REVISTA CIENTÍFICA DA FAMINAS

Artigo recebido em 30 de setembro de 2025.
Aceito para publicação em 20 de março de 2026.

https://doi.org/10.54397/rcfaminas.v21i2.1067

Linfócitos infiltrantes de tumor no microambiente tumoral: relevância diagnóstica, prognóstica e terapêutica.

Tumor-infiltrating lymphocytes in the tumor microenvironment: diagnostic, prognostic, and therapeutic relevance.

Letícia Brum Leal[1], Ana Alice Reis Portes[1], Ana Beatriz Ferreira de Sousa[1] e Patrícia Rocha Martins[1,2]

[1] Centro Universitário FAMINAS, Muriaé-MG, Brasil.

[2] Hospital do Câncer de Muriaé, Fundação Cristiano Varella, Muriaé-MG, Brasil.

Resumo:

O microambiente tumoral (TME) constitui um ecossistema complexo, formado não apenas por células neoplásicas, mas também é composto pela matriz extracelular, vasos sanguíneos, células do sistema imunológico e múltiplos fatores solúveis que interagem de maneira dinâmica. Entre esses componentes, os linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) destacam-se como mediadores centrais da resposta imune antitumoral, cuja presença, densidade, distribuição e fenótipo têm sido associados a melhores desfechos clínicos em diversas neoplasias. Apesar disso, sua avaliação histopatológica ainda carece de padronização diagnóstica. Esta revisão analisou estudos publicados de 2018 a 2025, enfatizando e os mecanismos de evasão imunológica das células tumorais e o papel da resposta inflamatória na progressão do câncer. As evidências sugerem que a caracterização detalhada dos TILs pode auxiliar na estratificação prognóstica, seleção de possíveis candidatos à imunoterapia e no aprofundamento do entendimento das interações imune-tumorais no TME. A incorporação dessa análise à prática anatomopatológica representa um avanço relevante na oncologia, com potencial para impulsionar estratégias terapêuticas mais personalizadas e eficazes.

Palavras-chave: Microambiente tumoral; Linfócitos infiltrantes tumorais (TILs); Evasão imunológica; Prognóstico; Resposta inflamatória.

Abstract:

The tumor microenvironment (TME) constitutes a complex ecosystem composed not only of neoplastic cells but also of the extracellular matrix, blood vessels, immune cells, and multiple soluble factors that interact dynamically. Among these components, tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) stand out as central mediators of the antitumor immune response, whose presence, density, distribution, and phenotype have been associated with improved clinical outcomes in several malignancies. Nevertheless, their histopathological assessment still lacks diagnostic standardization. This review analyzed studies published over the past five years, emphasizing the mechanisms of tumor immune evasion and the role of the inflammatory response in cancer progression. The evidence suggests that detailed characterization of TILs may assist in prognostic stratification, in selecting candidates for immunotherapy, and in deepening the understanding of immune–tumor interactions within the TME. The integration of such analyses into routine pathological practice represents a significant advance in oncology, with the potential to drive more personalized and effective therapeutic strategies.

Keywords: *Tumor microenvironment; Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs); Immune evasion; Prognosis; Inflammatory response.*

1. **Introdução**

O câncer constitui uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, representando um desafio de saúde pública, na pesquisa científica e na prática clínica. A complexidade biológica dos tumores vai além da proliferação desordenada das células neoplásicas, já que a massa tumoral é formada por um microambiente tumoral (TME) dinâmico que sofre grande influência das células tumorais e, simultaneamente, atua sobre seu comportamento. Essa comunicação bidirecional desempenha um papel determinante na progressão da doença e na resposta ao tratamento (Mao *et al*., 2021; Bai *et al*., 2022).

O TME é composto por uma diversidade de componentes celulares e não celulares, incluindo as células neoplásicas, células imunológicas, células residentes teciduais, células endoteliais e a matriz extracelular. O sistema imunológico participa com um infiltrado heterogêneo de células, no qual diversas subpopulações celulares podem atuar na construção de uma resposta antitumoral ou contribuir para a evolução da neoplasia (Lin *et al*., 2020; Kumar *et al*., 2021).

Dentre os elementos imunológicos presentes no microambiente tumoral, destacam-se os linfócitos infiltrantes do tumor (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TILs*), os macrófagos associados ao tumor (*Tumor-Associated Macrophages, TAMs*) e as células dendríticas, que desempenham funções cruciais na modulação da resposta imune antitumoral (Souza *et al*., 2022; Laumont; Nelson, 2023). A literatura científica indica que a presença de um microambiente inflamatório pode tanto favorecer a eliminação das células tumorais, por meio da ativação de mecanismos citotóxicos mediados pelos linfócitos T $CD8^+$, quanto favorecer a progressão da doença, especialmente quando há predomínio de células com perfil imunossupressor, como os macrófagos do tipo M2, células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) (Sheng *et al*., 2025) e as células T reguladoras (*Tregs*) (Bonavita *et al*., 2020; Chen *et al*., 2023). Dessa forma, a composição celular e funcional desse microambiente torna-se um fator essencial para a determinação do prognóstico e definição da melhor abordagem terapêutica (Kuklinski *et al*., 2018; Panahi *et al*., 2023).

Nesse contexto, a análise histopatológica dos TILs surge como uma ferramenta indispensável para a compreensão da dinâmica tumoral e para personalização das estratégias terapêuticas (Gkegka *et al*., 2023; Alwosaibai *et al*., 2024). Evidências indicam que uma elevada densidade de TILs em determinados tipos de câncer, como o melanoma e o câncer de

mama triplo-negativo, está associada a um melhor desfecho clínico, uma vez que reflete uma resposta imunológica ativa contra o tumor (Zhang; Zhang, 2020; Bai *et al*., 2022), sendo, para este último, fator prognóstico independente (Boissière-Michot *et al*., 2024).

Por outro lado, sabe-se que não apenas a presença de TILs nos tecidos são o bastante para a resposta imunológica efetiva, pois a expressão de moléculas imunorreguladoras pode induzir a anergia ou apoptose dos linfócitos T, como é o caso da molécula PD-1 (*programmed cell death* 1) e seus ligantes de morte celular programada 1 e 2 (PD-L1 e PD-L2). PD-1 é um receptor de superfície celular, expresso em células T, que atua como um "ponto de controle" (*immune checkpoint)* do sistema imunológico, inibindo a sua atividade para prevenir doenças autoimunes. Ao ligar-se aos seus ligantes, como o PD-L1, o PD-1 impede as células T de atacarem as células do corpo (Sharpe *et al*., 2018). As células tumorais utilizam este sistema e expressam altas quantidades de PD-L1, suprimindo a resposta imune. As imunoterapias têm explorado esse conhecimento com o uso de inibidores de *checkpoints* imunológicos, que bloqueiam essa inibição e permitem a ativação da resposta imune antitumoral (Wang *et al*., 2023; Merali *et al*., 2024). Assim, a caracterização histopatológica do microambiente inflamatório não apenas auxilia no diagnóstico e prognóstico das neoplasias, mas também fornece subsídios fundamentais para a seleção de pacientes elegíveis a terapias mais direcionadas e eficazes, como a imunoterapia (Cunha *et al*., 2014; Mao *et al*., 2021).

Considerando a importância crescente da imunoterapia no tratamento oncológico e a necessidade de biomarcadores preditivos confiáveis, torna-se imperativo aprofundar o conhecimento sobre o TME. Dessa maneira, este estudo discute a relevância da análise histopatológica das células inflamatórias no TME, enfatizando sua influência no prognóstico, na resposta terapêutica e nas perspectivas futuras para o manejo clínico das neoplasias. A partir dessa abordagem, busca-se contribuir para o avanço do entendimento sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na progressão do câncer e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas cada vez mais precisas e personalizadas.

2. **Materiais e Métodos**

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica com o objetivo de analisar e integrar as evidências mais recentes sobre a análise histopatológica das células inflamatórias no microambiente tumoral, com ênfase em suas implicações para o prognóstico, evasão imunológica e resposta inflamatória nos tumores. A pesquisa foi realizada com base em artigos

publicados nos últimos anos, utilizando a base de dados PubMed, reconhecida por sua abrangência e qualidade científica.

A busca foi conduzida utilizando as palavras-chave: microambiente tumoral (TME), linfócitos infiltrantes tumorais (TILs), evasão imunológica, prognóstico e resposta inflamatória, selecionadas por sua relevância ao tema central da revisão. Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: publicações entre 2018 e 2025, com foco na análise de células inflamatórias no microambiente tumoral, especialmente linfócitos e suas interações com células tumorais. Além disso, foram incluídos apenas artigos experimentais, observacionais e moleculares que investigaram a influência dos TILs no prognóstico e na resposta imunológica. Artigos que não abordavam diretamente a interação entre linfócitos e TME ou que estavam fora do escopo da histopatologia foram excluídos. A pesquisa limitou-se a artigos em inglês ou português.

A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando operadores booleanos (AND, OR) para combinar as palavras-chave e otimizar a filtragem dos artigos relevantes. A triagem ocorreu em duas etapas: na primeira, foram analisados títulos e resumos dos artigos selecionados; na segunda, a leitura completa dos textos permitiu verificar se atendiam aos critérios de inclusão. A partir dessa análise, foram selecionados os estudos mais pertinentes à temática proposta.

Após a seleção dos artigos, a análise qualitativa foi conduzida com base em três aspectos principais: a análise histopatológica das células inflamatórias no TME, os mecanismos de evasão imunológica e o impacto dos TILs no prognóstico e na resposta imunológica. A análise histopatológica concentrou-se na avaliação dos TILs e nas metodologias empregadas para sua identificação. Além disso, a revisão investigou os mecanismos pelos quais os tumores modulam a resposta imune, com foco nos TILs e suas interações com as células tumorais. A análise também abordou o impacto dos TILs na resposta terapêutica, especialmente em relação à imunoterapia e ao prognóstico de pacientes com diferentes tipos de câncer.

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada com base nas diretrizes da PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), considerando aspectos como a clareza dos objetivos, a adequação das metodologias, a qualidade estatística dos estudos e a relevância dos resultados. A síntese dos dados foi realizada de forma descritiva, com a integração das evidências qualitativas de cada estudo. Os resultados foram agrupados conforme os temas centrais: a importância dos TILs no microambiente tumoral

(*Tumor Microenvironment* - TME), a evasão imunológica mediada por células tumorais e o impacto dos TILs no prognóstico e na resposta ao tratamento.

A discussão foi complementada com a literatura adicional não incluída na análise tabulada, com o objetivo de contextualizar os achados desta revisão.

3. **Resultados e discussão**

Inicialmente um total de 31 artigos foram selecionados. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os estudos selecionados para leitura na íntegra contemplaram diferentes dimensões do TME, com ênfase na densidade, distribuição espacial e perfil fenotípico dos TILs, na presença e organização de estruturas linfoides terciárias (TLSs), na expressão de moléculas imunorreguladoras, como PD-L1 e na associação desses marcadores com a resposta à imunoterapia. Assim, após a remoção dos artigos que não contemplavam os critérios de inclusão e exclusão, um total de 18 artigos permaneceram para as análises. As principais características metodológicas, bem como os achados centrais dos estudos incluídos, encontram-se sistematizados na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos e principais achados relacionados ao microambiente tumoral.

Autor (ano)	**Tipo de tumor**	**Desenho do estudo**	**Principais achados**	**Relevância clínica**
Bai *et al*. (2022)	Tumores sólidos	Estudo observacional	Alta densidade de TILs associada a resposta antitumoral eficaz	Melhor sobrevida e maior resposta à imunoterapia
Lin *et al*. (2020)	Tumores sólidos	Estudo observacional	$CD8^+$ associados a melhor resposta antitumoral; subtipos modulam o TME	Valor prognóstico do perfil imunofenotípico
Souza *et al*. (2022)	Tumores sólidos	Estudo observacional	PD-L1 e densidade de TILs impactam prognóstico	Biomarcador dependente do contexto
Chen *et al*. (2023)	Tumores sólidos	Estudo observacional	Tumores “quentes” respondem melhor à imunoterapia; PD-L1 associado à evasão	Estratificação terapêutica

Alwosaibai *et al*. (2024)	Tumores sólidos	Revisão clínica	Correlação entre expressão de PD-L1 e densidade de TILs $CD8^+$	Seleção de pacientes para imunoterapia
Qin *et al*. (2022)	Câncer colorretal	Revisão sistemática	TILs associam-se ao melhor prognóstico no câncer colorretal, especialmente linfócitos T $CD8^+$.	Sugere uso dos TILs como biomarcadores prognósticos e terapêuticos.
Bonavita *et al*. (2020)	Tumores sólidos	Estudo experimental	IFN-γ promove ativação imune e indução de mecanismos de escape tumoral	Papel dual na progressão tumoral
Panahi *et al*. (2023)	Tumores sólidos	Estudo observacional	Perfil inflamatório e estado funcional dos TILs associados à resposta à imunoterapia	Ativação imune como determinante prognóstico e preditivo
Zhang; Zhang (2020)	Melanoma e câncer de pulmão	Revisão sistemática	Tumores com maior densidade de TILs respondem melhor à imunoterapia	TILs como biomarcador preditivo
Merali *et al*. (2024)	Adenocarcinoma pancreático	Estudo translacional	TLSs associadas a melhor resposta imune e sobrevida	Biomarcador prognóstico
Boissière-Michot *et al*. (2024)	Câncer de mama triplo-negativo	Estudo observacional	Alta densidade de TILs e presença de TLSs associadas a melhor prognóstico	Fator prognóstico independente
Gkegka *et al*. (2023)	Tumores sólidos	Revisão sistemática	Ausência de padronização na avaliação de TILs	Limitação para aplicação clínica
Cai *et al*. (2024)	Câncer colorretal	Estudo observacional	TLSs com predomínio de *Tregs* associadas à modulação negativa da resposta imune	Heterogeneidade funcional das TLSs
Sharpe; Pauken (2018)	Múltiplos tumores	Revisão narrativa	Síntese de estudos pré-clínicos,	Fundamenta o uso da imunoterapia e

			translacionais e clínicos sobre *checkpoints* imunológicos	apoia a busca por biomarcadores preditivos e terapias combinadas
Zheng *et al*. (2023)	Câncer de ovário	Estudo experimental	IFN-γ induz expressão de HLA-E e redução da citotoxicidade de células NK	Mecanismo de evasão imunológica
Sheng *et al*. (2025)	Tumores sólidos	Estudo experimental	Predomínio de células imunossupressoras associado a pior prognóstico	TLSs como biomarcador prognóstico
Li *et al*. (2020)	Câncer oral	Estudo observacional	Presença de TLSs e TILs associada a melhor resposta imune e prognóstico tumoral.	TLSs e infiltrado linfocitário podem atuar como biomarcadores prognósticos no câncer oral.
Reis; Machado (2020)	Câncer de pulmão	Revisão clínica	Alta expressão de PD-L1 associada a melhor resposta à imunoterapia em tumores com alto infiltrado imune	Papel contextual de PD-L1

Fonte: Autores

3.1 Linfócitos infiltrantes de tumor (TILs)

Conforme apresentado na Tabela 1, a maioria dos estudos incluídos demonstrou associação significativa entre elevada densidade de TILs, particularmente linfócitos T $CD8^+$, e evolução clínica mais favorável em diferentes neoplasias sólidas (Bai *et al*., 2022; Lin *et al*., 2020; Qin *et al*., 2022; Alwosaibai *et al*., 2024). Por outro lado, microambientes com maior densidade de populações celulares com fenótipo imunossupressor foram consistentemente relacionados ao prognóstico adverso e a piores desfechos clínicos (Bonavita *et al*., 2020; Cai *et al*., 2024; Chen *et al*., 2023; Sheng *et al*., 2025).

Os achados demonstram que a composição imunológica do TME exerce influência significativa sobre o prognóstico e a resposta às intervenções terapêuticas, ainda que esse efeito

varie conforme o subtipo histológico, o compartimento anatômico analisado e o perfil funcional das populações imunes infiltrantes (Zhang; Zhang, 2020; Bai *et al*., 2022; Panahi *et al*., 2023). A análise comparativa dos estudos evidencia relativa convergência quanto ao papel antitumoral dos linfócitos T $CD8^+$ (Lin *et al*., 2020; Bai *et al*., 2022); contudo, observa-se variabilidade relevante na magnitude do efeito prognóstico e na sua interpretação entre diferentes neoplasias (Zhang; Zhang, 2020; Gkegka *et al*., 2023; Boissière-Michot *et al*., 2024).

No melanoma (Zhang; Zhang, 2020), câncer de mama triplo-negativo (Boissière-Michot *et al*., 2024) e câncer colorretal (Qin *et al*., 2022; Cai *et al*., 2024) foram descritos a associação consistente entre elevada densidade de TILs $CD8^+$ e aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão (Bai *et al*., 2022; Panahi *et al*., 2023; Boissière-Michot *et al*., 2024). Em contraste, em tumores com estroma denso e perfil marcadamente imunossupressor, como o adenocarcinoma pancreático, a simples quantificação do infiltrado linfocitário não se mostrou suficiente para predizer benefício clínico equivalente, sugerindo que outros fatores possam inferir na balança imunológica. Tais observações sugerem que a eficácia antitumoral dos TILs depende não apenas de sua densidade, mas também de sua organização espacial, grau de ativação e integração ao contexto imunológico local (Panahi *et al*., 2023; Chen *et al*., 2023 Merali *et al*., 2024). Todos estes estudos utilizaram marcadores imunológicos para detecção de TILs.

Além dos resultados destes 18 artigos, outros estudos na literatura mostraram que TILs podem representar um biomarcador prognóstico e preditivo robusto em câncer de mama melanoma e colorretal, mesmo quando não foram utilizados a técnica de imunohistoquímica para fenotipagem dos subtipos de TILs (Salgado *et al.,* 2015; Isek *et al*., 2018; Loi *et al*., 2021; Leon-Ferre *et al*., 2024; Aung *et al*., 2025). A técnica de contagem de TILs em lâminas coradas com hematoxilina e eosina (HE) pode ser implementada na prática clínica para estes pacientes, especialmente em subtipos como o câncer de mama triplo-negativo e HER2+, onde a densidade de TILs está associada a melhor resposta à imunoterapia e maior sobrevida (Loi *et al*., 2021; Leon-Ferre *et al*., 2024). Guidelines internacionais, como as da European Society for Medical Oncology e da International Immuno-Oncology Biomarker Working Group, recomendam a inclusão da avaliação de TILs nos laudos patológicos de câncer de mama, sendo reconhecida como parâmetro relevante para decisão terapêutica e elegibilidade para imunoterapia (Salgado *et al*., 2015; Hendry *et al*., 2017).

O método visual padronizado para avaliação de TILs em HE, proposto pelo International Immuno-Oncology Biomarker Working Group, consiste na quantificação percentual dos

linfócitos no estroma tumoral em lâminas de HE, realizada por patologistas treinados, utilizando microscopia óptica convencional. O percentual de TILs é estimado em relação à área estromal total, com valores reportados de 0% a 100% (Salgado *et al*., 2015; Swisher *et al*., 2016; Hendry *et al*., 2017; Isek *et al*., 2018; Ly *et al*., 2024). Essa abordagem é acessível, de baixo custo e pode ser aplicada em ambientes com recursos limitados, pois utiliza lâminas já preparadas para diagnóstico histopatológico (Leon-Ferre *et al*., 2024). Apesar da praticidade, a técnica visual apresenta limitações importantes, como subjetividade e variabilidade intra/interobservador, especialmente em casos com TILs focal ou presença de necrose/apoptose tumoral, plasmócitos reativos ou áreas de infiltrado intenso (Swisher *et al*., 2022; Locy *et al*., 2022; Ly A 2024). Estudos demonstram que a concordância entre patologistas, medida pelo coeficiente de correlação intraclasse (ICC) é aceitável, mas pode variar conforme o limiar de TILs adotado e a experiência do avaliador (Swisher *et al*., 2022; Leon-Ferre *et al*., 2024).

Para superar essas limitações, soluções experimentais incluem: treinamento padronizado de patologistas por meio de cursos e plataformas online (exemplo: tilsbreastcancer.org), que aumentam a acurácia e reduzem a variabilidade; integração de imunohistoquímica para marcadores como CD3 e CD8, análise gênica e algoritmos de inteligência artificial para automatizar e refinar a contagem de TILs, com validação frente ao método visual (Maibach *et al*., 2020; Loi *et al*., 2022; Locy *et al*., 2022; Ly *et al*., 2024; Aung *et al*., 2025). Métodos automatizados, como softwares de análise de imagem e machine learning, têm demonstrado boa concordância com a avaliação manual e podem ser incorporados à rotina após validação local (Maibach *et al*., 2020; Aung *et al*., 2025). Para implementação clínica, recomenda-se: treinamento sistemático de patologistas, validação local dos métodos de contagem, integração dos resultados de TILs com protocolos de imunoterapia e pesquisa clínica, e participação em iniciativas de padronização internacional (Loi *et al*., 2021; Leon-Ferre *et al*., 2024; Ly A *et al*., 2024). A adoção ampla depende de estudos prospectivos que confirmem o valor prognóstico e preditivo dos TILs, além da harmonização dos critérios de avaliação entre diferentes centros (Leon-Ferre *et al*., 2024). Em resumo, a contagem de TILs em lâminas HE é viável e clinicamente relevante, desde que acompanhada de treinamento, padronização e, quando possível, complementação por métodos experimentais que aumentem a precisão e a utilidade clínica do biomarcador.

3.2 Estruturas linfoides terciárias (TLSs)

A presença de estruturas linfoides terciárias (Tertiary Lymphoid Structures, TLSs) no TME mostrou-se correlacionada a maior recrutamento e organização de células imunes, bem como a melhores desfechos clínicos em tumores de mama triplo-negativos (Boissière-Michot *et al*., 2024), colorretais (Cai *et al*., 2024; Qin *et al*., 2022) e no adenocarcinoma pancreático (Merali *et al*., 2024). Nesse contexto, a presença concomitante de TILs e estruturas organizadas, como as TLSs, foi apontada como condição necessária para conferir maior robustez ao impacto prognóstico (Merali *et al*., 2024). Adicionalmente, a composição imunocelular dessas estruturas constitui fator determinante de seu impacto prognóstico, sobretudo quando há predomínio de linfócitos T reguladores, circunstância associada à redução do benefício clínico observado (Cai *et al*., 2024).

A avaliação comparativa dos estudos que investigaram TLSs reforça a ideia de uma heterogeneidade funcional no TME. Li *et al*. (2020) observaram associação entre a presença dessas estruturas e melhor prognóstico tumoral. (Li *et al*., 2020). Assim como, Cai *et al*. (2024) observaram que TLSs enriquecidas por linfócitos T reguladores podem atenuar ou mesmo neutralizar esse efeito favorável (Cai *et al*., 2024). De maneira análoga, no câncer de mama triplo-negativo, Boissière-Michot *et al*. (2024) relataram correlação entre TLSs periféricas e aumento da sobrevida, ressaltando a relevância da localização anatômica e da composição celular dessas estruturas (Boissière-Michot *et al*., 2024). Em conjunto, esses dados indicam que as TLSs não constituem marcadores prognósticos universais, mas sim nichos imunológicos dinâmicos e funcionalmente heterogêneos, cujo impacto clínico decorre do equilíbrio entre populações efetoras e reguladoras no microambiente tumoral.

3.3 Expressão de PD-L1

A expressão de PD-L1 apresentou associação consistente com elevada densidade de TILs intratumorais, especialmente de linfócitos T $CD8^+$ (Alwosaibai *et al*., 2024), conforme sintetizado na Tabela 1. Essa relação foi descrita em múltiplas neoplasias sólidas e apontada como variável relevante tanto para estratificação prognóstica quanto para definição de elegibilidade a terapias baseadas em inibidores de *checkpoints* imunológicos (Sharpe; Pauken, 2018).

Os estudos incluídos revelam achados aparentemente paradoxais. Em neoplasias como melanoma e câncer de pulmão de não pequenas células, níveis elevados dessa molécula correlacionaram-se com maior densidade de TILs e melhor resposta aos inibidores de

checkpoint imunológico (Alwosaibai *et al*., 2024; Reis; Machado, 2020). Em contrapartida, em tumores com escassa infiltração, a positividade para PD-L1 não se associou a benefício prognóstico significativo, em consonância com os resultados de Souza *et al*. (2022), que questionam seu valor preditivo quando analisado de forma isolada (Souza *et al*., 2022). Esses dados indicam que a expressão de PD-L1 deve ser compreendida como marcador dependente do contexto imunológico, possivelmente refletindo a existência de resposta imune prévia, e não como variável prognóstica autônoma.

3.4 Interferon-gamma (IFN-γ) e outras citocinas

A avaliação do papel do IFN-γ evidencia comportamento dual no organismo. Bonavita *et al*. (2020) demonstraram que a sinalização mediada por essa citocina favorece o recrutamento de células efetoras e a consolidação de um microambiente inflamatório com potencial antitumoral. Por outro lado, Zheng *et al*. (2023) observaram que o IFN-γ pode induzir a expressão de antígeno leucocitário humano do tipo E (*Human Leukocyte Antigen* E, HLA-E), que regula o sistema imune para identificar as moléculas como "próprias", mecanismo associado à inibição da citotoxicidade mediada por células natural killer (NK) e à evasão imunológica. Tal ambivalência encontra respaldo no conceito de imunoesculpimento tumoral, segundo o qual pressões imunológicas iniciais podem selecionar clones resistentes, contribuindo para a progressão tumoral e para a refratariedade terapêutica (Zheng *et al*., 2023; Bonavita *et al*., 2020).

A modulação do TME pela ação do IFN-γ foi identificada como mediador central de vias imunológicas antitumorais (Bonavita *et al*., 2020). Os achados indicam sua participação na ativação da resposta imune efetora, concomitantemente à indução de mecanismos adaptativos de evasão imunológica, incluindo a regulação positiva de moléculas com função inibitória sobre a atividade citotóxica (Zheng *et al*., 2023; Bonavita *et al*., 2020).

Além do IFN-γ outras citocinas também são importantes no TME. As principais citocinas imunossupressoras que modulam o TME são IL-10, IL-1β, IL-27. Essas citocinas são secretadas por TAMs, células dendríticas e TILs, promovendo tolerância imunológica e evasão tumoral (Taube *et al*., 2015; Chen *et al*., 2019; Pu *et al*. 2022; Hirayama *et al*., 2023).

A IL-10 é um potente imunossupressor, inibindo a função de células T efetoras e promovendo a expressão de PD-L1 em monócitos/macrófagos por ativação de STAT3, o que contribui para a exaustão de linfócitos T e resistência à imunoterapia (Taube *et al*., 2015; Chen

et al., 2019; Pu *et al*., 2022). IL-1β também está elevada no microambiente tumoral, especialmente em macrófagos, e atua sinergicamente com IFN-γ para induzir a expressão de PD-L1 em células tumorais via ativação da via MAPK, intensificando a imunossupressão (Hirayama *et al*., 2023). IL-27 pode induzir PD-L1 em células tumorais por ativação de STAT1, enquanto IFN-γ é o indutor mais potente de PD-L1, promovendo o fenômeno de resistência adaptativa, onde a resposta imune inicial estimula mecanismos de escape tumoral (Taube *et al*., 2015; Boussiotis *et al*., 2016; Chen *et al*., 2019).

A expressão de PD-1 em linfócitos T é aumentada em ambientes ricos em citocinas imunossupressoras, especialmente quando há ativação crônica por antígenos tumorais e presença de IL-10 e IFN-γ, levando à exaustão funcional dessas células (Boussiotis *et al*., 2016; Dong *et al*., 2017; Ortega *et al*., 2024). Já a expressão de PD-L1 em células tumorais e imunológicas é diretamente regulada por essas citocinas, sendo um marcador de microambiente tumoral imunossuprimido e correlacionando-se com pior prognóstico e menor resposta a imunoterapia (Taube *et al*., 2015; Zerdes *et al*., 2018; Chen *et al*., 2019; Kalantari *et al*., 2020; Hirayama *et al*., 2023). Em suma, IL-10, IL-1β, IL-27 e IFN-γ são citocinas-chave que modulam o microambiente tumoral, promovendo a expressão de PD-1 e PD-L1 e favorecendo a evasão tumoral por exaustão de linfócitos T e tolerância imunológica (Taube *et al*., 2015; Boussiotis *et al*., 2016; Chen *et al*., 2019; Pu *et al*., 2022; Hirayama *et al*., 2023).

3.5 Perfil imunológico tumoral e resposta à imunoterapia

A comparação entre tumores classificados como imunologicamente “quentes” e “frios”, conforme descrito por Chen *et al*. (2023) e Zhang & Zhang (2020), reforça a natureza multifatorial da resposta à imunoterapia. Neoplasias caracterizadas por elevada densidade de infiltrado imune, presença de TLSs funcionais e ativação de vias inflamatórias (tumores quentes) apresentam maior probabilidade de resposta a bloqueadores de PD-1/PD-L1. Assim, tumores caracterizados por maior densidade de infiltrado imune e organização imunológica mais estruturada apresentaram taxas superiores de resposta às terapias baseadas em inibidores de *checkpoints* imunológicos (Alwosaibai *et al*., 2024; Sharpe; Pauken, 2018). Em contraste, neoplasias com padrão imunológico com predomínio de mecanismos imunossupressores, mesmo na presença de TILs, tendem a exibir resistência terapêutica, ou seja, benefício clínico reduzido, mesmo quando expressam alvos moleculares potencialmente acionáveis, reduzindo o sucesso das abordagens terapêuticas disponíveis (Cai *et al*., 2024; Zheng *et al*., 2023).

Nesse cenário, a análise comparativa dos estudos evidencia que a avaliação isolada de um único biomarcador imunológico apresenta capacidade limitada para predizer desfechos clínicos ou estimar benefício terapêutico de forma consistente. Torna-se, portanto, imperativa uma abordagem multiparamétrica que integre variáveis quantitativas e qualitativas do infiltrado imune, incluindo densidade, fenótipo, distribuição topográfica e estado funcional dos linfócitos infiltrantes tumorais (TILs), bem como o grau de organização em estruturas linfoides terciárias (TLSs) e o perfil de expressão de moléculas imunorreguladoras. Sob essa perspectiva, consolida-se o conceito de imunograma tumoral como modelo analítico abrangente, potencialmente capaz de refinar a estratificação prognóstica e subsidiar estratégias de personalização da imunoterapia com maior acurácia preditiva.

Em síntese, a avaliação crítica dos estudos analisados demonstra que o TME não apenas reflete a dinâmica da resposta imune, mas também condiciona a eficácia das intervenções terapêuticas. Os TILs têm potencial como marcadores prognósticos e preditivos em diferentes neoplasias, pois sua quantidade e perfil no TME se associam à evolução clínica e à resposta ao tratamento. No entanto, sua incorporação à prática médica depende da adoção de métodos padronizados e reprodutíveis de detecção e quantificação. A ausência de critérios uniformes ainda limita sua aplicação clínica, tornando necessários estudos robustos que consolidem protocolos de avaliação e viabilizem seu uso rotineiro na tomada de decisão terapêutica. A incorporação sistemática desses parâmetros à rotina anatomopatológica configura etapa fundamental para o avanço da oncologia de precisão, particularmente no que se refere à seleção racional de pacientes candidatos à imunoterapia.

5. **Conclusão**

Os achados desta revisão demonstram que o TME exerce influência decisiva sobre o prognóstico e a resposta à imunoterapia. A densidade e o perfil funcional dos TILs, especialmente dos linfócitos T $CD8^+$, bem como a presença e a composição das TLSs, destacam-se como determinantes da eficácia da resposta imune antitumoral. Adicionalmente, a expressão de moléculas imunorreguladoras, como o PD-L1, e a atuação do IFN-γ evidenciam a complexidade e a heterogeneidade funcional desse microambiente. Para câncer de mama triplo negativo, melanoma e colorretal a quantificação de TILs em lâminas de HE, sem a necessidade de outros marcadores, se mostrou eficiente e deve ser adotada na prática clínica. Para os demais tipos de tumor, a análise imuno-histopatológica integrada, não apenas a quantificação de TILs, emerge como ferramenta prognóstica e preditiva relevante, com

potencial para orientar a seleção de pacientes e promover estratégias terapêuticas mais personalizadas no contexto da oncologia de precisão.

6. **Referências**

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), BRASIL. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-pembrolizumabe-nova-indicacao-3. Acesso em: 30 set. 2025.

AI, L.; XU, A.; XU, J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1248, p. 33–59, 2020.

ALWOSAIBAI, K.; ALRUWAII, Z. I.; MASHHOUR, M.; *et al*. Disgerminomas: germ cell tumors exhibit high PD-L1 expression and are associated with high TILs and good prognosis. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 24191, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-024-74192-z. Acesso em: 30 set. 2025.

AUNG, T. N.; LIU, M.; SU, D.; *et al*. Pathologist-read vs AI-driven assessment of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma. **JAMA Network Open**, v. 8, n. 7, e2518906, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.18906. Acesso em: 23 fev. 2026.

BAI, Z.; ZHOU, Y.; YE, Z.; *et al*. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: the fundamental indication and application on immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 808964, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.808964. Acesso em: 30 set. 2025.

BENNANI, N. N.; ANSELL, S. M. Tumor microenvironment in T-cell lymphomas. **Cancer Treatment and Research**, v. 176, p. 69–82, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-99716-2_3. Acesso em: 30 set. 2025.

BONAVITA, E.; BROMLEY, C. P.; JONSSON, G.; *et al*. Antagonistic inflammatory phenotypes dictate tumor fate and response to immune checkpoint blockade. **Immunity**, v. 53, n. 6, p. 1215–1229.e8, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.020. Acesso em: 30 set. 2025.

BOISSIÈRE-MICHOT, F.; CHATEAU, M. C.; THÉZENAS, S.; *et al*. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1507371, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1507371. Acesso em: 30 set. 2025.

BOUSSIOTIS, V. A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 18, p. 1767–1778, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMra1514296. Acesso em: 23 fev. 2026.

CAI, D.; WANG, X.; YU, H.; *et al*. Infiltrating characteristics and prognostic value of tertiary lymphoid structures in resected gastric neuroendocrine neoplasm patients. **Clinical and Translational Immunology**, v. 13, n. 2, p. e1489, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cti2.1489. Acesso em: 30 set. 2025.

CASTRO, F.; CARDOSO, A. P.; GONÇALVES, R. M.; *et al*. Interferon-gamma at the crossroads of tumor immune surveillance or evasion. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 847, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00847. Acesso em: 30 set. 2025.

CHEN, C.; WANG, Z.; DING, Y.; QIN, Y. Tumor microenvironment-mediated immune evasion in hepatocellular carcinoma. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1133308, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1133308. Acesso em: 30 set. 2025.

CHEN, S.; CRABILL, G. A.; PRITCHARD, T. S.; *et al*. Mechanisms regulating PD-L1 expression on tumor and immune cells. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 7, n. 1, p. 305, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s40425-019-0770-2. Acesso em: 23 fev. 2026.

CUNHA, L. L.; MARCELLO, M. A.; WARD, L. S. The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis. **Endocrine-Related Cancer**, v. 21, n. 3, p. R85–R103, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1530/ERC-13-0431. Acesso em: 30 set. 2025.

DONG, Y.; SUN, Q.; ZHANG, X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 2, p. 2171–2186, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.18632/oncotarget.13895. Acesso em: 23 fev. 2026.

GKEGKA, A. G.; KOUKOURAKIS, M. I.; KATOTOMICHELAKIS, M.; GIATROMANOLAKI, A. The cancer microenvironment defines tumor-infiltrating lymphocyte density and tertiary lymphoid structure formation in laryngeal cancer. **Head and Neck Pathology**, v. 17, n. 2, p. 422–432, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12105-022-01517-7. Acesso em: 30 set. 2025.

GUO, Z.; ZHU, Z.; LIN, X.; *et al*. Tumor microenvironment and immunotherapy for triple-negative breast cancer. **Biomarker Research**, v. 12, p. 166, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s40364-024-00714-6. Acesso em: 30 set. 2025.

HENDRY, S.; SALGADO, R.; GEVAERT, T.; *et al*. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 24, n. 5, p. 235–251, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000162. Acesso em: 23 fev. 2026.

HIRAYAMA, A.; TANAKA, K.; TSUTSUMI, H.; *et al*. Regulation of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by interleukin-1β. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 1192861, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1192861. Acesso em: 23 fev. 2026.

ISEKI, Y.; SHIBUTANI, M.; MAEDA, K.; *et al*. A new method for evaluating tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer using hematoxylin and eosin-stained tumor sections. **PLoS One**, v. 13, n. 4, e0192744, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192744. Acesso em: 23 fev. 2026.

KALANTARI KHANDANI, N.; GHAHREMANLOO, A.; HASHEMY, S. I. Role of tumor microenvironment in the regulation of PD-L1. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 10, p. 6496–6506, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jcp.29671. Acesso em: 23 fev. 2026.

KUKLINSKI, L. F.; YAN, S.; LI, Z.; *et al*. VISTA expression on tumor-infiltrating inflammatory cells in primary cutaneous melanoma correlates with poor survival. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 67, n. 7, p. 1113–1121, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00262-018-2169-1. Acesso em: 30 set. 2025.

KUMAR, A.; WATKINS, R.; VILGELM, A. E. Cell therapy with TILs: training and taming T cells to fight cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 690499, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.690499. Acesso em: 30 set. 2025.

LAUMONT, C. M.; NELSON, B. H. B cells in the tumor microenvironment. **Cancer Cell**, v. 41, n. 3, p. 466–489, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.017. Acesso em: 30 set. 2025.

LEON-FERRE, R. A.; JONAS, S. F.; SALGADO, R.; *et al*. Tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer. **JAMA**, v. 331, n. 13, p. 1135–1144, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2024.3056. Acesso em: 23 fev. 2026.

LIN, B.; DU, L.; LI, H.; *et al*. Tumor-infiltrating lymphocytes: warriors fight against tumors powerfully. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 132, p. 110873, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110873. Acesso em: 30 set. 2025.

LI, Q.; LIU, X.; WANG, D.; *et al*. Prognostic value of tertiary lymphoid structure and tumour infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 24, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41368-020-00092-3. Acesso em: 30 set. 2025.

LOCY, H.; VERHULST, S.; COOLS, W.; *et al*. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 794175, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.794175. Acesso em: 23 fev. 2026.

LOI, S.; MICHIELS, S.; ADAMS, S.; *et al*. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 10, p. 1236–1244, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.007. Acesso em: 23 fev. 2026.

LY, A.; GARCIA, V.; BLENMAN, K. R. M.; *et al*. Training pathologists to assess stromal tumour-infiltrating lymphocytes. **Histopathology**, v. 84, n. 6, p. 915–923, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1111/his.15140. Acesso em: 23 fev. 2026.

MAIBACH, F.; SADOZAI, H.; SEYED JAFARI, S. M.; *et al*. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 2105, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02105. Acesso em: 23 fev. 2026.

MAO, X.; XU, J.; WANG, W.; *et al*. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment. **Molecular Cancer**, v. 20, n. 1, p. 131, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12943-021-01428-1. Acesso em: 30 set. 2025.

MERALI, N.; JESSEL, M. D.; ARBE-BARNES, E. H.; *et al*. Impact of tertiary lymphoid structures on prognosis and therapeutic response in pancreatic ductal adenocarcinoma**. HPB (Oxford)**, v. 26, n. 7, p. 873–894, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.hpb.2024.04.009.

ORTEGA, M. A.; BOARU, D. L.; DE LEON-OLIVA, D.; *et al*. PD-1/PD-L1 axis. **Journal of Molecular Medicine**, v. 102, n. 8, p. 987–1000, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00109-024-02463-3. Acesso em: 23 fev. 2026.

PALUSKIEVICZ, C. M.; CAO, X.; ABDI, R.; *et al*. T regulatory cells and priming the suppressive tumor microenvironment. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2453, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02453. Acesso em: 30 set. 2025.

PANAHI, M.; REZAGHOLIZADEH, F.; MOLLAZADEHGHOMI, S.; *et al*. The association between CD3+ and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in pancreatic adenocarcinoma. **Cancer Treatment and Research Communications**, v. 35, p. 100699, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100699. Acesso em: 30 set. 2025.

PU, Y.; JI, Q. Tumor-associated macrophages regulate PD-1/PD-L1 immunosuppression. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 874589, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.874589. Acesso em: 23 fev. 2026.

QIN, M.; CHEN, G.; HOU, J.; *et al*. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. **Bioengineering**, v. 13, n. 6, p. 14872–14888, 2022.

REIS, A. P.; MACHADO, J. A. N. Imunoterapia no câncer – inibidores do checkpoint imunológico. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 4, n. 1, p. 72–77, 2020.

RIBEIRO, V.; TEILLAUD, J. L.; DIEU-NOSJEAN, M. C.; *et al*. The prognostic significance of tertiary lymphoid structures in oral squamous cell carcinomas. **Frontiers in Oral Health**, v. 5, 1524313, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3389/froh.2024.1524313. Acesso em: 30 set. 2025.

SALGADO, R.; DENKERT, C.; DEMARIA, S.; *et al*. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 2, p. 259–271, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450. Acesso em: 23 fev. 2026.

SHARPE, A.; PAUKEN, K. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, p. 153–167, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nri.2017.108. Acesso em: 30 set. 2025.

SHENG, W.; DING, Y.; SU, Y.; *et al*. The predictive value of peripheral blood monocytic myeloid-derived suppressor cells. **BMC Immunology**, v. 26, n. 1, p. 41, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12865-025-00722-7. Acesso em: 16 fev. 2026.

SHIRAVAND, Y.; *et al*. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. **Current Oncology**, v. 29, n. 5, p. 3044–3060, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3390/curroncol29050238. Acesso em: 30 set. 2025.

SOUZA, V. G.; SANTOS, D. J. S.; SILVA, A. G.; *et al*. Immunoexpression of PD-L1, CD4+ and CD8+ cell infiltrates and TILs. **Journal of Applied Oral Science**, v. 30, e20210344, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1678-7757-2021-0344. Acesso em: 30 set. 2025.

SWISHER, S. K.; WU, Y.; CASTANEDA, C. A.; *et al*. Interobserver agreement between pathologists assessing TILs in breast cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 23, n. 7, p. 2242–2248, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1245/s10434-016-5173-8. Acesso em: 23 fev. 2026.

TAUBE, J. M.; YOUNG, G. D.; MCMILLER, T. L.; *et al*. Differential expression of immune-regulatory genes associated with PD-L1 display in melanoma. **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 17, p. 3969–3976, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0244. Acesso em: 23 fev. 2026.

ZERDES, I.; MATIKAS, A.; BERGH, J.; *et al*. Genetic, transcriptional and post-translational regulation of PD-L1. **Oncogene**, v. 37, n. 34, p. 4639–4661, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41388-018-0303-3. Acesso em: 23 fev. 2026.

ZHANG, Y.; ZHANG, Z. History and advances in cancer immunotherapy. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 17, n. 8, p. 807–821, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41423-020-0488-6. Acesso em: 16 fev. 2026.

ZHENG, H.; GUAN, X.; MENG, X.; *et al*. IFN-γ in ovarian tumor microenvironment upregulates HLA-E expression. **Journal of Ovarian Research**, v. 16, n. 1, p. 229, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13048-023-01286-z. Acesso em: 30 set. 2025.

7. **Declaração de Conflitos de interesses**

Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse.

8. **Autor correspondente**

e-mail: patricia.martins@fcv.org.br