência apenas pelo câncer de pele não melanoma, com uma taxa estimada de 60 mil novos casos por ano. Para o triênio de 2026 a 2028, projeta-se a ocorrência de cerca de 78.610 novos casos anuais de câncer de mama em território nacional [1-3]. Diante dessa magnitude epidemiológica, compreender as particularidades biológicas dos diferentes subtipos tumorais e as estratégias terapêuticas disponíveis para cada um deles torna-se essencial para o avanço da oncologia clínica.

Dentre os subtipos moleculares do câncer de mama, o câncer de mama triplo-negativo (CMTN) se destaca como uma variante particularmente agressiva e de manejo clínico desafiador. Definido histologicamente pela ausência de expressão dos Receptores de Estrógeno (RE), Receptores de Progesterona (RP) e do Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidermal Humano (HER2), o CMTN compõe entre 15% e 20% do total de casos de câncer de mama [1,2]. Essa ausência dos três principais alvos moleculares utilizados na prática clínica inviabiliza o uso de hormonioterapia e de terapias-alvo anti-HER2, restringindo consideravelmente as opções terapêuticas disponíveis e tornando a quimioterapia sistêmica, por muito tempo, a única alternativa amplamente empregada [3-5].

O perfil epidemiológico do CMTN também reforça sua gravidade. Trata-se de um subtipo que acomete preferencialmente mulheres com idade inferior a 50 anos, apresentando maior taxa de recorrência, maior potencial de disseminação metastática e menor sobrevida global quando comparado a outros subtipos de câncer de mama. Essa agressividade está associada à elevada taxa de multiplicação celular do tumor, que favorece tanto a progressão local quanto a disseminação sistêmica [3]. Adicionalmente, uma parcela relevante das pacientes com CMTN apresenta mutações germinativas nos genes BRCA, principalmente BRCA1 e, em menor proporção, BRCA2. Essas mutações, presentes em cerca de 10% das pacientes com CMTN e em 3% a 6% de todos os casos de câncer de mama, conferem caráter hereditário à

doença e estão associadas a uma evolução clínica mais agressiva, com maior recidiva e menor sobrevida [6,7].

O diagnóstico do CMTN, assim como o dos demais subtipos de câncer de mama, é predominantemente realizado por meio de mamografia alterada, associada a exame clínico com inspeção e palpação das mamas e cadeias linfonodais. Entretanto, estima-se que até 15% das mulheres afetadas não apresentem alterações mamográficas evidentes, e que 30% dos casos possam se manifestar entre os intervalos regulares de rastreamento, condição denominada "câncer de intervalo". Nesses casos, o diagnóstico costuma ser motivado por sinais clínicos como alterações na morfologia mamária, mudanças cutâneas, inversão do mamilo, secreção mamilar ou dor [8]. A confirmação diagnóstica definitiva depende de biópsia, exame essencial não apenas para caracterizar o tipo histológico do tumor, mas também para identificar biomarcadores que orientarão a escolha terapêutica mais adequada [8].

Do ponto de vista terapêutico, o tratamento do CMTN historicamente se apoia em esquemas quimioterápicos baseados em antraciclinas, como doxorrubicina, doxorrubicina lipossômica peguilada e epirrubicina, e taxanos, como paclitaxel, nab-paclitaxel e docetaxel, empregados principalmente nos contextos neoadjuvante e adjuvante. Em estágios metastáticos, destacam-se também os inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) e, mais recentemente, os agentes imunoterápicos, além de esquemas envolvendo oxazafosforinas e agentes de platina [2,3]. Apesar de sua ampla utilização, as respostas à quimioterapia isolada costumam ser transitórias, frequentemente acompanhadas de toxicidade significativa, e o desenvolvimento de resistência ao tratamento permanece um obstáculo clínico relevante, o que reforça a necessidade urgente de estratégias terapêuticas complementares [9,10].

Nesse contexto, a imunoterapia tem emergido como uma das alternativas mais promissoras para o manejo do CMTN. Diferentemente de outros subtipos de câncer de mama, o CMTN apresenta características imunológicas particulares que o tornam potencialmente mais responsivo a essa modalidade terapêutica, como maior infiltração de linfócitos tumorais (TILs) e expressão aumentada do ligante de morte programada 1 (PD-L1) [7,11]. O PD-L1, expresso tanto por células tumorais quanto por células do sistema imunológico, atua em conjunto com o ligante de morte programa 2 (PD-L2) e o receptor de morte programada 1 (PD-1) como um dos principais mecanismos de evasão imunológica empregados pelo tumor. Essa via de sinalização inibe a apoptose das células neoplásicas e promove a exaustão progressiva dos linfócitos T efetores, além de favorecer sua conversão em células T reguladoras imunossupressoras, processos que, em conjunto, comprometem a capacidade do organismo de reconhecer e combater o tumor [7,10,12].

A compreensão desses mecanismos impulsionou o desenvolvimento dos Inibidores de Checkpoint Imunológico (ICIs), imunoglobulinas humanizadas capazes de bloquear a interação entre PD-1 e PD-L1, restaurando a ativação de linfócitos T e potencializando a resposta imune adaptativa contra as células tumorais [13]. O PD-1, receptor transmembrana de ponto de verificação imune inibitório expresso em células T ativadas, células B, células Natural Killer, monócitos ativados, células dendríticas e mielóides, desempenha papel central nesse processo ao limitar a atividade de células T efetoras [10,14]. Dentre os fármacos desenvolvidos para bloquear essa via, destacam-se o atezolizumabe, anticorpo monoclonal IgG1 que se liga diretamente ao PD-L1, e o pembrolizumabe, anticorpo monoclonal IgG4 que atua bloqueando o receptor PD-1, sendo esses os agentes mais estudados no tratamento do CMTN [13].

Ensaio clínico relevantes, como o IMpassion130 e o KEYNOTE-522, evidenciaram resultados favoráveis quando esses imunoterápicos foram combinados à quimioterapia convencional, incluindo aumento da sobrevida livre de progressão, melhora na resposta patológica completa (pCR) completa e, em alguns casos, ganho em sobrevida global, sobretudo em pacientes com tumores PD-L1 positivos [15-18]. Esses achados fundamentaram aprovações regulatórias pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency para o uso combinado desses fármacos em determinados cenários clínicos do CMTN [19-21].

Contudo, os resultados disponíveis na literatura ainda são marcados por inconsistências relevantes. O estudo IMpassion131, por exemplo, não confirmou os benefícios observados anteriormente com a combinação de atezolizumabe e paclitaxel, motivando a revogação de sua aprovação acelerada pela FDA [18,19]. Além disso, a variabilidade na expressão de PD-L1 dentro do próprio tumor, sua oscilação ao longo do tempo e as diferenças entre expressão intracelular e de superfície dificultam a padronização desse biomarcador como critério preditivo de resposta [22]. Some-se a isso o fato de que o regime terapêutico com pembrolizumabe, apesar de eficaz na redução da recorrência independentemente do status de PD-L1, está associado a maior toxicidade quando comparado ao placebo [21], além de diversos estudos ainda apresentarem limitações quanto à representatividade populacional e ao seguimento em longo prazo dos pacientes tratados[23].

Diante desse cenário de evidências promissoras, porém heterogêneas e por vezes conflitantes, evidencia-se a necessidade de uma síntese crítica e rigorosa da literatura científica disponível sobre o tema. Uma revisão sistemática com meta-análise permite não apenas consolidar estatisticamente os desfechos reportados nos principais ensaios clínicos, mas também identificar potenciais fontes de heterogeneidade entre os estudos, avaliar a consistência dos benefícios clínicos entre diferentes populações e delinear com

maior precisão as lacunas de conhecimento que ainda demandam investigação futura. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar, por meio de revisão sistemática e meta-análise, a efetividade do atezolizumabe e do pembrolizumabe no tratamento do câncer de mama triplo-negativo.

2. Metodologia

2.1 Protocolos e registros

Esta revisão sistemática da literatura objetivou responder à pergunta de pesquisa “O tratamento com atezolizumabe e pembrolizumabe é eficaz e seguro no câncer de mama triplo-negativo?”, usando a estratégia PICO. Esta revisão de ensaios clínicos randomizados foi planejada de acordo com a metodologia do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [24]. Em adição, os itens descritos neste relatório estão de acordo com as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) [25]. O protocolo desta revisão está registrado no site *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) com o número de registro CRD42023481108.

2.2 Estratégia de busca (Anexo A)

Foi realizada uma ampla busca na literatura em bases de dados eletrônicas e em outras fontes. Não houve restrição nas buscas quanto ao idioma, ano de publicação e status de publicação (estudos publicados, não publicados, publicados como relatórios ou resumos ou estudos em andamento). As bases de dados eletrônicas utilizadas para a identificação dos estudos foram: MEDLINE (PubMed), EMBASE, CENTRAL, Scopus, Web of Science, LILACS, LIVIVO e Google Scholar. A estratégia de busca elaborada para cada base de dados incluiu termos referentes à condição, à intervenção experimental e ao desenho de estudo pretendido com os filtros de alta sensibilidade para identificar ensaios clínicos randomizados desenvolvidos pela Cochrane [24]. A lista de referências dos estudos incluídos e de revisões relevantes foi examinada para identificar possíveis estudos não recuperados nas bases de dados. Pesquisaram-se estudos em andamento ou recém-concluídos registrados no International Clinical Trials Registry Platform da Organização Mundial da Saúde, no ClinicalTrials.gov, no ISRCTN Registry e no EU Clinical Trials Register. Todas as bases de dados e registros eletrônicos foram acessados pela última vez em 10 de maio de 2026.

2.3 Critérios de elegibilidade

Os estudos incluídos nesta revisão atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade: (1) Ensaios clínicos randomizados e controlados de grupos paralelos, publicados e não publicados. Foram excluídos ensaios clínicos randomizados do tipo cluster (por agrupamentos), do tipo crossover e estudos quasi-randomizados; (2) Mulheres com um diagnóstico histopatológico de câncer de mama triplo-negativo, não sendo impostas restrições quanto ao ambiente, gravidade da doença ou presença de outros problemas médicos; (3) Intervenção no grupo experimental com atezolizumabe e pembrolizumabe, isolados ou em combinação com outras terapias; (4) A intervenção de comparação foi outros tratamentos (por exemplo, quimioterapia).

2.4 Seleção de estudos

Inicialmente os registros identificados foram combinados no Rayyan QCRI [26] e, em seguida, foram excluídos os duplicados. Foram considerados duplicados todos os registros que apresentassem o mesmo título, nome da revista, volume, número de edição e página. A seguir, a seleção de estudos foi realizada em duas fases. Na primeira fase, foi realizada a triagem de títulos e resumos das referências restantes. As referências foram codificadas como “potencialmente elegíveis” ou “excluídas” com base nos critérios de inclusão. A segunda fase consistiu na leitura na íntegra de todos os registros codificados como “potencialmente elegíveis” na primeira fase, para confirmação de que atendiam aos critérios de inclusão. A seleção de estudos foi conduzida por dois pesquisadores independentes, as divergências foram resolvidas por discussão com o envolvimento de um terceiro pesquisador. Se as incertezas permaneciam quanto à elegibilidade de um artigo, os investigadores eram contatados para esclarecimentos.

2.5 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada de forma independente por dois revisores, sendo as divergências resolvidas por consenso e, quando necessário, com a participação de um terceiro pesquisador. Foram coletadas informações referentes às características gerais dos estudos, incluindo local de realização, fase do ensaio clínico, número de participantes e estágio do câncer de mama triplo-negativo. Também foram extraídos dados sobre as intervenções e comparadores avaliados, bem como os desfechos de interesse utilizados na síntese qualitativa e quantitativa. Os dados obtidos subsidiaram a elaboração das tabelas descritivas dos estudos incluídos e a realização da meta-análise.

2.6 Análise estatística

Quando dois ou mais estudos relataram o mesmo resultado e foram suficientemente semelhantes em termos de tratamentos e participantes, realizaram-se meta-análises. Para cada meta-análise realizada foi avaliada a heterogeneidade aplicando um teste qui-quadrado, com um nível de significância em um valor $P < 0,10$ e a estatística I^2 . A interpretação do valor da heterogeneidade estatística foi realizada de acordo com as recomendações apresentadas no capítulo 10 do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [24]. Se heterogeneidade significativa fosse detectada ($P < 0,10$ e $I^2 \geq 50\%$), exploraram-se possíveis explicações em análises de sensibilidade e subgrupos. Sempre que possível, os dados de estudos primários foram combinados usando o modelo de efeitos aleatórios.

Para dados dicotômicos, utilizou-se o número de eventos e o número de participantes por grupo de tratamento para estimar a razão de risco (Risk Ratio - RR) e o intervalo de confiança (IC) 95% resumido como medida de efeito do tratamento usando o método de Mantel-Haenszel. Para dados contínuos, estes foram analisados com base na média, desvio padrão e número de participantes avaliados para os grupos de tratamento para calcular a diferença média e IC de 95% caso todos os estudos relatassem resultados semelhantes com a mesma escala. Se resultados semelhantes estivessem relatados em escalas diferentes, calculou-se a diferença média padronizada e IC de 95%. As medidas de efeito agrupado foram relatadas para resultados contínuos usando o método de variância inversa. A análise e gerenciamento dos dados foram conduzidos no RevMan 5.4.

Os dados foram analisados com base no princípio da intenção de tratar. Sempre que aplicável, buscou-se obter os dados omissos junto aos investigadores originais. Nos casos em que os dados estivessem disponíveis, conduziram-se análises estratificadas para determinar as evidências separadas dentro dos seguintes subgrupos: (1) Sobrevida global; (2) Sobrevida livre de progressão; (3) Taxa de resposta objetiva; (4) Sobrevida livre de eventos; (5) Resposta patológica completa; (6) Eventos adversos; sendo cada um deles avaliados para o atezolizumabe e pembrolizumabe no câncer de mama triplo-negativo.

3 Resultados

3.1 Pesquisa literária

A busca na literatura resultou em 10.228 registros relevantes, sendo 564 da CENTRAL, 4.738 da Embase, 200 do Google Scholar, 1 da LILACS, 43 da LIVIVO, 1.047 do PubMed, 2.497 da Scopus e 1.138 da Web of Science. Após resolver as duplicatas, restaram 5.567 registros para serem analisados; destes, 5.254 foram excluídos em um primeiro momento. Após a análise do texto completo de 298 estudos, houve a inclusão de 35 após a exclusão complementar de 263 estudos. O fluxo do processo de seleção de estudos e a tabela apresentando a razão de exclusão estão representados a seguir.

Fig. 1 Fluxograma da seleção de estudos PRISMA

Identification of new studies via databases and registers

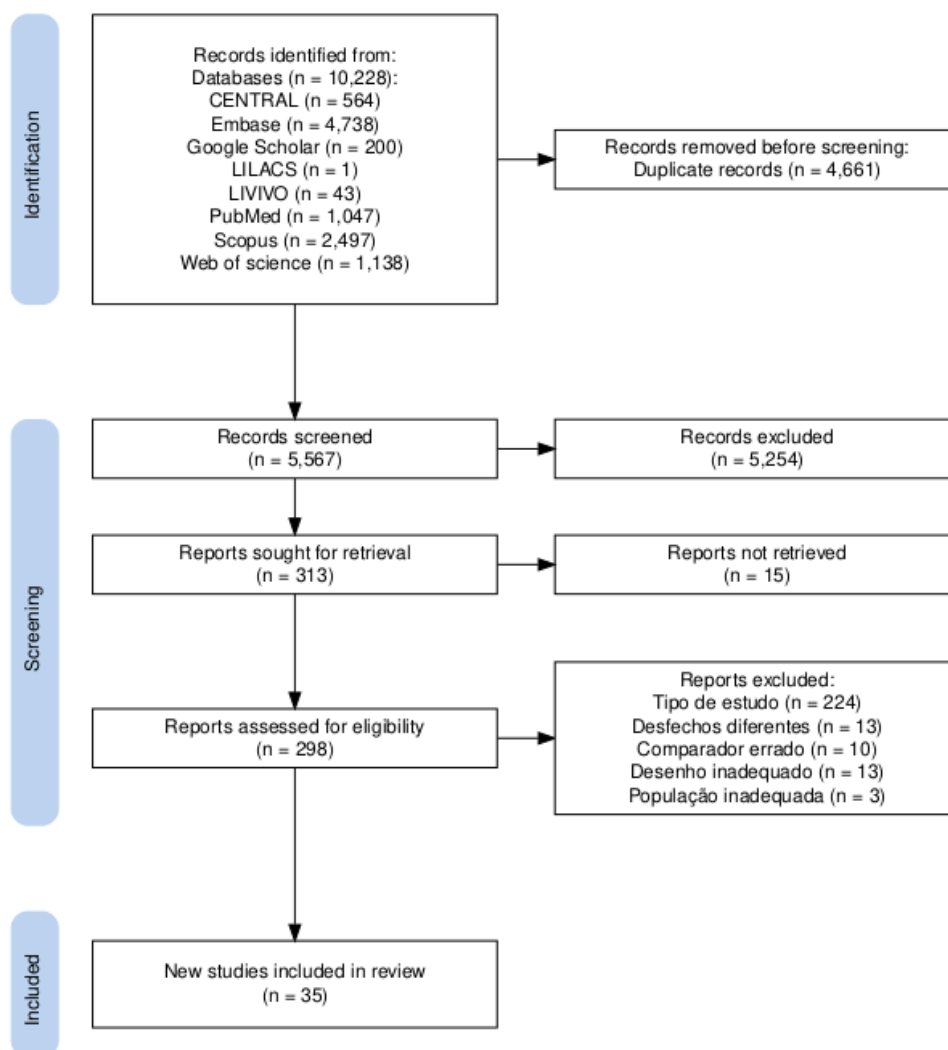


Tabela 1 Estudos excluídos após leitura completa

Razão da exclusão	Referências
Tipo de publicação	Sharma, 2023; Routh, 2023; Chumsri, 2023; André, 2022; Li, 2019; Loi, 2020; Gianni, 2020; Park, 2023; Gianni, 2023; Schmid, 2023; Harbeck, 2023; Vernieri, 2023; Page, 2023; Tolaney, 2023; Cortés, 2023; Ribeiro, 2023; Rugo, 2023; Bardia, 2023; Kummel, 2023; Fanucci, 2023; McArthur, 2023; Kolberg, 2023; Kyte, 2023; Connolly, 2023; Huober, 2022; Chung, 2021; Vidula, 2021; Takano, 2022; Rugo, 2021; Ademuyiwa, 2021; Elshafeey, 2021; Kenny, 2021; Rauch, 2021; Emens, 2021; Saji, 2021; Schmid, 2021; Dent, 2020; Im, 2020; Saji, 2020; Yusof, 2020; Saji, 2020; Iwata, 2020; Manji, 2020; Lwin, 2020; Miles, 2020; Loibl, 2020; Emens, 2020; Harbeck, 2020; Schmid, 2022; Rugo, 2020; Kyte, 2020; Huang, 2020; Schmid, 2020; Chan, 2020; Loibl, 2020; Schmid, 2020; Goddard, 2020; Cortes, 2020; Winer, 2020; O'Shaughnessy, 2020; Rugo, 2020; Park, 2020; Tolaney, 2020; Lander, 2020; Iwata, 2019; Goddard, 2019; Inoue, 2019; Schmid, 2019; Cortés, 2019; Tolaney, 2019; Ignatiadis, 2019; Von Moos, 2019; Schmid, 2022; Vidula, 2022; Kolberg, 2022; Schmid, 2022; Cortes, 2022; David, 2022; Hurvitz, 2022; Schmid, 2021; Loi, 2019; Loibl, 2019; Schmid, 2019; Brufsky, 2019; Adams, 2019; Schneeweiss, 2019; McArthur, 2019; Geyer, 2019; Loi, 2019; Vidula, 2019; Geyer, 2019; Ignatiadis, 2019; Schmid, 2019; Telli, 2019; Yardley, 2019; Emens, 2019; Schmid, 2018; Mittendorf, 2021; Rugo, 2021; Tolaney, 2020; Obeid, 2017; Emens, 2016; Winer, 2016; Emens, 2016; Cortes, 2018; Miles, 2018; Loibl, 2020; Iwata, 2020; Cortes, 2017; McArthur, 2019; Paoletti, 2017; Adams, 2016; Emens, 2016; Schmid, 2018; Forero, 2017; Miles, 2017; Brufsky, 2017; Obeid, 2017; Schmid, 2017; Nanda, 2017; Cortes, 2017; Schmid, 2017; Cortes, 2017; Schmid, 2017; Miles, 2017; Mittendorf, 2017; Castan, 2017; Cortés, 2018; Pustai, 2018; Miles, 2018; Mittendorf, 2018; Brufsky, 2018; Dent, 2018; Geyer, 2018; Schmid, 2018; Dent, 2022; Tolaney, 2022; Takano, 2022; Takahashi, 2022; Yee, 2022; Garrido-Castro, 2021; Miles, 2020; Pustai, 2022; Cescon, 2022; Fasching, 2022; Kang, 2022; Kümmel, 2022; Tan, 2022; Geyer Jr, 2019; Rugo, 2021; Turner, 2022; Hara, 2022; Sanchez, 2022; Loi, 2021; Cortés, 2021; Molinero, 2021; Schmid, 2019; Rugo, 2021; Winer, 2021; NCT03756298, 2018; NCT04468061, 2020; EUCTR2020-001651-40-DE, 2020; NCT06135714, 2023; EUCTR2014-005490-37-AT, 2016; NCT04770272, 2021; EUCTR2017-000508-92-GB, 2017; NCT05180006, 2021; EUCTR2014-002230-32-LV, 2015; NCT06112379, 2023; EUCTR2022-002680-30-DE, 2022; PER-066-15, 2016; NCT06134375, 2023; RBR-2x8xh8, 2019; NCT05812807, 2023; EUCTR2016-004734-22-DE, 2017; NCT02708680, 2016; EUCTR2016-001432-35-HU, 2016; PER-055-18, 2019; EUCTR2016-005119-42-HU, 2017; NCT03125902, 2017; NCT02555657, 2015; NCT03424005, 2018; NCT06081244, 2023; NCT02425891, 2015; EUCTR2016-003570-40-DK, 2018; CTRI/2017/10/010010, 2017; NCT05763992, 2023; NCT02819518, 2016; NCT05929768, 2023; NCT03281954, 2017; EUCTR2019-000810-12-ES, 2019; EUCTR2016-004024-29-DE, 2019; NCT03464942, 2018; NCT03164993, 2017; EUCTR2016-004740-11-ES, 2017; NCT04443348, 2020; NCT05498896, 2020; NCT02954874, 2016; PER-018-19, 2019; EUCTR2018-000977-62-GB, 2018; NCT03371017, 2017; NCT05973864, 2023; NCT02322814, 2014; NCT03206203, 2017; NCT01898117, 2013; NCT03197935, 2017; NCT02883062, 2016; NCT03036488, 2017; RPCEC00000280, 2018; Cortés, 2025; Bianchini, 2025; Hu, 2025; Kolberg-Liedtke, 2025; Kolberg, 2025; Dent, 2024; Geyer, 2025; Arora, 2025; Kok, 2024; Schmid, 2024; Kolberg, 2024; Schmid, 2024; Ignatiadis, 2024; NCT06793553, 2024; McArthur, 2025;

Desfechos diferentes	Emens, 2021; Obeid, 2021; Rugo, 2021; Turner, 2023; Wang, 2023; Schmid, 2023; Barrios, 2022; Cescon, 2024; Dugo, 2024; Balko, 2025; Lee, 2025; Kuemmel, 2026; Rugo, 2026
Comparador errado	Emens, 2019; Adams, 2019; Schmid, 2020; Brufsky, 2021; Yuan, 2023; Mcarthur, 2025; Kolberg, 2025; Kuemmel, 2025; NCT07276880, 2025; Kok, 2024;
Estudo de desenho inadequado	Sharma, 2024; Downs-Canner, 2023; Cortés, 2019; Jacobson, 2022; Auprih, 2023; Rossevold, 2022; Khoury, 2025; Wang, 2025; Lee, 2025; NCT06690840, 2026; Zavras, 2024; Stecklein, 2024; Marbach, 2025;
População inadequada	Keenan, 2021; Emens, 2019; Nanda, 2020

Entre os 35 estudos incluídos, 17 são referentes ao atezolizumabe e 18 ao pembrolizumabe, sendo eles compostos por relatórios primários e/ou atualizados, publicações intermediárias com dados recentes para extração para meta-análise e análises exploratórias. Esses estudos caracterizam 12 ensaios clínicos, sendo que oito investigaram o atezolizumabe e quatro avaliaram o pembrolizumabe. Para fins de avaliação e síntese de dados, os estudos que compartilhavam o mesmo número de registro de ensaio clínico foram agrupados e tratados como uma única unidade de análise, evitando a duplicidade de pacientes na meta-análise. A Tabela 2 representa os estudos utilizados para cada ensaio clínico citado na Tabela 3.

Tabela 2 Publicações incluídas referentes a cada ensaio clínico

Ensaio clínico	Estudos incluídos
IMpassion130	Schmid, 2018; Iwata, 2019, Schmid, 2020a [54]; Adams, 2020; Emens, 2021
IMpassion131	Miles, 2021
NCI 10013	Ademuyiwa, 2022
NeoTRIP Michelangelo	Gianni, 2022; Bianchini, 2025
TBCRC 043	Lehmann, 2024
IMpassion132	Dent, 2024
IMpassion031	Mittendorf, 2020; Saji, 2022; Hardbeck, 2024; Mittendorf, 2025
ALEXANDRA/IMpassion030	McArthur, 2024; Ignatiadis, 2025
KEYNOTE-119	Winer, 2021
KEYNOTE-355	Cortes, 2020; Cortes, 2022; Huang, 2022; Hattori, 2023; Cescon, 2024; Rugo, 2024; Im, 2024
KEYNOTE-522	Schmid, 2020b [16]; Schmid, 2022; Takahashi, 2023; Cortes, 2024; Schmid, 2024a [41]; Schmid, 2024b [55]; Puszta, 2024; Dent, 2025; Takahashi, 2026
PLANET trial	Arora, 2026

Tabela 3 Resumo das características dos ensaios clínicos. Sobrevida global = SG; Sobrevida livre de progressão = SLP; Taxa de resposta objetiva = TRO; Sobrevida livre de eventos = SLE; Resposta patológica completa = pCR; Eventos adversos = EA

Ensaio clínico	Período (recrutamento)	Local	Fase	Participantes	Estágio CMTN	Intervenção	Agente associado	Comparador	Desfechos avaliados
Ensaios clínicos com Atezolizumabe									
IMpassion130 (NCT02425891)	Junho de 2015 e maio de 2017	Global e multicêntrico	Fase III	902	Localmente avançado inoperável ou metastático	Atezolizumabe, IV, 840mg nos dias 1 e 15 em ciclo de 28 dias	Nab-paclitaxel 100mg/m ² , IV, nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias	Placebo dias 1 e 15 + Nab-paclitaxel dias 1,8 e 15 em ciclos de 28 dias	SLP, SG, TRO, EA.
IMpassion131 (NCT03125902)	Agosto de 2017 e setembro de 2019.	Global e multicêntrico	Fase III	651	Metastático ou avançado localmente irrissecável	Atezolizumabe, IV, 840 mg nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias	Paclitaxel convencional, IV, 90 mg/m ² nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias	Placebo, IV, nos dias 1 e 15 + Paclitaxel convencional 90 mg/m ² nos dias 1, 8 e 15 em ciclos de 28 dias	SG, SLP, EA
NCI 10013 (NCT02883062)	Agosto de 2017 a setembro de 2019	Multicêntrico (EUA)	Fase II	61	Estágios II e III	Atezolizumabe 1200 mg a cada 3 semanas por 4 ciclos	Carboplatin e Paclitaxel (regime neoadjuvante livre de antraciclina)	Carboplatin a cada 3 semanas por 4 ciclos + Paclitaxel por 12 semanas	pCR, EA
NeoTRIP/Michelangelo (NCT002620280)	Maio de 2016 e dezembro de 2018	Multicêntrico europeu/internacional	Fase III	280	Precoce de alto risco ou localmente avançado, incluindo carcinoma inflamatório.	Atezolizumabe 1200 mg, IV, no dia 1. A cada 3 semanas por 8 ciclos antes da cirurgia.	Carboplatin AUC 2 + Nab-paclitaxel 125 mg/m ² dias 1 e 8. A cada 3 semanas por 8 ciclos antes da cirurgia. Seguido por 4 ciclos adjuvante com antraciclinas.	Quimioterapia neoadjuvante isolada com Carboplatin AUC 2 + Nab-paclitaxel 125 mg/m ² dias 1 e 8, a cada 3 semanas por 8 ciclos.	pCR, TRO, EA
TBCRC 043 (NCT03206203)	Agosto de 2017 e outubro de 2020	Multicêntrico (EUA)	Fase II	106	Metastático (estágio clínico IV ou metastático invasivo)	Atezolizumabe na dose estável de 1200 mg, IV, a cada 3 semanas	Carboplatin AUC 6, IV, a cada 3 semanas	Carboplatin AUC 6 isolado, IV, a cada 3 semanas (associado a placebo)	SG, SLP, TRO, EA

IMpassion132 (NCT03371017)	Janeiro de 2018 e agosto de 2023	Global e multicêntrico	Fase III	380	Metastático ou avançado localmente irressecável com recidiva precoce	Atezolizumabe, IV, 1200 mg a cada 21 dias (no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas)	(Escolha do investigador), sendo: Gemcitabina IV 1000 mg/m ² + Carboplatin (AUC 2) IV nos dias 1 e 8 a cada 21 dias OU Capecitabina VO, 1000 mg/m ² 2x/dia, nos dias 1 a 14 a cada 21 dias	Placebo IV, a cada 21 dias + o mesmo regime de quimioterapia escolhido	SG, SLP, TRO, EA
IMpassion031 (NCT03197935)	Julho de 2017 e setembro de 2019	Internacional e multicêntrico	Fase III	333	Estágios II ou III	Neoadjuvante: Atezolizumabe, 840 mg a cada 2 semanas. Após a cirurgia: Atezolizumabe, 1200 mg a cada 3 semanas até completar 1 ano total de imunoterapia.	Neoadjuvante: Nab-paclitaxel 125 mg/m ² semanalmente por 12 semanas, seguido por Doxorubicina 60mg/m ² ou Epirubicina 90 mg/m ² + Ciclofosfamida 60 mg/m ² a cada 2 semanas por 4 ciclos.	Mesmo regime de quimioterapia neoadjuvante sequencial associado a Placebo IV nas fases correspondentes	SG, SLE, pCR, EA
ALEXANDRA/IMpassion030 (NCT03498716)	Agosto de 2018 e novembro de 2022	Internacional e multicêntrico	Fase III	2199	Estágios II ou III	Atezolizumabe, IV, 840 mg a cada 2 semanas por até 10 doses (indução), + manutenção com 1200 mg a cada 3 semanas, até 1 ano de imunoterapia.	Paclitaxel 80 mg/m ² semanalmente por 12 semanas, seguido por Doxorubicina 60 mg/m ² OU Epirubicina 90 mg/m ² + Ciclofosfamida 600 mg/m ² a cada 2 semanas por 4 ciclos	Quimioterapia adjuvante padrão isolada com o mesmo regime sequencial de taxano e antraciclina descritos	SG, EA
Ensaio clínico com Pembrolizumabe									
KEYNOTE-119 (NCT02555657)	Novembro de 2015 e abril de	Internacional e multicêntrico	Fase III	622	Metastático, com falha de tratamento	Pembrolizumabe em monoterapia, IV, 200 mg a cada 3	Sem Quimioterapia associada	(Escolha do investigador) Capecitavina,	SG, EA

	2018	co			prévio	semanas, por até 35 ciclos ou até progressão da doença		Eribulina, Gemcitabina ou Vinorelbina	
KEYNOTE-355 (NCT02819518)	Janeiro de 2017 e setembro de 2018	Internacional e multicêntrico	Fase III	847	Avançado localmente irressecável ou metastático	Pembrolizumabe, IV, 200 mg a cada 3 semanas por até 35 ciclos ou até progressão da doença	(Escolha do investigador) Nab-paclitaxel 100 mg/m ² nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias); OU Paclitaxel (90 mg/m ² nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias); OU Gemcitabina (1000 mg/m ²) + Carboplatina (AUC 2) nos dias 1 e 8 a cada 21 dias.	Placebo IV a cada 3 semanas + regimes quimioterápicos descritos	SG, SLP, EA
KEYNOTE-522 (NCT03036488)	Março de 2017 e setembro de 2018	Internacional	Fase III	1174	Estágios II ou III	Neoadjuvante: Pembrolizumabe 200mg, IV, a cada 3 semanas por 4 ciclos na 1° e 2° fase; Adjuvante: Pembrolizumabe 200mg, IV, a cada 3 semanas por até 9 ciclos (até 1 ano de imunoterapia)	Neoadjuvância: Paclitaxel (80 mg/m ² semanalmente por 12 semanas) + carboplatina (AUC 5 a cada 3 semanas ou AUC 1,5 semanalmente). Neoadjuvância 2° fase: doxorubicina (60 mg/m ²) ou epirubicina (90 mg/m ²) + ciclofosfamida (600 mg/m ²) a cada 3 semanas por 4 ciclos.	Mesmo regime quimioterápico + Placebo IV. Após cirurgia, placebo adjuvante por até 9 ciclos	SG, SLE, pCR, EA
PLANET trial (CTRI/2024/01/062088)	Fevereiro de 2021 e fevereiro de 2024	Índia	Fase II	160	Estágios I a III	Pembrolizumabe, IV, 50mg, a cada 6 semanas por 3 ciclos,	4 ciclos de doxorubicina 60 mg/m ² + ciclofosfamida 600	Quimioterapia neoadjuvante isolada (4 ciclos seguidos por 4 ciclos de	pCR, EA

						concomitantemente aos ciclos 1, 4 e 7 de quimioterapia	mg/m ² seguidos por 4 ciclos de Paclitaxel 175mg/m ² , em dose densa (a cada 2 semanas).	paclitaxel a cada 2 semanas), sem pembrolizumabe	
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

3.1.1 Design dos estudos e a população

Foram incluídos oito ensaios clínicos que avaliaram o atezolizumabe no CMTN. A maioria dos estudos possuía caráter internacional e multicêntrico, com exceção dos ensaios NCI 10013 e TBCRC 043, conduzidos exclusivamente em centros nos Estados Unidos. Esses dois estudos foram de fase II, randomizados e duplo-cegos, enquanto IMpassion130, IMpassion131, NeoTRIP Michelangelo, IMpassion132, IMpassion031 e ALEXANDRA/IMpassion030 corresponderam a ensaios de fase III.

Quanto ao estágio da doença, apenas os estudos ALEXANDRA/IMpassion030, IMpassion031 e NCI 10013 incluíram pacientes com doença inicial e operável (estágios II ou III). Os demais estudos avaliaram pacientes com doença localmente avançada ou metastática. Destaca-se que o IMpassion132 foi desenvolvido especificamente para pacientes com recidiva precoce, definida como recorrência em até 12 meses após a conclusão do tratamento inicial.

Além dos ensaios clínicos principais, foram identificadas duas análises exploratórias realizadas em subgrupos japoneses, derivadas dos estudos IMpassion031 e IMpassion130, publicadas por Saji et al. e Iwata et al., respectivamente, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do atezolizumabe na população asiática.[27,28]

Quatro ensaios clínicos investigaram o papel do pembrolizumabe no tratamento do CMTN. Dentre eles, o PLANET trial foi conduzido exclusivamente em centros da Índia, enquanto os demais apresentaram caráter internacional e multicêntrico. No contexto da doença inicial e localizada, destacaram-se os estudos KEYNOTE-522 (fase III) e PLANET trial (fase II). Já no cenário metastático ou irresssecável, os principais ensaios foram KEYNOTE-355 e KEYNOTE-119, sendo este último direcionado a pacientes com CMTN metastático previamente tratado e com progressão da doença após terapias anteriores.

Além das publicações referentes às análises primárias dos ensaios randomizados e duplo-cegos do pembrolizumabe, foram incluídas análises exploratórias de subgrupos japoneses. Nesse contexto, Takahashi et al. publicaram, em 2023 e 2026, atualizações derivadas do KEYNOTE-522, enquanto Hattori et al. avaliaram o subgrupo japonês proveniente do KEYNOTE-355. [29-31]

3.1.2 Intervenções

Nos estudos que avaliaram pacientes com doença inicial e operável (ALEXANDRA/IMpassion030 e IMpassion031), o atezolizumabe foi administrado na dose de 840 mg por via intravenosa a cada duas semanas durante a fase de indução associada à quimioterapia, seguido por manutenção com 1200 mg a cada três semanas, até completar um ano de tratamento. No ALEXANDRA/IMpassion030, a imunoterapia foi combinada a um regime adjuvante sequencial composto por paclitaxel semanal, seguido de antraciclina (doxorubicina ou epirubicina) e ciclofosfamida em dose densa. Já no IMpassion031, utilizou-se nab-paclitaxel semanal seguido de antraciclina associada à ciclofosfamida em esquema quinzenal. Em ambos os ensaios, os grupos controle receberam o mesmo regime quimioterápico sem atezolizumabe, associado a placebo ou observação.

Os taxanos constituíram a principal base quimioterápica dos estudos incluídos, sendo empregados na forma de nab-paclitaxel nos ensaios IMpassion130, NeoTRIP Michelangelo e IMpassion031, e de paclitaxel nos estudos IMpassion131, NCI 10013 e ALEXANDRA/IMpassion030. Além disso, os ensaios NeoTRIP Michelangelo, IMpassion031 e ALEXANDRA/IMpassion030 associaram taxanos a antraciclina (doxorubicina ou epirubicina).

Os estudos IMpassion132 e TBCRC 043 apresentaram esquemas distintos dos demais. No IMpassion132, o atezolizumabe foi administrado a cada 21 dias em combinação com quimioterapia escolhida pelo investigador, consistindo em gemcitabina associada à carboplatina ou capecitabina em monoterapia, sendo comparado à quimioterapia isolada associada a placebo. No TBCRC 043, o atezolizumabe (1200 mg a cada três semanas) foi combinado à carboplatina intravenosa (AUC 6), tendo como comparador a monoterapia com carboplatina na mesma dose.

No que se refere ao pembrolizumabe, cenários curativos do CMTN localizado tiveram como base o ensaio KEYNOTE-522 com a imunoterapia na dose padrão de 200 mg, associado à quimioterapia baseada em paclitaxel, carboplatina e antraciclina, administrados nos períodos neoadjuvante e adjuvante. Em contraste, o ensaio de fase II PLANET avaliou uma estratégia de desintensificação terapêutica, utilizando pembrolizumabe na dose de 50 mg a cada seis semanas por apenas três ciclos neoadjuvantes, sem administração de tratamento adjuvante após a cirurgia.

Nos cenários de doença metastática ou irresssecável, o KEYNOTE-355 investigou a adição de pembrolizumabe (200 mg a cada três semanas) à quimioterapia selecionada pelo investigador. Por sua vez, o KEYNOTE-119 avaliou o pembrolizumabe em monoterapia na mesma posologia em pacientes com doença previamente tratada e progressão após terapias anteriores. Nesse estudo, a quimioterapia do braço controle também foi definida a critério do investigador, sendo a vinorelbina incluída entre as opções terapêuticas, característica não observada nos demais ensaios avaliados.

3.1.3 Desfechos avaliados

Quanto ao atezolizumabe, os desfechos primários dos estudos incluídos foram definidos de acordo com os objetivos clínicos de cada cenário terapêutico. Nos ensaios conduzidos em pacientes com doença metastática, o TBCRC 043 adotou a sobrevida livre de progressão, avaliada pelo investigador, como desfecho primário, enquanto o IMpassion132 definiu a sobrevida global na população por intenção de tratar como principal medida de eficácia. Em ambos os estudos, os desfechos secundários incluíram taxas de resposta tumoral e parâmetros de segurança.

No contexto da doença precoce, o IMpassion031 teve como desfecho primário a pCR. Embora o ALEXANDRA/IMpassion030 tenha adotado outro desfecho primário de eficácia, os resultados apresentados nesta revisão restringiram-se aos desfechos previamente estabelecidos na metodologia. Além disso, a segurança e a tolerabilidade do atezolizumabe foram avaliadas em todos os ensaios clínicos por meio do monitoramento sistemático de eventos adversos, incluindo toxicidades de grau 3 ou 4 e eventos adversos imunomediados.

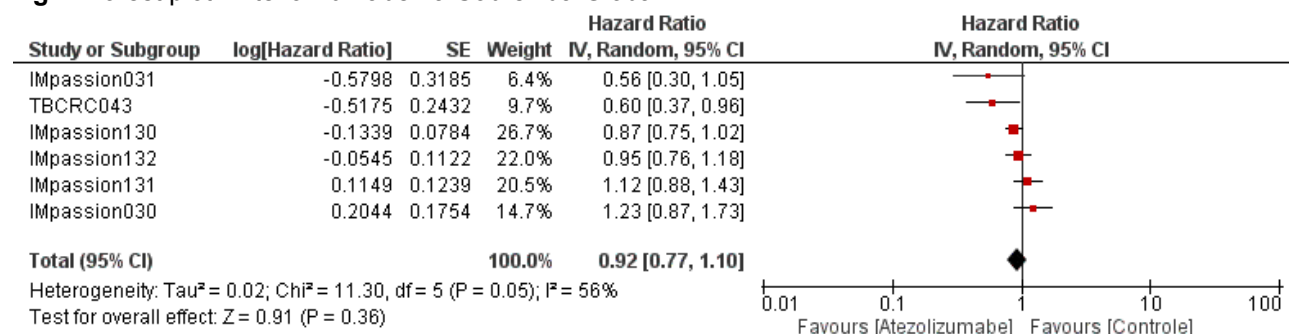
Nos ensaios clínicos abordando o pembrolizumabe, todos apresentaram dados de segurança e toxicidade. Ensaios com doença inicial abordaram a taxa pCR, sendo que além do KEYNOTE-522, os ensaios KEYNOTE-355 e KEYNOTE-119 trouxeram dados importantes quanto à sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

3.2 Resultados da Meta-análise: Atezolizumabe

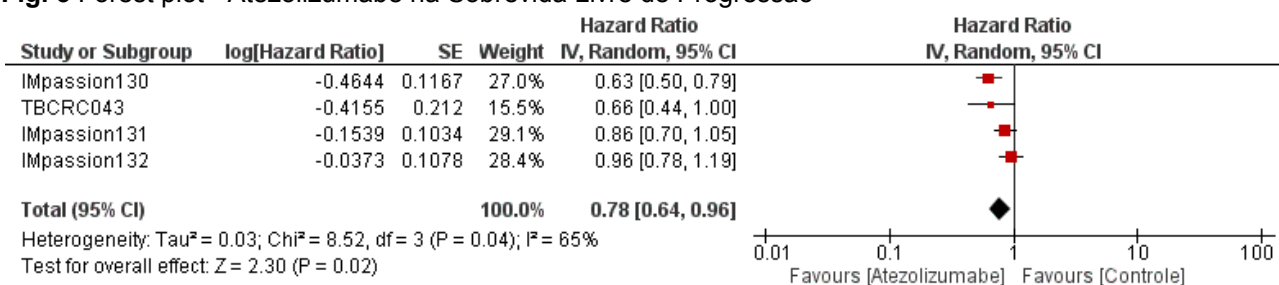
Para a construção dos gráficos e avaliação da meta-análise tanto do atezolizumabe quanto do pembrolizumabe, foram utilizados os dados mais atualizados, quando disponíveis, para cada desfecho avaliado, de forma que um mesmo ensaio clínico pode apresentar dados provenientes de diferentes publicações conforme o desfecho analisado.

A análise de sobrevida global incluiu os ensaios clínicos IMpassion130 (Emens et al.), IMpassion131 (Miles et al.), TBCRC043 (Lehmann et al.), IMpassion132 (Dent et al.), IMpassion031 (Mittendorf et al.) e IMpassion030 (Ignatiadis et al.). [18, 32-36] A adição de atezolizumabe reduziu matematicamente o risco de morte em 8% (HR = 0,92), porém esse achado não obteve significância estatística (P = 0,36; IC 95%: 0,77–1,10), indicando que, quando avaliada a população geral desses estudos combinados, não há ganho claro em sobrevida global (Figura 2).

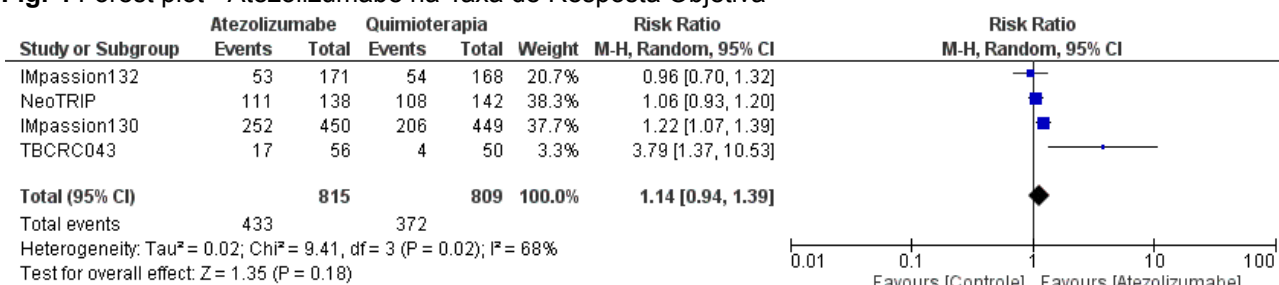
Fig. 2 Forest plot - Atezolizumabe na Sobrevida Global



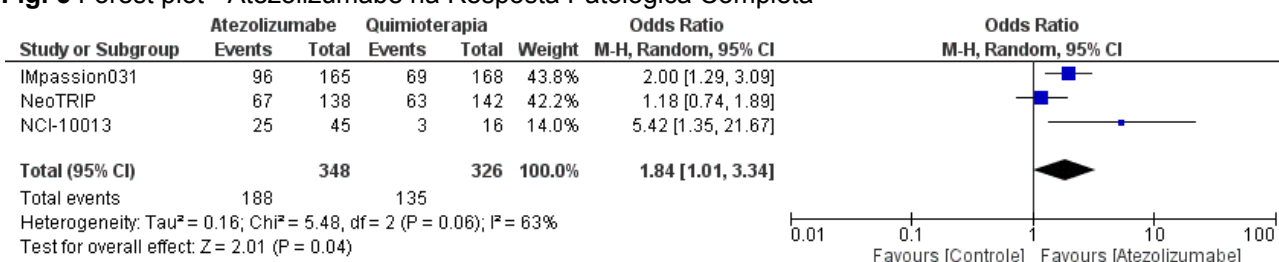
Os ensaios IMpassion130 (Emens et al.), IMpassion131 (Miles et al.), TBCRC043 (Lehmann et al.), IMpassion132 (Dent et al.) em conjunto demonstraram que a adição de atezolizumabe trouxe um ganho real e estatisticamente significativo na sobrevida livre de progressão, reduzindo o risco da doença avançar em 22% (HR = 0,78; IC 95%: 0,64–0,96; P = 0,02). [18, 32-34] Existe, porém, uma heterogeneidade alta entre os estudos (I² = 65%), sugerindo que o benefício pode variar dependendo de subgrupos específicos de pacientes (Figura 3).

Fig. 3 Forest plot - Atezolizumabe na Sobrevida Livre de Progressão

A meta-análise da taxa de resposta objetiva incluiu IMpassion130 (Schmid et al.), NeoTRIP (Gianni et al.), TBCRC043 (Lehmann et al.) e IMpassion132 (Dent et al.). A análise combinada não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre atezolizumabe e controle para a taxa de resposta objetiva (RR = 1,14; IC 95%: 0,94–1,39; $p = 0,18$). [14,15,33,34] Embora alguns estudos tenham apresentado resultados favoráveis ao atezolizumabe, observou-se heterogeneidade substancial entre os ensaios incluídos ($I^2 = 68\%$), indicando variabilidade relevante nos efeitos estimados (Figura 4).

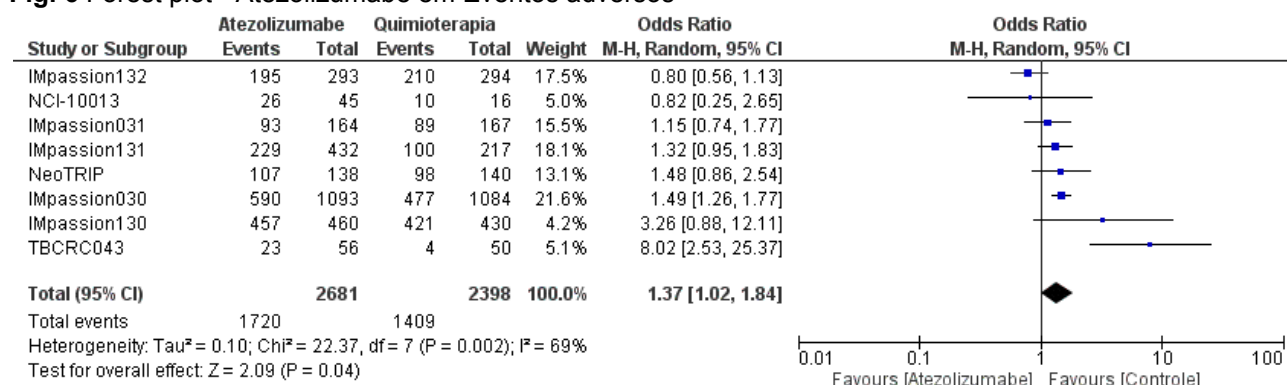
Fig. 4 Forest plot - Atezolizumabe na Taxa de Resposta Objetiva

Os ensaios NCI-10013 (Ademuyiwa et al.), NeoTRIP (Gianni et al.) e IMpassion031 (Mittendorf et al.) demonstraram que a associação de atezolizumabe à quimioterapia neoadjuvante aumentou, de forma estatisticamente significativa, a chance de alcançar a pCR em 84% (OR = 1,84; IC 95%: 1,01–3,34; $P = 0,04$). [14, 37,38] O resultado foi fortemente impulsionado pelo estudo IMpassion031, embora mitigado pelo estudo NeoTRIP, o que justifica a alta heterogeneidade observada ($I^2 = 63\%$) (Figura 5).

Fig. 5 Forest plot - Atezolizumabe na Resposta Patológica Completa

A meta-análise dos eventos adversos grau ≥ 3 incluiu os estudos IMpassion130 (Emens et al.), IMpassion131 (Miles et al.), NCI-10013 (Ademuyiwa et al.), NeoTRIP (Gianni et al.), TBCRC043 (Lehmann et al.), IMpassion132 (Dent et al.), IMpassion031 (Mittendorf et al.) e IMpassion030 (Ignatiadis et al.). [14, 18, 32-34, 37-38] A análise combinada demonstrou aumento estatisticamente significativo das chances de ocorrência de eventos adversos graves no grupo tratado com atezolizumabe em comparação ao controle (OR = 1,37; IC 95%: 1,02–1,84; $p = 0,04$). Foi observada heterogeneidade substancial entre os estudos incluídos ($I^2 = 69\%$), indicando variabilidade nos efeitos estimados (Figura 6).

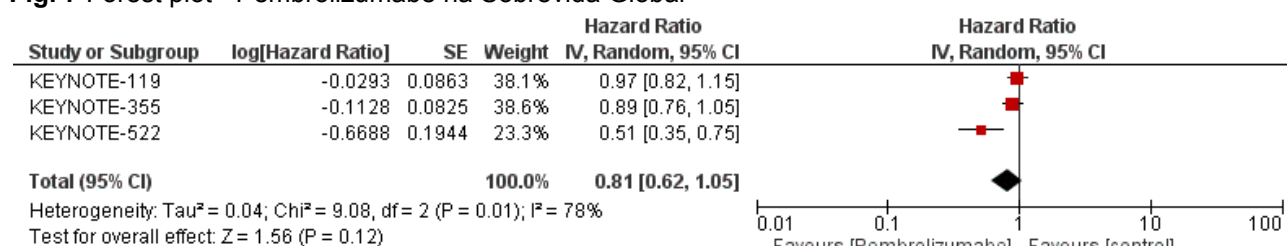
Fig. 6 Forest plot - Atezolizumabe em Eventos adversos



3.3 Resultados da Meta-Análise: Pembrolizumabe

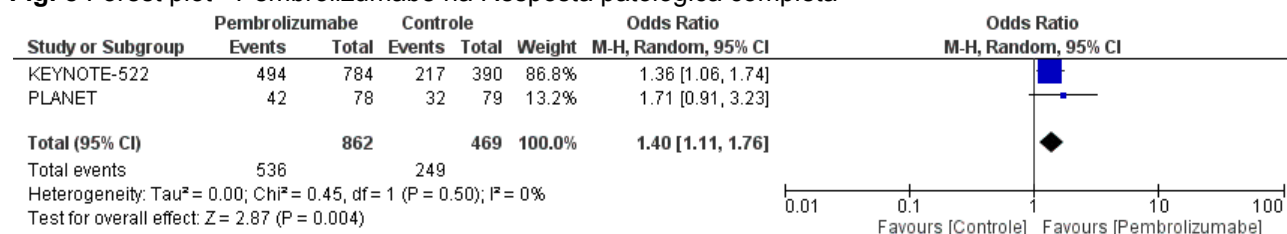
Na análise de sobrevida global (Figura 7), foram incluídos os estudos KEYNOTE-119 (Winer et al.), KEYNOTE-355 (Cortes et al.) e KEYNOTE-522 (Schmid et al.). [39-41] O efeito combinado favoreceu o pembrolizumabe, com Hazard Ratio (HR) de 0,81 (IC 95%: 0,62–1,05), porém sem significância estatística ($p = 0,12$). Observou-se heterogeneidade elevada entre os estudos ($I^2 = 78\%$; $p = 0,01$). Para o estudo KEYNOTE-522, foi utilizado o HR referente ao período após dois anos de seguimento, devido à violação da premissa de riscos proporcionais reportada pelos autores.

Fig. 7 Forest plot - Pembrolizumabe na Sobrevida Global



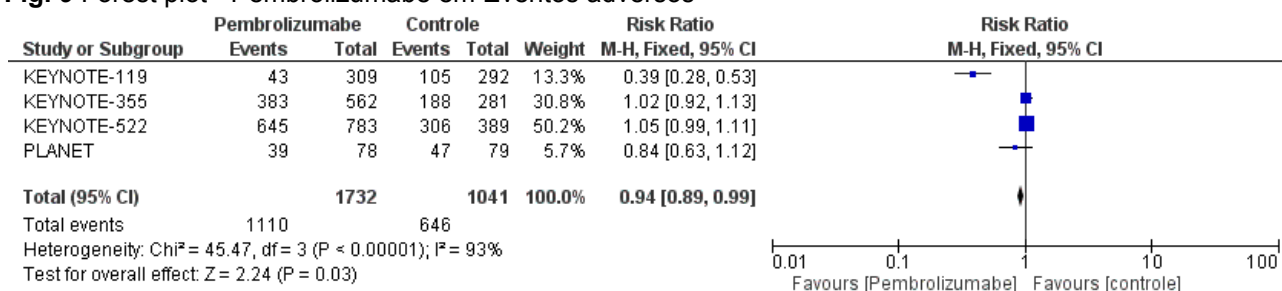
A análise combinada para o desfecho da pCR envolveu os estudos clínicos KEYNOTE-522 (Schmid et al.) e PLANET (Arora et al.). [42,43] A associação de pembrolizumabe ao regime neoadjuvante demonstrou um aumento estatisticamente significativo de 40% nas chances de atingimento da pCR na população avaliada, com um Odds Ratio (OR) global de 1,40 (IC 95%: 1,11–1,76; $P = 0,004$). A estimativa combinada foi fortemente influenciada pelo peso relativo do estudo KEYNOTE-522 (86,8%). Além disso, observou-se uma ausência completa de heterogeneidade estatística entre as pesquisas incluídas ($I^2 = 0\%$, $P = 0,50$), conforme ilustrado no *forest plot* da Figura 8.

Fig. 8 Forest plot - Pembrolizumabe na Resposta patológica completa



A meta-análise dos eventos adversos grau ≥ 3 incluiu os estudos KEYNOTE-119 (Winer et al.), KEYNOTE-355 (Cortes et al.), KEYNOTE-522 (Schmid et al.) e PLANET (Arora et al.). [39-41,43] A estimativa combinada demonstrou menor risco de ocorrência desses eventos no grupo tratado com pembrolizumabe em comparação ao grupo controle, com RR de 0,94 (IC 95%: 0,89–0,99; $p = 0,03$). Entre os estudos incluídos, o KEYNOTE-522 apresentou a maior contribuição para a estimativa global, correspondendo a 50,2% do peso estatístico da análise. Observou-se ainda elevada variabilidade entre os resultados individuais, evidenciada pela heterogeneidade estatística extremamente alta ($I^2 = 93\%$; $p < 0,00001$). Os pesos relativos dos estudos e suas respectivas estimativas de efeito encontram-se apresentados no *forest plot* da Figura 9.

Fig. 9 Forest plot - Pembrolizumabe em Eventos adversos



4. Discussão

A presente revisão sistemática com meta-análise avaliou a eficácia e a segurança dos inibidores de checkpoint imunológico atezolizumabe e pembrolizumabe no tratamento do CMTN. De modo geral, os resultados indicaram benefícios clínicos associados à imunoterapia, especialmente em desfechos relacionados à resposta tumoral precoce e ao controle da doença, embora com magnitudes variáveis entre os fármacos e os cenários terapêuticos analisados. Além disso, foram observadas diferenças quanto ao perfil de segurança e à consistência dos resultados entre os estudos incluídos. Esses achados reforçam o papel crescente da imunoterapia no manejo do CMTN e serão discutidos a seguir à luz das evidências disponíveis na literatura.

Os resultados desta meta-análise sugerem que o atezolizumabe apresenta maior impacto nos desfechos relacionados à resposta tumoral precoce do que na sobrevida global. Embora tenha sido observada uma tendência à redução do risco de morte em 8%, com um HR combinado de 0,92 (IC 95%: 0,77 a 1,10; $P = 0,36$), o achado não obteve significância estatística, indicando que, na população geral dos estudos combinados, não há um ganho claro em Sobrevida Global. Os achados dos estudos incluídos indicam que a interpretação desse resultado deve considerar fatores clínicos e metodológicos que podem ter influenciado a magnitude do benefício observado.

Nesse contexto, a análise de longo prazo do ensaio IMpassion031 demonstrou melhora numérica em desfechos como sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de doença e sobrevida global, sem alcançar significância estatística na população por intenção de tratar. Um possível fator explicativo é o desequilíbrio no uso de terapias adjuvantes subsequentes entre os grupos avaliados. Pacientes com doença residual no braço placebo receberam com maior frequência tratamentos adicionais, especialmente capecitabina adjuvante, quando comparadas às pacientes tratadas com atezolizumabe. Considerando que a capecitabina representa uma estratégia consolidada para melhora da sobrevida em pacientes com CMTN após quimioterapia neoadjuvante, esse maior uso no grupo controle pode ter atenuado as diferenças de sobrevida atribuíveis ao atezolizumabe, dificultando a demonstração de benefício estatístico em SG. [44]

Por outro lado, o efeito mais consistente observado nesta meta-análise ocorreu na pCR. A associação de atezolizumabe à quimioterapia neoadjuvante aumentou de forma estatisticamente significativa as chances de alcançar pCR em 84% (OR = 1,84; IC 95%: 1,01 a 3,34; $P = 0,04$). Entretanto, uma heterogeneidade substancial foi identificada entre os ensaios ($I^2 = 63\%$), sugerindo que esse benefício não foi uniforme em todos os cenários clínicos avaliados. Enquanto o estudo IMpassion031 contribuiu substancialmente para o efeito positivo observado, o ensaio NeoTRIP não demonstrou aumento significativo das taxas de pCR.

Dados mais recentes provenientes do acompanhamento de longo prazo do NeoTRIP ajudam a compreender essa discrepância. Bianchini et al. demonstraram que pacientes inicialmente classificadas como PD-L1 negativas que apresentaram conversão para PD-L1 positivo durante o tratamento com atezolizumabe obtiveram redução expressiva do risco de recorrência, com um HR de 0,23 (IC 95%: 0,08-0,68; $p = 0,008$). [45] Esses achados sugerem que alterações dinâmicas da expressão de PD-L1 podem atuar como biomarcadores farmacodinâmicos de benefício terapêutico, indicando que parte dos ganhos clínicos da imunoterapia pode ocorrer independentemente da obtenção de pCR. Dessa forma, a ausência de correspondência direta entre resposta patológica e desfechos de longo prazo pode contribuir para explicar as divergências observadas entre os ensaios incluídos.

Essa variabilidade clínica e estatística também se refletiu nos desfechos de sobrevida livre de progressão e Taxa de Resposta Objetiva (TRO). A análise combinada mostrou um ganho real e estatisticamente significativo em sobrevida livre de progressão, reduzindo o risco de avanço da doença em 22% (HR = 0,78; IC 95%: 0,64 a 0,96; $P = 0,02$), sob alta heterogeneidade ($I^2 = 65\%$). Em contrapartida, a meta-análise para TRO não demonstrou diferença estatística entre os grupos (RR = 1,14; IC 95%: 0,94–1,39; $p = 0,18$; $I^2 = 68\%$), reforçando que o bloqueio de checkpoint atua de forma mais robusta no controle do tempo de progressão do que no volume de resposta imediata.

Além disso, a presente meta-análise evidenciou heterogeneidade moderada a elevada em alguns desfechos, incluindo pCR, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves. Embora diferenças entre populações possam representar uma fonte potencial de variabilidade em estudos multicêntricos, os dados disponíveis sugerem que fatores étnicos provavelmente exerceram influência limitada sobre os resultados. Análises de subgrupos realizadas em populações japonesas demonstraram resultados consistentes com aqueles observados globalmente. No cenário neoadjuvante, Saji et al. verificaram taxas da pCR e perfil de segurança semelhantes aos reportados na população global do IMpassion031. [27] De forma semelhante, Iwata et al., em análise do estudo IMpassion130, observaram eficácia e tolerabilidade compatíveis com os resultados internacionais no cenário avançado. [28] Em conjunto, esses achados reforçam a reprodutibilidade do efeito terapêutico do atezolizumabe em diferentes populações, sugerindo que a heterogeneidade observada nesta meta-análise esteja mais relacionada a diferenças nos esquemas quimioterápicos utilizados, no estágio da doença e na dinâmica dos biomarcadores tumorais do que a características étnicas específicas.

Por fim, no que tange ao perfil de segurança, a meta-análise dos eventos adversos de grau ≥ 3 demonstrou um aumento estatisticamente significativo das chances de ocorrência de toxicidades graves no grupo tratado com atezolizumabe (OR = 1,37; IC 95%: 1,02–1,84; $p = 0,04$), exibindo heterogeneidade substancial ($I^2 = 69\%$). Esse acréscimo de toxicidade exige um manejo clínico rigoroso na prática oncológica, embora os benefícios na resposta tumoral precoce e na sobrevida livre de progressão possam justificar a associação em pacientes elegíveis.

Portanto, os dados disponíveis indicam que o atezolizumabe apresenta benefício mais evidente na intensificação da resposta tumoral e possivelmente em subgrupos biologicamente selecionados, embora o impacto sobre a sobrevida global permaneça incerto. A identificação de biomarcadores preditivos e a melhor compreensão dos mecanismos de resposta imunológica poderão contribuir para uma seleção mais precisa das pacientes com maior probabilidade de benefício clínico.

Os resultados desta meta-análise demonstram que o pembrolizumabe exerce impacto clínico relevante no tratamento do CMTN, particularmente quando utilizado em estágios mais precoces da doença. Entretanto, os benefícios observados variaram de acordo com o desfecho analisado e o cenário terapêutico, refletindo as diferenças metodológicas e clínicas entre os estudos incluídos.

Em relação à sobrevida global, observou-se uma tendência favorável ao uso do pembrolizumabe, embora sem significância estatística (HR = 0,81 IC 95%: 0,62–1,05; $p = 0,12$). A elevada heterogeneidade ($I^2 = 78\%$) identificada pode ser explicada, em grande parte, pela inclusão de estudos conduzidos em diferentes estágios da doença e com distintas estratégias terapêuticas. No ensaio KEYNOTE-119, que avaliou o pembrolizumabe em monoterapia como tratamento de segunda ou terceira linha para doença metastática, não foram demonstrados benefícios consistentes em sobrevida, sugerindo que a utilização tardia da imunoterapia apresenta eficácia limitada, possivelmente em decorrência da maior carga tumoral e da seleção prévia de clones resistentes após múltiplas linhas de tratamento. [39] Em contraste, o estudo KEYNOTE-355 demonstrou que a combinação de pembrolizumabe com quimioterapia na primeira linha do cenário metastático foi capaz de prolongar os desfechos de eficácia, reforçando a importância da introdução precoce da imunoterapia em associação ao tratamento sistêmico convencional. [40]

Além disso, análises subsequentes do KEYNOTE-355 evidenciaram que os ganhos observados em sobrevida foram acompanhados pela manutenção da qualidade de vida das pacientes, sem agravamento significativo de sintomas relacionados à doença ou ao tratamento. [46,47] De forma semelhante, estudos conduzidos em populações asiáticas confirmaram a reprodutibilidade dos benefícios clínicos do pembrolizumabe em diferentes grupos étnicos, fortalecendo a validade externa dos resultados obtidos. [31, 48]

O desfecho da pCR apresentou os resultados mais consistentes desta meta-análise. Foi observado aumento significativo da probabilidade de obtenção da pCR nas pacientes tratadas com pembrolizumabe (OR = 1,40 IC 95%: 1,11 a 1,76; $P = 0,004$), acompanhado de ausência de heterogeneidade entre os estudos incluídos. Esse achado foi predominantemente sustentado pelo ensaio KEYNOTE-522, que estabeleceu o pembrolizumabe associado à quimioterapia neoadjuvante, seguido de manutenção adjuvante, como uma das principais estratégias terapêuticas para pacientes com CMTN em estágio inicial. [42]

A relevância clínica da pCR vai além de seu papel como marcador substituto de eficácia. Análises de longo prazo do KEYNOTE-522 demonstraram que pacientes que alcançam pCR apresentam excelente prognóstico, enquanto aquelas com doença residual se beneficiam substancialmente da continuação do tratamento com pembrolizumabe, especialmente nos subgrupos com carga residual intermediária (RCB-2) [41,49]. Adicionalmente, evidências sugerem que a classificação baseada na carga residual de câncer (Residual Cancer Burden – RCB) fornece uma avaliação prognóstica mais refinada do que a simples categorização entre presença ou ausência de pCR. [50]

Um aspecto relevante identificado entre os estudos foi o potencial de estratégias de desintensificação terapêutica. O ensaio PLANET demonstrou que doses substancialmente reduzidas de pembrolizumabe foram capazes de manter ganhos expressivos na pCR quando associadas à quimioterapia neoadjuvante. [43] Embora esses resultados necessitem de validação adicional, eles levantam uma

discussão importante sobre custo-efetividade, sustentabilidade financeira e ampliação do acesso à imunoterapia, especialmente em países de média e baixa renda. Além disso, análises da coorte japonesa do KEYNOTE-522 confirmaram resultados semelhantes aos observados na população global, reforçando a consistência internacional dos benefícios do pembrolizumabe. [29,30]

Quanto à segurança, os resultados desta meta-análise sugeriram um perfil global favorável ao pembrolizumabe (RR = 0,94 (IC 95%: 0,89–0,99; $p = 0,03$), embora com heterogeneidade substancial entre os estudos ($I^2 = 93\%$). Essa variabilidade pode ser atribuída principalmente às diferenças nos tratamentos comparadores. No KEYNOTE-119, por exemplo, o pembrolizumabe em monoterapia apresentou menor frequência de eventos adversos graves em comparação à quimioterapia convencional [39], enquanto nos estudos KEYNOTE-355 e KEYNOTE-522 a imunoterapia foi administrada em associação à quimioterapia, resultando em um perfil toxicológico distinto. [40,41]

De modo geral, os eventos adversos imunomediados observados foram consistentes com o perfil de segurança previamente conhecido dos inibidores de PD-1. As análises de acompanhamento demonstraram que a maioria desses eventos foi de baixa gravidade e passível de manejo clínico adequado, sendo mais frequentes as alterações endócrinas, particularmente hipotireoidismo, além de reações infusionais e eventos inflamatórios imunomediados menos comuns. [51,52] Embora eventos graves possam ocorrer, as taxas de descontinuação definitiva do tratamento permaneceram relativamente baixas. O estudo PLANET sugeriu ainda que estratégias de redução de dose podem contribuir para minimizar toxicidades sem comprometer substancialmente a eficácia, embora a ocorrência de eventos raros e potencialmente fatais ressalte a necessidade de monitoramento contínuo das pacientes. [43]

Em conjunto, os achados desta meta-análise reforçam o papel do pembrolizumabe como uma importante opção terapêutica no tratamento do CMTN, com benefícios particularmente consistentes no contexto neoadjuvante e perioperatório. Os resultados também destacam a relevância da seleção adequada do momento de introdução da imunoterapia e apontam para perspectivas futuras relacionadas à individualização terapêutica e à otimização das estratégias de dose.

A comparação crítica entre os inibidores de checkpoint incluídos nesta meta-análise sugere que a escolha terapêutica deve considerar o perfil clínico da paciente e as particularidades de cada estratégia imunoterápica. O pembrolizumabe destacou-se pela consistência dos resultados no cenário neoadjuvante, promovendo aumento significativo das taxas de pCR sem heterogeneidade entre os estudos analisados (OR = 1,40; $I^2 = 0\%$). Em contrapartida, embora a adição de atezolizumabe tenha demonstrado um incremento expressivo na probabilidade da pCR (OR = 1,84), esse benefício foi acompanhado de heterogeneidade elevada ($I^2 = 63\%$). Esse padrão sugere que, enquanto o pembrolizumabe apresenta um efeito mais uniforme e reproduzível na população geral com doença inicial, a eficácia do atezolizumabe pode estar mais relacionada a subgrupos biologicamente selecionados. Evidências recentes apontam benefício particularmente relevante em pacientes que apresentam conversão dinâmica para PD-L1 positivo durante o tratamento.

No que se refere à segurança, a interpretação dos resultados requer cautela. A redução observada no risco de eventos adversos graves de grau ≥ 3 associada ao pembrolizumabe (RR = 0,94) deve ser analisada à luz dos estudos incluídos, especialmente o KEYNOTE-119, no qual a imunoterapia foi administrada em monoterapia e comparada diretamente à quimioterapia citotóxica. Por outro lado, o aumento do risco de toxicidades graves observado com o atezolizumabe (OR = 1,37) reflete sua utilização em associação a regimes quimioterápicos combinados. Dessa forma, em cenários nos quais ambos os anticorpos são administrados concomitantemente à quimioterapia, os perfis de toxicidade imunomediada tendem a ser semelhantes, exigindo monitoramento clínico rigoroso.

Por fim, estratégias de desintensificação terapêutica podem representar uma alternativa promissora para ampliar o acesso à imunoterapia em países de média e baixa renda. O estudo PLANET sugeriu que doses reduzidas de pembrolizumabe poderiam manter taxas expressivas de resposta patológica completa, apontando para uma possível redução dos custos associados ao tratamento. Entretanto, o pequeno tamanho amostral e a condução do estudo em uma população específica limitam a generalização desses achados. Assim, a incorporação de esquemas de dose reduzida à prática clínica permanece dependente da confirmação de sua eficácia e segurança em estudos multicêntricos de maior escala.

Embora esta revisão sistemática e meta-análise tenha sido conduzida com rigor metodológico, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, nem todos os dados dos estudos elegíveis puderam ser incorporados às análises quantitativas, uma vez que determinados desfechos foram reportados em formatos estatísticos incompatíveis com os métodos de síntese empregados. Além disso, a priorização da análise por intenção de tratar, embora metodologicamente adequada para preservar a comparabilidade entre os estudos, limitou a exploração mais aprofundada do impacto da expressão de PD-L1 sobre a eficácia dos tratamentos, um aspecto que poderá ser melhor elucidado em futuras meta-análises focadas em biomarcadores.

Apesar dessas limitações, o presente estudo apresenta importantes pontos fortes. A revisão foi conduzida segundo protocolos previamente definidos, com etapas de seleção e extração de dados realizadas de forma independente por revisores distintos. Adicionalmente, a ausência de restrições

relacionadas ao idioma, período de publicação ou estadiamento clínico, associada ao emprego de estratégias de busca abrangentes e adaptadas a cada base de dados, permitiu uma identificação ampla das evidências disponíveis. Dessa forma, os resultados apresentados contribuem para uma compreensão mais abrangente do papel dos inibidores de checkpoint imunológico no tratamento do câncer de mama triplo-negativo, fornecendo subsídios relevantes para a prática clínica e para o desenvolvimento de futuras pesquisas na área.

Em suma, os dados reunidos consolidam a relevância dos inibidores de checkpoint imunológico no tratamento do câncer de mama triplo-negativo, destacando o pembrolizumabe como a estratégia que apresentou maior consistência e reprodutibilidade dos resultados no cenário neoadjuvante, enquanto o atezolizumabe evidencia um benefício expressivo e mais direcionado a subgrupos biologicamente selecionados, especialmente aqueles que apresentam conversão dinâmica para PD-L1 positivo.

A avaliação metodológica rigorosa desmistifica as divergências de segurança aparentes nos dados brutos, confirmando que ambos os fármacos possuem perfis de toxicidade imunomediada equivalentes e exigem vigilância estrita quando combinados aos regimes quimioterápicos padrão. Por fim, os resultados obtidos nesta pesquisa reforçam a importância de novos ensaios clínicos e revisões que se aprofundem na validação de biomarcadores preditivos, como a estratificação pelo PD-L1, adotem sistematicamente o estadiamento contínuo por Carga de Câncer Residual (RCB) e investiguem estratégias de desescalada de dose, a exemplo das promissoras doses ultrabaixas do estudo PLANET, a fim de ampliar o conhecimento sobre a seleção de pacientes e favorecer o acesso à imunoterapia em diferentes contextos socioeconômicos.

5. Declarações

Os autores declaram que nenhum financiamento, bolsa ou outro tipo de apoio financeiro foi recebido para a realização deste trabalho ou preparação desta revisão. Além disso, os autores declaram não possuir interesses financeiros ou não financeiros relevantes a relatar que possam ter influenciado o desenvolvimento desta pesquisa.

6. Referências

1. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Estimativa 2026 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2016. <http://www.inca.gov.br/estimativa2026>. Acessado em 5 de julho de 2026.
2. Gusmão LC, et al. Câncer de mama triplo negativo: avanços e perspectivas nos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Rev Eletr Acervo Saúde. 2022;15(11): e11213. <https://doi.org/10.25248/reas.e11213.2022>
3. Lima, AVM, Pinheiro de Lima W. TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA DAS PACIENTES. Onco News. 2022;(45). <https://doi.org/10.31877/on.2022.45.02>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Triple-Negative Breast Cancer. Atlanta: CDC; 2022. <https://www.cdc.gov/cancer/breast/triple-negative.htm>. Acessado em 15 de setembro de 2024.
5. Howard FM, Olopade OL. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review. Cancer J. 2021;27(1):8-16. <https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000500>
6. Rossoni ESS, et al. Perfil molecular do câncer de mama triplo negativo: Uma revisão sistemática. Braz J Dev. 2020;6(10):82283-303. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-600>
7. Moreira MAC, et al. O uso do pembrolizumabe no tratamento do câncer de mama triplo-negativo. Braz J Health Rev. 2024;7(1): 7071-82. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n1-576>
8. Alves IB. Terapias biológicas no tratamento do cancro da mama triplo negativo: eficácia e segurança. [Dissertação de Mestrado]. Lisboa: Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa;2023.
9. Cortes J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265): 1817-1828. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32531-9)
10. Nanda R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. J Clin Oncol. 2016;34(21):2460-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8931>
11. Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. Cancer Immunol, Immunother. 2021;70(3):607-17. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02736-z>
12. Nanda R, et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: an analysis of the ongoing phase 2 adaptively

- randomized I-SPY2 trial. JAMA Oncol. 2020;6(5):676-84.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6650>
13. Ferrara R, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021;4.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd013257.pub3>
 14. Gianni L, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. Ann Oncol. 2022;33(5):534-43. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.004>
 15. Schmid P, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2018;379(22):2108-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809615>
 16. Schmid P, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(9):810-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910549>
 17. Adams S, et al. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol. 2020;31(5):582-9. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.003>
 18. Miles D, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(8):994-1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801>
 19. American Society of Clinical Oncology. FDA approves atezolizumab for PD-L1-positive cancer. ASCO, 2020.
<https://society.asco.org/practice-policy/policy-issues-statements/asco-in-action/fda-approves-atezolizumab-pd-l1-positive>. Acessado em 12 de setembro de 2024.
 20. Røsevold AH, et al. Atezolizumab plus anthracycline-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the randomized, double-blind phase 2b ALICE trial. Nat Med. 2022;28(12):2573–83. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02126-1>
 21. Shah M, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with high-risk early-stage triple-negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2022;28(24):5249–53. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1110>
 22. Kwok G, et al. Pembrolizumab (keytruda). Hum Vaccin Immunother. 2016;12(11):2777–89.
 23. Latif F, et al. Atezolizumab and pembrolizumab in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther. 2022;22(2):229–35. <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2023011>
 24. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2ª ed. Nova Jersey: Wiley-Blackwell; 2019.
 25. Shamseer L, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015;350:g7647.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>
 26. Ouzzani M, et al. Rayyan - a web and mobile app for systematic review. Syst Rev. 2016;5:1-10.
<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
 27. Saji S, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase III randomized, controlled study of neoadjuvant atezolizumab or placebo, combined with nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy in early triple-negative breast cancer (IMpassion031). Jpn J Clin Oncol. 2022;52(10):1124-1133. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac098>
 28. Iwata H, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a Phase 3 study of atezolizumab in advanced triple-negative breast cancer (IMpassion130). Jpn J Clin Oncol. 2019;49(12):1083–91.
<https://doi.org/10.1093/jjco/hyz135>
 29. Takahashi M, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy followed by pembrolizumab in patients with early triple-negative breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2023;6(11):e2342107. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.42107>
 30. Takahashi M, et al. Pembrolizumab for Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: KEYNOTE-522 Japan Subgroup Analysis. Cancer Sci. 2026. <https://doi.org/10.1111/cas.70307>
 31. Hattori M, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with triple-negative breast cancer: Results from KEYNOTE-355. Cancer Med. 2023;12(9):10280–93.
<https://doi.org/10.1002/cam4.5757>
 32. Emens LA, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. Ann Oncol. 2021;32(8):983–993. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.355>
 33. Lehmann BD, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Survival Outcomes in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The TBCRC 043 Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2024;10(2):193. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5424>

34. Dent R, et al. IMpassion132 double-blind randomised phase III trial of chemotherapy with or without atezolizumab for early relapsing unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2024;35(7):630–42. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.001>
35. Mittendorf EA, et al. Peri-operative atezolizumab in early-stage triple-negative breast cancer: final results and ctDNA analyses from the randomized phase 3 IMpassion031 trial. *Nat Med*. 2025;31(7):2397–404. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03725-4>
36. Ignatiadis M, et al. Adjuvant atezolizumab for early triple-negative breast cancer: the ALEXANDRA/IMpassion030 randomized clinical trial. *JAMA*. 2025;333(13):1150–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.26886>
37. Ademuyiwa FO, et al. A randomized phase 2 study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel with or without atezolizumab in triple negative breast cancer (TNBC) - NCI 10013. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):134. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00500-3>
38. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090–100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31953-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31953-X)
39. Winer EP, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):499–511. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30754-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30754-3)
40. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217–26. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202809>
41. Schmid P, et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(21):1981–91. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2409932>
42. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556–67. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112651>
43. Arora A, et al. A phase II, randomized, open-label study to evaluate low-dose pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as neoadjuvant therapy for localized triple-negative breast cancer (TNBC)(PLANeT trial—Pembrolizumab Low dose in Addition to NACT in TNBC). *Ann Oncol*. 2026;37(5):639–49. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.12.015>
44. Harbeck N, et al. Final analysis of the placebo-controlled randomised phase 3 IMpassion031 trial evaluating neoadjuvant atezolizumab (atezo) plus chemotherapy (CT) followed by open-label adjuvant atezo in patients (pts) with early-stage triple-negative breast cancer (eTNBC). 2024.
45. Bianchini G, et al. Analysis of event-free survival (EFS) of stromal tumor infiltrating lymphocytes (sTILs), PD-L1 expression, and their early dynamics in the NeoTRIP trial. 2025. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.597
46. Huang M, et al. Q-TWiST analysis of pembrolizumab combined with chemotherapy as first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer that expresses PD-L1. *Eur J Cancer*. 2022;177:45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.09.029>
47. Cescon DW, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for advanced triple-negative breast cancer: KEYNOTE-355. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2024;116(5):717–27. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad240>
48. Im SA, et al. Results from the randomized KEYNOTE-355 study of pembrolizumab plus chemotherapy for Asian patients with advanced TNBC. *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):79. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00679-7>
49. Dent R, et al. Abstract PS12-09: Neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab or placebo for high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: Overall survival and subgroup results from the phase 3 KEYNOTE-522 study. *Clin Cancer Res*. 2025;31(12 Suppl):PS12-09. <https://doi.org/10.1158/1557-3265.SABCS24-PS12-09>
50. Pusztai L, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol*. 2024;35(5):429–36. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.002>
51. Rugo H, et al. Abstract PS14-08: Safety evaluation from the KEYNOTE-355 study of pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy in patients with previously untreated, locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2024;84(9 Suppl):PS14-08. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-PS14-08>
52. Cortés J, et al. Abstract PS14-05: Safety evaluation from the KEYNOTE-522 study of neoadjuvant pembrolizumab (or placebo) plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab (or placebo) in patients with early triple-negative breast cancer (TNBC). *Cancer Res*. 2024;84(9 Suppl):PS14-05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-PS14-05>

53. McArthur H, et al. Adjuvant chemotherapy with or without atezolizumab for stage II and III triple-negative breast cancer: final analysis of the ALEXANDRA/IMpassion030 phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2024;200. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113952>
54. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):44–59. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8)
55. Schmid P, et al. Abstract LBO1-01: Neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab or placebo for early-stage triple-negative breast cancer: Updated event-free survival results from the phase 3 KEYNOTE-522 study. *Cancer Res*. 2024;84(9 Suppl):LBO1-01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-LBO1-01>

Anexo A: Bases de dados e estratégias de busca

Database	Search strategy
Web of Science[8] [9]	TS=(atezolizumab OR "anti-PDL1" OR "MPDL3280A" OR "MPDL-3280A" OR "Tecentriq" OR "MPDL-3280A" OR "monoclonal antibody mpdl3280a" OR "MPDL3280A" OR pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR "SCH 900475" OR "MK 3475" OR "mk3475" OR "ro5541267" OR "monoclonal antibody mpdl 3280a" OR "Immune Checkpoint Inhibitors" OR "Immune Checkpoint Inhibitor" OR "Immune Checkpoint Blockers" OR "Immune Checkpoint Blockade" OR "Immune Checkpoint Inhibition" OR "PD L1 Inhibitors" OR "PD L1 Inhibitor" OR "Programmed Death Ligand 1 Inhibitors" OR "PD 1 PD L1 Blockade" OR "CTLA 4 Inhibitors" OR "CTLA 4 Inhibitor" OR "PD 1 Inhibitors" OR "PD 1 Inhibitor" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitors" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors") AND TS=("Triple Negative Breast Neoplasms" OR "Triple Negative Breast Neoplasm" OR "Triple Negative Breast Cancer" OR "Triple Negative Breast Cancers" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Cancer" OR "metastatic triple-negative breast cancer" OR "TNBC" OR "triple negative breast carcinoma" OR "triple negative breast carcinomas" OR "triple receptor negative breast cancer" OR "triple receptor negative breast cancers" OR "triple negative BC" OR "triple-negative metastatic breast cancer" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Neoplasms" OR "triple-negative subset of breast cancer") AND TS=("randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials" OR "controlled clinical trial" OR "controlled clinical trials" OR randomized OR placebo OR "drug therapy" OR randomly OR trial OR trials OR groups)
Scopus[6] [7]	TITLE-ABS-KEY(atezolizumab OR "anti-PDL1" OR "MPDL3280A" OR "MPDL-3280A" OR "Tecentriq" OR "MPDL-3280A" OR "monoclonal antibody mpdl3280a" OR "MPDL3280A" OR pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR "SCH 900475" OR "MK 3475" OR "mk3475" OR "ro5541267" OR "monoclonal antibody mpdl 3280a" OR "Immune Checkpoint Inhibitors" OR "Immune Checkpoint Inhibitor" OR "Immune Checkpoint Blockers" OR "Immune Checkpoint Blockade" OR "Immune Checkpoint Inhibition" OR "PD L1 Inhibitors" OR "PD L1 Inhibitor" OR "Programmed Death Ligand 1 Inhibitors" OR "PD 1 PD L1 Blockade" OR "CTLA 4 Inhibitors" OR "CTLA 4 Inhibitor" OR "PD 1 Inhibitors" OR "PD 1 Inhibitor" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitors" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors") AND TITLE-ABS-KEY("Triple Negative Breast Neoplasms" OR "Triple Negative Breast Neoplasm" OR "Triple Negative Breast Cancer" OR "Triple Negative Breast Cancers" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Cancer" OR "metastatic triple-negative breast cancer" OR "TNBC" OR "triple negative breast carcinoma" OR "triple negative breast carcinomas" OR "triple receptor negative breast cancer" OR "triple receptor negative breast cancers" OR "triple negative BC" OR "triple-negative metastatic breast cancer" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Neoplasms" OR "triple-negative subset of breast cancer") AND TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials" OR "controlled clinical trial" OR "controlled clinical trials" OR randomized OR placebo OR "drug therapy" OR randomly OR trial OR trials OR groups)

Medline / ("atezolizumab"[Supplementary Concept] OR "atezolizumab"[All Fields] OR PubMed[1] [2] "anti-PDL1"[Title/Abstract] OR "MPDL3280A"[Title/Abstract] OR "MPDL-3280A"[Title/Abstract] OR "Tecentriq"[Title/Abstract] OR "MPDL-3280A"[Title/Abstract] OR "monoclonal antibody mpdl3280a"[All Fields] OR "MPDL3280A"[All Fields] OR "pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields] OR "lambrolizumab"[All Fields] OR "Keytruda"[Title/Abstract] OR "SCH 900475"[Title/Abstract] OR "MK 3475"[Title/Abstract] OR "mk3475"[Title/Abstract] OR ("Immune Checkpoint Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Immune Checkpoint Inhibitors"[All Fields] OR "Immune Checkpoint Inhibitor"[All Fields] OR "Immune Checkpoint Blockers"[All Fields] OR "Immune Checkpoint Blockade"[All Fields] OR "Immune Checkpoint Inhibition"[All Fields] OR "PD L1 Inhibitors"[All Fields] OR "PD L1 Inhibitor"[All Fields] OR "Programmed Death Ligand 1 Inhibitors"[All Fields] OR "PD 1 PD L1 Blockade"[All Fields] OR "CTLA 4 Inhibitors"[All Fields] OR "CTLA 4 Inhibitor"[All Fields] OR "PD 1 Inhibitors"[All Fields] OR "PD 1 Inhibitor"[All Fields] OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitors"[All Fields] OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitor"[All Fields] OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor"[All Fields] OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors"[All Fields])) AND ("Triple Negative Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Triple Negative Breast Neoplasms"[All Fields] OR "Triple Negative Breast Neoplasm"[All Fields] OR "Triple Negative Breast Cancer"[All Fields] OR "Triple Negative Breast Cancers"[All Fields] OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Cancer"[All Fields] OR "metastatic triple-negative breast cancer"[All Fields] OR "TNBC"[All Fields] OR "triple negative breast carcinoma"[All Fields] OR "triple negative breast carcinomas"[All Fields] OR "triple receptor negative breast cancer"[All Fields] OR "triple receptor negative breast cancers"[All Fields] OR "triple negative BC"[All Fields] OR "triple-negative metastatic breast cancer"[All Fields]) AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))

LIVIVO[15] [16] (atezolizumab OR "anti-PDL1" OR "MPDL3280A" OR "MPDL-3280A" OR "Tecentriq" OR "MPDL-3280A" OR "monoclonal antibody mpdl3280a" OR "MPDL3280A" OR pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR "SCH 900475" OR "MK 3475" OR "mk3475" OR "ro5541267" OR "monoclonal antibody mpdl 3280a" OR "Immune Checkpoint Inhibitors" OR "Immune Checkpoint Inhibitor" OR "Immune Checkpoint Blockers" OR "Immune Checkpoint Blockade" OR "Immune Checkpoint Inhibition" OR "PD L1 Inhibitors" OR "PD L1 Inhibitor" OR "Programmed Death Ligand 1 Inhibitors" OR "PD 1 PD L1 Blockade" OR "CTLA 4 Inhibitors" OR "CTLA 4 Inhibitor" OR "PD 1 Inhibitors" OR "PD 1 Inhibitor" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitors" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors") AND ("Triple Negative Breast Neoplasms" OR "Triple Negative Breast Neoplasm" OR "Triple Negative Breast Cancer" OR "Triple Negative Breast Cancers" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Cancer" OR "metastatic triple-negative breast cancer" OR "TNBC" OR "triple negative breast carcinoma" OR "triple negative breast carcinomas" OR "triple receptor negative breast cancer" OR "triple receptor negative breast cancers" OR "triple negative BC" OR "triple-negative metastatic breast cancer" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Neoplasms" OR "triple-negative subset of breast cancer") AND ("randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials" OR "controlled clinical trial" OR "controlled clinical trials" OR randomized OR placebo OR "drug therapy" OR randomly OR trial OR trials OR groups)

LILACS[12]
[13]

(atezolizumab OR "anti-PDL1" OR "MPDL3280A" OR "MPDL-3280A" OR "Tecentriq" OR "MPDL-3280A" OR "monoclonal antibody mpdl3280a" OR "MPDL3280A" OR pembrolizumab OR lambrolizumab OR keytruda OR "SCH 900475" OR "MK 3475" OR "mk3475" OR "ro5541267" OR "monoclonal antibody mpdl 3280a" OR "Immune Checkpoint Inhibitors" OR "Immune Checkpoint Inhibitor" OR "Immune Checkpoint Blockers" OR "Immune Checkpoint Blockade" OR "Immune Checkpoint Inhibition" OR "PD L1 Inhibitors" OR "PD L1 Inhibitor" OR "Programmed Death Ligand 1 Inhibitors" OR "PD 1 PD L1 Blockade" OR "CTLA 4 Inhibitors" OR "CTLA 4 Inhibitor" OR "PD 1 Inhibitors" OR "PD 1 Inhibitor" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitors" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors" OR atezolizumabe OR pembrolizumabe OR "Inibidores de Checkpoint Imunológico" OR "Bloqueadores de Checkpoint imunológico" OR "Bloqueadores do Checkpoint imunológico" OR "Bloqueio de Checkpoint Imunológico" OR "Inibidor de Checkpoint imunológico" OR "Inibidor do Checkpoint imunológico" OR "Inibidores de Checkpoint Imune" OR "Inibição de Checkpoint Imunológico" OR "Inibidores de Ponto de Restrição Imunológico" OR "Inibidor CTLA-4" OR "Inibidores CTLA-4" OR "Inibidor PD-1" OR "Inibidores PD-1" OR "Inibidor PD-L1" OR "Inibidores PD-L1" OR "Bloqueio de PD-1 e PD-L1" OR "Bloqueio da Ligação de PD-L1 a PD-1" OR "Bloqueio do eixo PD-1-PD-L1" OR "Inibidor da Proteína 1 de Morte Celular Programada" OR "Inibidor da Proteína de Morte Celular Programada 1" OR "Inibidores da Proteína 1 de Morte Celular Programada" OR "Inibidores do Ligando da Morte Programada 1" OR "Inibidor da Proteína 4 associada a Linfócitos T Citotóxicos" OR "Inibidor de Proteína 4 associada a Linfócitos T Citotóxicos" OR "Inibidores da Proteína 4 associada a Linfócitos T Citotóxicos" OR "Inibidores de Proteína 4 associada a Linfócitos T Citotóxicos" OR "Inibidores de Pontos de Control Imunológico" OR "Bloqueadores de Pontos de Control Imunológico" OR "Bloqueo de Pontos de Control Imunológico" OR "Inhibición de Puntos de Control Imunológico" OR "Inhibidor de Puntos de Control Imunológico" OR "inhibidores de puntos de control inmunitario" OR "bloqueadores de puntos de control inmunitario" OR "inhibidor de puntos de control inmunitario" OR "inhibición de puntos de control inmunitario" OR "bloqueo de puntos de control inmunitario" OR "Bloqueo PD-1-PD-L1" OR "Inibidor CTLA-4" OR "Inibidores CTLA-4" OR "Inibidor PD-1" OR "Inibidores PD-1" OR "Inibidor PD-L1" OR "Inibidores PD-L1" OR "Inibidor de Proteína 1 de la Muerte Celular Programada" OR "Inibidores de Proteína 1 de la Muerte Celular Programada" OR "Inibidor de Proteína 4 Asociado al Linfocito-T Citotóxico" OR "Inibidores de Proteína 4 Asociados al Linfocito-T Citotóxico" OR "inhibidor de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos" OR "inhibidores de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos" OR "inhibidores del ligando del receptor de muerte programada 1" OR "Inibidores 1 Ligados a la Muerte Programada") AND ("Triple Negative Breast Neoplasms" OR "Triple Negative Breast Neoplasm" OR "Triple Negative Breast Cancer" OR "Triple Negative Breast Cancers" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Cancer" OR "metastatic triple-negative breast cancer" OR "TNBC" OR "triple negative breast carcinoma" OR "triple negative breast carcinomas" OR "triple receptor negative breast cancer" OR "triple receptor negative breast cancers" OR "triple negative BC" OR "triple-negative metastatic breast cancer" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Neoplasms" OR "triple-negative subset of breast cancer" OR "Neoplasias de Mama Triplo Negativas" OR "Câncer de Mama Triplo Negativo" OR "Neoplasias da Mama Triplo Negativas" OR "Neoplasias de la Mama Triple Negativas" OR "neoplasias de mama triple negativos" OR "cánceres de mama triple negativos") AND ("randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials" OR "controlled clinical trial" OR "controlled clinical trials" OR randomized OR placebo OR "drug therapy" OR randomly OR trial OR trials OR groups OR "Ensaio Clínico Controlado Aleatório" OR "Ensaio Clínico Aleatorizado" OR "Ensaio Clínico Aleatório" OR "Ensaio Clínico Controlado Randomizado" OR "Ensaio Clínico Randomizado" OR "Ensaio Clínico Randomizado Controlado" OR "Ensaio Controlado Aleatório" OR "Ensaio Controlado Randomizado" OR "Estudo Clínico Aleatório" OR

"Estudios Clínicos Randomizados" OR "Ensaio Clínico Randomizado" OR "Ensaio Clínico Controlado Aleatório" OR "Ensaio Clínico Aleatório" OR "Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios" OR "Ensayos Clínicos Aleatorios" OR "Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios" OR "Ensayos Clínicos Controlados Randomizados" OR "Ensayos Controlados Aleatorios" OR "ensayos clínicos controlados aleatorizados" OR "ensayos clínicos con distribución aleatoria") AND (db:("LILACS"))

Google Scholar[17] [18] (atezolizumab OR pembrolizumab OR "Immune Checkpoint Inhibitors" OR "Immune Checkpoint Inhibitor" OR "Inibidores de Checkpoint Imunológico" OR "Inibidores de Puntos de Control Inmunológico") AND ("Triple Negative Breast Neoplasms" OR "Triple Negative Breast Neoplasm" OR "Triple Negative Breast Cancer" OR "Triple Negative Breast Cancers" OR "triple negative breast carcinoma" OR "triple negative breast carcinomas" OR "Neoplasias de Mama Triplo Negativas" OR "Câncer de Mama Triplo Negativo" OR "Neoplasias da Mama Triplo Negativas" OR "Neoplasias de la Mama Triple Negativas" OR "neoplasias de mama triple negativos" OR "cánceres de mama triple negativos") AND ("randomized controlled trial" OR randomized OR trial OR trials OR "Ensaio Clínico Controlado Aleatório" OR "Ensaio Clínico Aleatório" OR "Ensaio Clínico Randomizado" OR "Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios" OR "Ensayos Clínicos Aleatorios")

Embase[3] [4] [5] ('atezolizumab'/exp OR 'atezolizumab' OR 'anti-pdl1':ti,ab,kw OR 'mpdl3280a':ti,ab,kw OR 'mpdl-3280a':ti,ab,kw OR 'tecentriq':ti,ab,kw OR 'mpdl-3280a':ti,ab,kw OR 'monoclonal antibody mpdl3280a' OR 'mpdl3280a' OR 'pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab' OR 'lambrolizumab' OR 'keytruda':ti,ab,kw OR 'sch 900475':ti,ab,kw OR 'mk 3475':ti,ab,kw OR 'mk3475':ti,ab,kw OR 'immune checkpoint inhibitor'/exp OR 'immune checkpoint inhibitors' OR 'immune checkpoint inhibitor' OR 'immune checkpoint blockers' OR 'immune checkpoint blockade' OR 'immune checkpoint inhibition' OR 'pd l1 inhibitors' OR 'pd l1 inhibitor' OR 'programmed death ligand 1 inhibitors' OR 'pd 1 pd l1 blockade' OR 'ctla 4 inhibitors' OR 'ctla 4 inhibitor' OR 'pd 1 inhibitors' OR 'pd 1 inhibitor' OR 'cytotoxic t lymphocyte associated protein 4 inhibitors' OR 'cytotoxic t lymphocyte associated protein 4 inhibitor' OR 'programmed cell death protein 1 inhibitor' OR 'programmed cell death protein 1 inhibitors') AND ('triple negative breast cancer'/exp OR 'triple negative breast neoplasms' OR 'triple negative breast neoplasm' OR 'triple negative breast cancer' OR 'triple negative breast cancers' OR 'er negative pr negative her2 negative breast cancer' OR 'metastatic triple-negative breast cancer' OR 'tnbc' OR 'triple negative breast carcinoma' OR 'triple negative breast carcinomas' OR 'triple receptor negative breast cancer' OR 'triple receptor negative breast cancers' OR 'triple negative bc' OR 'triple-negative metastatic breast cancer') AND ('randomized controlled trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR 'randomized':ti,ab,kw OR 'placebo':ti,ab,kw OR 'drug therapy' OR 'randomly':ti,ab,kw OR 'trial':ti,ab,kw OR 'groups':ti,ab,kw) NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp)

Cochrane Library[10] [11]	(atezolizumab OR "anti-PDL1" OR "MPDL3280A" OR "MPDL-3280A" OR "Tecentriq" OR "MPDL-3280A" OR "monoclonal antibody mpdl3280a" OR "MPDL3280A" OR pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR "SCH 900475" OR "MK 3475" OR "mk3475" OR "ro5541267" OR "monoclonal antibody mpdl 3280a" OR "Immune Checkpoint Inhibitors" OR "Immune Checkpoint Inhibitor" OR "Immune Checkpoint Blockers" OR "Immune Checkpoint Blockade" OR "Immune Checkpoint Inhibition" OR "PD L1 Inhibitors" OR "PD L1 Inhibitor" OR "Programmed Death Ligand 1 Inhibitors" OR "PD 1 PD L1 Blockade" OR "CTLA 4 Inhibitors" OR "CTLA 4 Inhibitor" OR "PD 1 Inhibitors" OR "PD 1 Inhibitor" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitors" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors");ti,ab,kw AND ("Triple Negative Breast Neoplasms" OR "Triple Negative Breast Neoplasm" OR "Triple Negative Breast Cancer" OR "Triple Negative Breast Cancers" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Cancer" OR "metastatic triple-negative breast cancer" OR "TNBC" OR "triple negative breast carcinoma" OR "triple negative breast carcinomas" OR "triple receptor negative breast cancer" OR "triple receptor negative breast cancers" OR "triple negative BC" OR "triple-negative metastatic breast cancer" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Neoplasms" OR "triple-negative subset of breast cancer");ti,ab,kw AND ("randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials" OR "controlled clinical trial" OR "controlled clinical trials" OR randomized OR placebo OR "drug therapy" OR randomly OR trial OR trials OR groups)
------------------------------	--

Normas de Submissão para Revisão Sistemática – Revista Medical Oncology (Springer)

1. Perfil do Manuscrito (Revisão Sistemática / Meta-Análise)

- **Adesão Obrigatória:** O texto deve seguir rigorosamente as recomendações do protocolo **PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).
- **Limites Estruturais:** Limite máximo de **10.000 palavras**, até **100 referências** bibliográficas e no máximo **10 figuras ou tabelas**.
- **Carta de Apresentação (Cover Letter):** Deve ser enviada em papel timbrado institucional (ou justificando o uso de e-mail não institucional). Exige-se incluir um resumo do histórico de publicações dos autores sobre o tema, listando os títulos completos e DOIs das pesquisas originais prévias.
- **Nota sobre IA:** O uso de Modelos de Linguagem de Grande Porte (LLMs/ChatGPT) **não** qualifica autoria. Se utilizado para suporte metodológico ou escrita estrutural, deve ser documentado na seção de *Métodos*. O uso puramente para revisão gramatical humana não precisa ser declarado.

2. Estrutura da Página de Título e Texto

- **Identificação:** Título conciso/informativo, afiliação institucional completa dos autores, e-mail ativo do autor correspondente e o **ID ORCID** de 16 dígitos (obrigatório para o autor correspondente).
- **Resumo (Abstract):** Texto corrido entre **150 e 250 palavras**, livre de abreviações indefinidas ou referências.
- **Palavras-chave:** Inclusão de **4 a 6 termos** para indexação.
- **Formatação Geral:** Arquivo em formato **.docx** (Word 2007 ou superior). Fonte padrão (ex: *Times New Roman*, tamanho 10), itálico apenas para ênfase e termos científicos, numeração automática de páginas e recuos por tabulação (nunca barra de espaço). Hierarquia de títulos limitada a no máximo 3 níveis.
- **Abreviações e Siglas:** Devem ser definidas por extenso na primeira menção no texto e mantidas consistentes.

3. Normas para Ilustrações (Figuras e Tabelas)

- **Tabelas:** Criadas nativamente no Word (função tabela, não planilha). Numeradas sequencialmente em algarismos arábicos, citadas em ordem consecutiva no texto e acompanhadas de legenda explicativa. Notas de rodapé identificadas por letras minúsculas sobrescritas.
- **Gráficos e Forest Plots (Figuras):** Enviados em formato vetorial (EPS) ou TIFF (mínimo de 300 dpi para meios-tons e 600 a 1200 dpi para artes lineares/combinadas).
- **Acessibilidade de Figuras:** As cores dos *forest plots* ou diagramas de fluxo devem ser distinguíveis caso convertidas para preto e branco (escala de cinza). O contraste do texto interno deve ser de no mínimo 4,5:1. Não incluir títulos dentro da

imagem; colocá-los estritamente nas legendas do arquivo de texto, iniciando com **Fig. X** em negrito.

4. Padrão de Citações e Referências

- **Citação no Texto:** Identificada por números consecutivos **entre colchetes** (ex: [1], [1-3, 7]). O formato autor-data só é aceito se integrado à prosa (ex: Becker e Seligman [5]).
- **Lista de Referências:** Organizada em ordem numérica de aparecimento. Deve incluir apenas artigos publicados ou formalmente aceitos. É mandatório incluir o link completo do DOI (ex: <https://doi.org/...>).
- **Formatação de Periódicos:** Seguir a abreviação padrão da revista conforme o ISSN LTWA (ex: Smith JJ. O mundo da ciência. Am J Sci. 1999;36:234–5.).

5. Seção Pós-Texto: Declarações e Afirmações Obrigatórias

Esta seção deve ser inserida imediatamente após as Referências e antes do início das figuras/tabelas. A ausência de qualquer um dos tópicos abaixo resulta na devolução imediata do manuscrito:

- **Financiamento (*Funding*):** Declarar as agências de fomento e números de concessão de bolsas ou registrar: *"Os autores declaram que não receberam quaisquer fundos, bolsas ou outro tipo de apoio durante a preparação deste manuscrito."*
- **Conflitos de Interesse (*Conflicts of Interest*):** Divulgar relações financeiras ou não financeiras dos últimos 3 anos que possam gerar vieses. Se inexistentes, declarar: *"Os autores não têm quaisquer interesses financeiros ou não financeiros relevantes a declarar."*
- **Contribuição dos Autores (*Authors' Contributions*):** Especificar o papel de cada pesquisador (idealmente usando a Taxonomia CRediT: Conceitualização, Metodologia, Análise Formal, Redação, etc.).
- **Disponibilidade de Dados (*Data Availability*):** Como se trata de uma meta-análise, indicar onde os dados brutos e os *inputs* estatísticos do software (RevMan 5.4) podem ser acessados (ex: *"Os conjuntos de dados gerados e analisados durante o presente estudo estão disponíveis mediante solicitação razoável ao autor correspondente."*).
- **Aprovação Ética (*Ethics Approval*):** Indicar a dispensa ou conformidade ética (ex: *"Por se tratar de uma revisão sistemática e meta-análise de dados secundários de domínio público, o presente estudo não necessitou de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa."*).



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAÇÃO ELETRÔNICA
DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO NA BASE DE DADOS DA
BIBLIOTECA**

1. Identificação do material bibliográfico:

[] Monografia [X] TCC Artigo

Outro: _____

2. Identificação do Trabalho Científico:

Curso de Graduação: Bacharelado em Medicina

Centro: Campus Senador Helvídio Nunes de Barros

Autor(a): Rafaella Araújo Freita

E-mail (opcional): rafaellafreita00@gmail.com

Orientador (a): Prof. Dr.^a Fátima Regina Nunes de Sousa

Instituição: Universidade Federal do Piauí

Membro da banca: Prof. Me. Paulo Victor Amorim Marques

Instituição: Universidade Federal do Piauí

Membro da banca: Prof. Dr.^a Verônica Lourdes Lima Batista Maia

Instituição: Universidade Federal do Piauí

Membro da banca: _____

Instituição: _____

Titulação obtida: Aprovado

Data da defesa: 10 / 07 / 2026

Título do trabalho: EFETIVIDADE DO ATEZOLIZUMABE E PEMBROLIZUMABE NO TRATAMENTO DO CÂNCER
DE MAMA TRIPLO NEGATIVO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

3. Informações de acesso ao documento no formato eletrônico:

Liberação para publicação:

Total: ☒

Parcial: ☐. Em caso de publicação parcial especifique a(s) parte(s) ou o(s) capítulos(s) a serem publicados: _____

.....

TERMO DE AUTORIZAÇÃO

Considerando a portaria nº 360, de 18 de maio de 2022 que dispõe em seu Art. 1º sobre a conversão do acervo acadêmico das instituições de educação superior - IES, pertencentes ao sistema federal de ensino, para o meio digital, autorizo a Universidade Federal do Piauí - UFPI, a disponibilizar gratuitamente sem ressarcimento dos direitos autorais, o texto integral ou parcial da publicação supracitada, de minha autoria, em meio eletrônico, na base dados da biblioteca, no formato especificado* para fins de leitura, impressão e/ou *download* pela *internet*, a título de divulgação da produção científica gerada pela UFPI a partir desta data.

Local: Picos, Piauí

Data: 06 / 08 / 2026

Documento assinado digitalmente



RAFAELLA ARAUJO FREITA
Data: 06/08/2026 14:54:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura do(a) autor(a): _____

* **Texto** (PDF); **imagem** (JPG ou GIF); **som** (WAV, MPEG, MP3); **Vídeo** (AVI, QT).