



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS – PPGFARMA**

JÚLIA DE ALMEIDA SANTOS FREITAS

**PERFIL DE SEGURANÇA NO USO DE INIBIDORES DE
CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS POR PACIENTES COM
CÂNCER E DOENÇAS AUTOIMUNES PRÉ-EXISTENTES, EM
UNIDADES ESPECIALIZADAS DE ONCOLOGIA NA BAHIA-
BRASIL**

SALVADOR, BAHIA, 2023

JÚLIA DE ALMEIDA SANTOS FREITAS

**PERFIL DE SEGURANÇA NO USO DE INIBIDORES DE *CHECKPOINTS*
IMUNOLÓGICOS POR PACIENTES COM CÂNCER E DOENÇAS
AUTOIMUNES PRÉ-EXISTENTES, EM UNIDADES ESPECIALIZADAS
DE ONCOLOGIA NA BAHIA-BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), Universidade do Estado da Bahia – UNEB, como requisito parcial para obtenção do título de Mestra em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior

Co-Orientadora: Profa. Dra. Maria Teresita Del Nino Jesus Fernandez Bendicho

Linha de Pesquisa II: Avaliação de Fármacos, Biomarcadores, Produtos Naturais e Sintéticos

SALVADOR (BA), 2023

FOLHA DE APROVAÇÃO

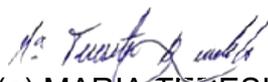
"PERFIL DE SEGURANÇA NO USO DE INIBIDORES DE CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS POR PACIENTES COM CÂNCER E DOENÇAS AUTOIMUNES PRÉ-EXISTENTES, EM UNIDADES ESPECIALIZADAS DE ONCOLOGIA NA BAHIA-BRASIL"

JÚLIA DE ALMEIDA SANTOS FREITAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 18 de outubro de 2023, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:



Professor(a) Dr.(a) ANIBAL DE FREITAS SANTOS JUNIOR
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Química
Universidade Federal da Bahia

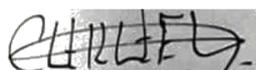


Professor(a) Dr.(a) MARIA TERESITA DEL NINO JESUS FERNANDEZ BENDICHO
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Imunologia
Universidade Federal da Bahia



Documento assinado digitalmente
MARINHO MARQUES DA SILVA NETO
Data: 19/10/2023 09:30:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Professor(a) Dr.(a) MARINHO MARQUES DA SILVA NETO
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Patologia Humana
Universidade Federal da Bahia



Professor(a) Dr.(a) CLEVERTON KLEITON FREITAS DE LIMA
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ
Doutorado em Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal
Universidade Federal do Rio de Janeiro

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado primeiramente a Deus porque com ele tudo podemos, aos meus pais, pois, graças ao esforço de vocês que hoje posso concluir mais uma etapa da minha vida Acadêmica/Profissional, aos meus irmãos para que possam almejar crescer e aos meus professores que ajudaram a construir esse sonho.

AGRADECIMENTOS

Mais um ciclo da vida vivenciado/experenciado e não poderia deixar de agradecer às pessoas que fizeram parte de toda essa jornada até aqui. Primeiramente agradeço à Deus, pois, se não fosse a permissão e inspiração dele não chegaria nesse momento. Agradeço a minha mãe e ao meu pai por sempre enxergarem em mim, um potencial e me incentivarem a persistir.

Agradeço também aos meus padrinhos, tios e tias por se fazerem presentes em todos os momentos, sejam eles de tristeza ou felicidade. Sei que as orações e torcidas de vocês foram essenciais para que esse momento chegasse.

Agradeço a Universidade do Estado da Bahia (UNEB), aos meus mestres e preceptores de estágio que fizeram com que eu me dedicasse cada vez mais pela oncologia e a profissão. Vocês são inspiração.

Em especial ao meu orientador Prof. Dr. Aníbal Júnior por ter aceitado me orientar, obrigada pelo seu otimismo, conhecimento e ajuda em todos os momentos do desenvolvimento desse projeto. Levo de vocês não somente a bagagem profissional, mas também a que me torna um ser humano melhor.

RESUMO

FREITAS, J. A. S. **Perfil de segurança no uso de inibidores de *checkpoints* imunológicos por pacientes com câncer e doenças autoimunes pré-existentes, em unidades especializadas de oncologia, na Bahia-Brasil** (dissertação). Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2023; 67p.

Introdução: O tratamento do câncer (CA) quando associado a doenças autoimunes (DAI) vem sendo objeto de investigação da imunoterapia, em especial com o uso dos inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI). Estes são fármacos inovadores, menos tóxicos e seguros que vêm alcançando resultados satisfatórios, aumentando a sobrevida global dos pacientes. Porém, estudos clínicos têm restringido a avaliação do seu uso em populações especiais como os pacientes com DAI, deixando uma lacuna a respeito da segurança de uso da imunoterapia nesse perfil de pacientes. **Objetivo:** Discutir sobre a segurança no uso de ICI em pacientes com CA e DAI, em unidades especializadas de oncologia, em cidades da Bahia-Brasil. **Materiais e Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, de abordagem quantitativa, a respeito de eventos adversos imunorrelacionados (EAir) aos ICI em pacientes com CA e DAI, com pesquisa em análise de prontuários. Os dados foram compilados no Microsoft Excel (2019) e analisados no software estatístico Stata®, versão 13.0. **Resultados e discussão:** estudo composto por 53 pacientes de sete diferentes cidades da Bahia, sendo 14 com CA e DAI, e 39 com CA. Dados sociodemográficos mostraram predomínio de homens, na faixa etária entre 30 e 95 anos, com CA de melanoma, pulmão e DAI associada a Tireoidite de Hashimoto como predominante. Os medicamentos mais utilizados foram Pembrolizumabe e Nivolumabe (classe anti-PD-1). Os pacientes do estudo em geral que receberam a classe de medicamento anti-PD-L1, obtiveram menor número de reações em relação ao todo, porém aqueles que apresentaram EAir com maior frequência e gravidade foram pacientes com DAI, em reações G1 (57%) e (43%) em G3/G4, quando comparados aos com ausência de DAI (20%) em reações G1 e (0%) em G3/G4. O sistema gastrointestinal apresentou maior número de reações nos dois grupos, porém em pacientes com DAI reações mais graves aconteceram (0% vs 60%, respectivamente). Observou-se também que pacientes que possuíam além do câncer a condição de DAI apresentaram maiores taxas em comparação ao paciente sem DAI respectivamente de descontinuação (50% vs 18%, respectivamente) e interrupção (85% vs 20%, respectivamente) do tratamento por motivos de reação adversa. **Conclusão:** Este trabalho investigou EAir associados ao uso de ICI por pacientes com CA e DAI, através da análise estatística dos dados extraídos de prontuários eletrônicos. Observou-se que o número de EAir aumentou em pacientes usando inibidores de ICI no grupo com CA e DAI prévia, levando a sugerir que a presença de DAI, junto aos pacientes com CA, predispõe a um fator de risco gravidade de EAir. Portanto, a adoção de estratégias terapêuticas mais adequadas são essenciais para melhores resultados terapêuticos. **Palavras-chaves:** Câncer; doença autoimune; imunoterapia; inibidores de *checkpoint* imunológico; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

FREITAS, J. A. S. **Safety profile in the use of immune checkpoint inhibitors by patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases, in specialized oncology units, in Bahia-Brazil** (dissertation). Salvador: Department of Life Sciences (DCV), State University of Bahia, 2023; 67p.

Introduction: The treatment of cancer (CA) when associated with autoimmune diseases (AID) has been the subject of immunotherapy investigation, especially with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI). These are innovative, less toxic and safe drugs that have been achieving satisfactory results, increasing the overall survival of patients. However, clinical studies have restricted the evaluation of its use in special populations such as patients with IAD, leaving a gap regarding the safety of using immunotherapy in this patient profile. **Objective:** To discuss the safety of using ICI in patients with CA and IAD, in specialized oncology units, in cities in Bahia-Brazil. **Materials and Methods:** Retrospective cohort study, with a quantitative approach, regarding immune-related adverse events (irAEs) to ICI in patients with CA and IAD, with research on analysis of medical records. Data were compiled in Microsoft Excel (2019) and analyzed using Stata® statistical software, version 13.0. **Results and discussion:** study composed of 53 patients from seven different cities in Bahia, 14 with CA and IAD, and 39 with CA. Sociodemographic data showed a predominance of men, aged between 30 and 95 years, with AC of melanoma, lung and IAD associated with Hashimoto's Thyroiditis as predominant. The most used medications were Pembrolizumab and Nivolumab (anti-PD-1 class). Patients in the study in general who received the anti-PD-L1 class of medication had fewer reactions overall, but those who presented irAEs with greater frequency and severity were patients with IAD, in G1 reactions (57%) and (43%) in G3/G4, when compared to those with no DAI (20%) in G1 reactions and (0%) in G3/G4. The gastrointestinal system presented a greater number of reactions in both groups, however, in patients with IAD, more serious reactions occurred (0% vs 60%, respectively). It was also observed that patients who had IAD in addition to cancer had higher rates of compared to patients without DAI, respectively, discontinuation (50% vs 18%, respectively) and interruption (85% vs 20%, respectively) of treatment due to adverse reactions. **Conclusion:** This work investigated irAEs associated with the use of ICI by patients with CA and IAD, through statistical analysis of data extracted from electronic medical records. It was noticeable from the data that the number of irAEs increased in patients using ICI inhibitors in the group with CA and previous IAD, leading to the reflection that the presence of IAD in patients with CA predisposes them to a risk factor of irAE severity. Therefore, the adoption of more appropriate therapeutic strategies is essential for better therapeutic results. **Keywords:** Cancer; autoimmune disease; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; side effects and adverse reactions related to medications.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABNT** – Associação Brasileira de Normas Técnicas
- ALK** – Quinase de linfoma anaplásico (do inglês, Anaplastic Lymphoma Kinase)
- BRAF**- Quinase proteína - treonina B-Raf (do inglês, threonine- protein kinase B-Raf)
- CA**- Câncer (do inglês, Cancer)
- CPNPC**- Câncer de pulmão de células não pequenas (do inglês, non-small cell lung cancer)
- CPPC**- Câncer de pulmão células pequenas (do inglês, small cell lung cancer)
- CTCAE** - Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (do inglês, Common Terminology Criteria for Adverse Events)
- CTLA-4**- Antígeno citotóxico tipo 4 associado a linfócitos T (do inglês, Cytotoxic T Lymphocytic Antigen 4)
- DAI** – Doença autoimune (do inglês, autoimmune disease)
- EA** – Evento adverso (do inglês, adverse event)
- EAir** - Eventos adversos imunorrelacionados (do inglês, immune-related adverse events)
- EGFR** - Receptor do fator de crescimento epidérmico (do inglês, epidermal growth factor receptor)
- FARMACOVIGILÂNCIA-
- FDA** – Administração de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos (do inglês, Food and Drug Administration)
- ICI** - Inibidores de *checkpoint* imunológico (do inglês, immune *checkpoint* inhibitors)
- INCA** – Instituto Nacional do Câncer (do inglês, National Cancer Institute)
- KRAS**- Oncogene homólogo do vírus Kirsten de sarcoma de rato (do inglês, Kirsten rat sarcoma oncogene mutation)
- MS**- Ministério da Saúde (do inglês, Ministry of Health)
- OMS** – Organização Mundial da Saúde (do inglês, World Health Organization)
- OPAS** - Organização Pan-Americana de Saúde (do inglês, Pan American Health Organization)
- PD-1** - Proteína de morte celular programada 1 (do inglês, programmed cell death)
- PD-L1**- Ligante de morte programada tipo 1 (do inglês, programmed cell death ligand)

RAM- Reação adversa ao medicamento (do inglês, adverse drug reaction)

SUS – Sistema Único de Saúde (do inglês, Health Unic System)

VS- Vigilância sanitária (do inglês, health surveillance)

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01.** Algoritmo de decisão de estratégia e gestão dos EAir..... 38
- Figura 02.** Esquematização do processo de seleção dos prontuários..... 43

LISTA DE TABELAS E QUADROS

| | |
|---|----|
| Tabela 01. Inibidores de <i>checkpoint</i> imunológico aprovados pela <i>Food and Drug Administration</i> (FDA)..... | 29 |
| Quadro 01. Aspectos farmacocinéticos dos Inibidores de <i>checkpoint</i> imunológico (ICI)..... | 33 |
| Tabela 02. Variáveis clínicas e sociodemográficas da população com câncer e doença autoimune, em média, mediana e proporção..... | 45 |
| Tabela 03. Amostragem dos EAir por sistema e medicamentos na população estudada..... | 46 |
| Tabela 04. Gravidade de EAir por classe terapêutica e presença de DAI..... | 48 |
| Tabela 05. Impactos na gravidade das reações adversas por sexo e presença de DAI..... | 49 |
| Tabela 06. Gravidade de EAir por sistema afetado..... | 50 |
| Tabela 07. Correlação de aparecimento de reações adversas por sistema versus classes dos ICI | 53 |
| Tabela 08. Desfecho clínico após uso do ICI versus classe terapêutica e DAI..... | 55 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 2. JUSTIFICATIVA..... | 16 |
| 3. OBJETIVOS..... | 18 |
| 4. REFERENCIAL TEÓRICO..... | 19 |
| 4.1 Farmacovigilância no uso de medicamentos..... | 19 |
| 4.2 Câncer e sua evolução no tratamento com os ICI..... | 21 |
| 4.3 Doenças autoimunes..... | 24 |
| 4.4 Imunoterapia..... | 26 |
| 4.4.1 Inibidores de <i>checkpoint</i> imunológico (ICI)..... | 27 |
| 4.4.1.1 Farmacodinâmica dos (ICI)..... | 30 |
| 4.4.1.2 Farmacocinética dos (ICI)..... | 32 |
| 4.4.1.3 Eventos adversos Imunorrelacionados dos (ICI)..... | 34 |
| 4.4.1.4 Manejo dos eventos Imunorrelacionados (EAir) ao uso de (ICI)..... | 36 |
| 5 MATERIAIS E MÉTODOS..... | 40 |
| 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 43 |
| 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 58 |
| REFERÊNCIAS..... | 59 |

1 INTRODUÇÃO

Câncer ou neoplasia maligna é um termo que compreende diferentes tipos de doenças, sendo caracterizado pelo desenvolvimento e crescimento anômalo de células de órgãos e tecidos, sendo esse processo denominado carcinogênese. Dependendo da capacidade invasiva do câncer, pode ocorrer a invasão de tecidos ou órgãos adjacentes, bem como, tecidos e órgãos distantes, sendo este mecanismo referido como metástase, quando as células conseguem se infiltrar em áreas diferentes do seu sítio. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) são esperados 704 mil casos novos de câncer para o triênio 2023-2025 e, excetuando o câncer de pele não melanoma, ocorrerão 483 mil casos novos. Até o momento, o câncer de mama feminina e o de próstata foram os mais incidentes com 73 mil e 71 mil casos novos, respectivamente. Em seguida, destacam-se o câncer de cólon e reto (45 mil), pulmão (32 mil), estômago (21 mil) e o câncer do colo do útero (17 mil) (INCA, 2023).

A vigilância imunológica contra o câncer pode falhar, devido à supressão da imunidade antitumoral ou edição imune, que leva à persistência e proliferação de células tumorais. Com uma reação incongruente, a autoimunidade surge de uma resposta imunológica anômala a auto-antígenos, que pode ocorrer diretamente, com o reconhecimento desses antígenos como não próprio, ou indiretamente, por meio de interrupções no microbioma, por exemplo. Pacientes com doenças autoimunes crônicas são predispostos a condições linfoproliferativas e malignidades sólidas devido à inflamação crônica ou efeitos imunossupressores relacionados ao tratamento (Lima *et al.*, 2018), cada vez mais paciente com DAI terão câncer e precisarão ser tratados com novos medicamentos.

Em um estudo envolvendo pacientes com melanoma metastático, recém-diagnosticado, 28% tinham uma doença autoimune (DAI) coexistente, no momento do diagnóstico de câncer (Wang *et al.*, 2018). Em um estudo semelhante, com pacientes acometidos por Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC) descobriu-se que, cerca de

16.000 pacientes com estágio CPNCP III/IV, de 129.000 diagnosticados a cada ano, tinham uma comorbidade e doença autoimune como doença de base (Khan *et al.*, 2016). A presença de uma doença autoimune anterior (ou concomitante) ao câncer é considerada como fator de risco mais importante para o desenvolvimento de eventos adversos relacionados ao sistema imunológico (EAir); algo que os oncologistas devem identificar antes de iniciar o tratamento (Champiat *et al.*, 2016).

Na atualidade, para o tratamento do câncer, os pesquisadores buscam alternativas frente ao tratamento padrão baseadas na utilização de quimioterápicos, que apesar de eficazes em algumas neoplasias, é comum a presença de complexas reações adversas, que trazem um comprometimento a saúde do paciente. Desta forma, surgem as novas tecnologias, através do emprego de medicamentos biológicos, que apresentam um grande potencial no processo de desenvolvimento de uma resposta imune eficiente. No entanto, sendo uma tecnologia nova ou não, o emprego dos medicamentos biológicos deve ser monitorado, sendo absolutamente essencial a observação de possíveis eventos adversos (EA), como preconizado pela Farmacovigilância, atentando-se à sua detecção, avaliação, compreensão e prevenção (Tavares *et al.*, 2021)

As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas como uma resposta, do organismo, não intencional a um medicamento, porém, lesiva e maléfica, que geralmente decorre de doses usuais no tratamento de afecções, diagnóstico e/ou profilaxia. A detecção precoce de RAM é imprescindível no paciente oncológico, sendo uma alternativa terapêutica de cuidado e, seu diagnóstico diferencial depende da atenção dada pelo profissional de saúde ao problema trazido pelo paciente, ou observado por ele durante a consulta (Lima *et al.*, 2018). Por este motivo, as RAM que tendem a ser mais diagnosticadas são aquelas que apresentam reações mais evidentes, como as dermatológicas ou as relatadas pelos pacientes, a exemplo de distúrbios gastrintestinais (Lima *et al.*, 2018). A morbimortalidade relacionada a medicamentos é um problema de saúde pública, uma vez que ocasionam altos índices de hospitalização e atendimento médico especializado,

sobrecarregando o sistema único de saúde (SUS), com situações que poderiam ser controladas, por meio, da avaliação criteriosa do profissional de saúde (Silva *et al.*, 2020).

A imunoterapia é um tratamento onde é usado um fármaco, ou associação destes que utiliza o próprio sistema de defesa do corpo para “atacar” as células cancerígenas. Os principais tipos de imunoterapia usados no tratamento do câncer, até o ano de 2021, incluem: anticorpos monoclonais (inibidores de *checkpoint* e outros), vacinas e outros agentes imunobiológicos. Os Inibidores de *checkpoints* imunológico (ICI) são uma classe de medicamentos imunoterápicos que fazem parte da terapêutica anti-PD-1/anti-PD-L1 (Ex.: Nivolumabe, Durvalumabe, Atezolizumabe, Pembrolizumabe, Avelumabe Cemiplimabe) e anti-CTLA-4 (Ipilimumabe). Esses medicamentos são utilizados como tratamento (monoterapia ou associação) em diversos tipos de câncer, os quais se podem citar: melanoma, câncer de pulmão não pequenas células, carcinoma de células renais, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas do esôfago, carcinoma hepatocelular, mesotelioma pleural maligno, carcinoma urotelial, entre outros (Sharon *et al.*, 2014)

Apesar de não produzirem os efeitos tóxicos (citotoxicidade) usuais da quimioterapia, a inibição dos *checkpoints* está associada a reações convencionais a todo tratamento, porém principalmente aos Eventos Adversos Imunorrelacionados (EAir), que resultam do aumento da estimulação imunológica (Postow *et al.*, 2017). Os riscos destes eventos aumentam com a combinação de mais de um agente imunoterápico, ou associação destes, com quimioterapia ou radioterapia. Reações adversas quando não manejadas ou não monitoradas podem ser funestas, principalmente se tratando de medicamentos novos no mercado; por isso, a importância de acompanhamento por profissionais de saúde é essencial e justificada (Nishino *et al.*, 2016). Os EAir podem acontecer durante o uso, ou após a infusão dos medicamentos imunoterápicos e, dentre estes, podem-se citar: eventos inflamatórios dermatológicos, gastrintestinais, hepáticos, endócrinos, pulmonares e,

outros menos comuns, como uveíte, conjuntivite, neuropatia, miopatia, pancreatite, citopenias, nefrite e pericardite (Wang *et al.*, 2019).

Os ensaios clínicos frequentemente utilizam o Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) versão 5.0 para acessar, avaliar e classificar o grau de severidade das reações (CTCAE 5.0, 2020). A graduação do evento adverso se refere à severidade do mesmo e exibe-se, em uma escala de 1 a 5, com recursos clínicos exclusivos para cada numeração: **Grau 1**: sintomas assintomáticos ou sintomas leves, apenas observações clínicas ou de diagnóstico, intervenção não indicada; **Grau 2**: sintomas moderados, intervenção indicada, limitação de atividades diárias; **Grau 3**: grave ou clinicamente significativo, mas não imediatamente com risco de vida, incapacitante; **Grau 4**: risco de vida, intervenção imediata; e, **Grau 5**: morte (CTCAE 5.0, 2020).

Neste contexto, este trabalho se propõe a discutir o perfil de segurança dos inibidores de *checkpoints* imunológicos, quando utilizados em pacientes com doença autoimune e em tratamento de câncer, em Unidades Especializadas de Oncologia no estado da Bahia, Brasil.

2 JUSTIFICATIVA

O câncer (ou neoplasia maligna) é uma doença conhecida há séculos, no entanto, tem ocupado posição de destaque nos estudos referentes à saúde mundial, uma vez que se tornou um problema de saúde pública grave, devido ao caráter epidêmico com que tem se apresentado. Pesquisadores do INCA apresentaram dados a cada três anos com base em registros de incidência e mortalidade. Sendo assim, o último relatório estimou que, no Brasil, serão diagnosticados mais de 2 milhões de novos casos de cânceres até 2025 e, até metade desta década, pelo menos 704 mil novos casos de câncer serão registrados por ano no Brasil (INCA, 2022). Ainda de acordo com a projeção do INCA, o câncer mais incidente no país é o de pele não melanoma, com 31,3% dos casos, seguido por mama feminina (10,5%); Próstata (10,2%); Cólon e reto (6,5%); Pulmão (4,6%); Estômago (3,1%) (INCA, 2022). Diante desse cenário, a busca de tratamentos e alternativas mais seguras vem se ampliando, consideravelmente, entre os pesquisadores. Porém, têm-se observado a exclusão dos estudos clínicos de populações especiais, como portadores de doenças autoimunes, devido aos riscos de exacerbação destas doenças.

A imunoterapia é um tipo de tratamento biológico inovador que tem o objetivo de potencializar o sistema imunológico, de maneira que este possa combater infecções e outras doenças, como o câncer. O advento desse tratamento mudou, radicalmente, os protocolos clínicos, inclusive, promovendo a cura de pacientes com câncer avançado. Portanto, acredita-se que um número crescente de pacientes, com histórico de doenças imunológicas, podem se beneficiar com o emprego de agentes biológicos, e, desta forma, a equipe de saúde precisará gerenciar os riscos relacionados à escolha de tais propostas terapêuticas. Estudos clínicos, envolvendo pacientes com diagnósticos de câncer e autoimunidade, sugerem que dezenas de pacientes podem ser excluídas do tratamento com ICI, mesmo com benefícios clínicos, devido a uma preocupação com a exacerbação de uma condição autoimune (Kennedy *et al.*, 2019).

Um estudo que envolveu 30 pacientes com melanoma e DAI, tratados com Ipilimumabe, mostrou que 50% dos indivíduos não experimentaram toxicidade, enquanto 33% experimentaram EAir variáveis de graus 3 a 5 (Johnson *et al.*, 2016). Uma revisão sistemática da literatura coletou dados de 49 publicações e inferiu que 75% dos 123 pacientes analisados, experimentaram uma exacerbação de DAI ou EAir subjacentes, mas predominantemente gerenciados sem descontinuação da terapia (Abdel-Wahab *et al.*, 2018). Neste caso, a gestão adequada, o diagnóstico precoce e o monitoramento cuidadoso pré e pós-tratamento são fortemente recomendados. No entanto, há poucos dados na literatura que auxiliem a quantificar os riscos de agravamento/recorrência da doença autoimune pré-existente e do desenvolvimento de EAir, em geral (Johnson *et al.*, 2016).

Estudos clínicos relacionados ao lançamento dos produtos biológicos farmacêuticos incluem uma quantidade limitada de pacientes e são realizados durante um período limitado e, portanto, alguns eventos adversos podem não ser observados, inclusive após o encerramento do ensaio clínico. O presente estudo visa contribuir, com resultados clínicos, a respeito da segurança no uso de ICI em pacientes com diferentes tipos de câncer e doenças autoimunes concomitantes, para que os profissionais tenham capacidade de ajudar os pacientes de forma precoce e, ainda, poder tomar as melhores decisões frente a diagnósticos, ampliando a base de evidências científicas a respeito desse tema restrito. Além disso, dentre os estudos publicados no Brasil, nenhum foi realizado no estado da Bahia e não englobou todos os ICI disponíveis.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a segurança do uso de inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICI) por pacientes com doenças autoimunes prévias e câncer, com seus desfechos clínicos subsequentes em comparação com pacientes apenas com câncer, em unidades especializadas de Oncologia, no estado da Bahia-Brasil.

Objetivos Específicos

- Investigar a gravidade das reações adversas imunorrelacionadas (EAir) em pacientes com doenças autoimunes prévias, durante o tratamento do câncer com inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICI)
- Os EAir serão pontuados e qualificados pelo *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) 5.0 e quantificados por análise estatística.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Farmacovigilância no uso de medicamentos

A farmacovigilância (FV) é conceituada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou a qualquer outro problema relacionado a medicamentos”, sendo vital para garantir a segurança de todos os medicamentos, especialmente os biológicos (OMS, 2018). Os medicamentos imunobiológicos (produto biológico) é aquele que modula o sistema imunológico para a prevenção, tratamento ou diagnóstico de doenças, os inibidores de *checkpoint* imunológicos são uma das classes consideradas como produtos biológicos (Modesto *et al.*, 2016).

Todos os medicamentos, independente de classe terapêutica e método de produção, passam por avaliação da segurança que começa no desenvolvimento pré-clínico, que continua durante os ensaios clínicos do medicamento e se estendem além da aprovação do produto até o cenário pós-comercialização (Lucas *et al.*, 2022). O que acontece no cenário dos imunobiológicos que demandam de uma atenção maior, na maioria das vezes, deve-se: maior sensibilidade e alterações nos métodos de produção ou impurezas que podem afetar a sua probabilidade de provocar uma resposta imune, tornando difícil prever as reações adversas do medicamento durante ensaios clínicos e as reações adversas podem manifestar-se apenas depois que o paciente tomou o medicamento por um longo período. Todos os medicamentos biológicos e biossimilares devem ter um plano de farmacovigilância e um plano de gestão de risco. Um plano de gestão de risco deve incluir: informação de farmacovigilância sobre o que se sabe atualmente sobre a segurança do medicamento; Forma de coleta de informação em matéria de segurança, uma vez que o medicamento está disponível para pacientes; Maneira de gerenciamento do risco se uma reação adversa ocorrer. Além disso, como todos os medicamentos biológicos podem mudar com o tempo, devido a fabricação ou mudanças ambientais, os

fabricantes precisam monitorar cuidadosamente seus medicamentos para gerenciar as mudanças de maneira eficaz ao longo do tempo (Iapo, 2016).

As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas como uma resposta não intencional a um medicamento, porém, lesiva e maléfica, que geralmente decorre de doses usadas em tratamento de afecções, diagnóstico e profilaxia (Lima *et al.*, 2018). A identificação de RAM, por sua vez, é considerada uma informação valiosa, tendo em vista a avaliação da segurança da utilização do produto pela Vigilância Sanitária (VS), que determina a qualidade do cuidado ao paciente (Oliveira *et al.*, 2011).

Embora a avaliação da segurança em ensaios clínicos forneça informações sobre RAM que podem ocorrer na população indicada, esses estudos são limitados pela duração do estudo e pela população de pacientes predefinida, que representa apenas um subconjunto da população do mundo real que pode ser elegível para usar o medicamento uma vez aprovado. Portanto, é provável que potenciais preocupações de segurança possam ser identificadas no cenário do mundo real que não surgiram durante a avaliação do ensaio clínico. A vigilância pós-comercialização depende da farmacovigilância para garantir que os eventos de segurança relacionados ao uso de um medicamento ao longo de sua vida sejam coletados e avaliados (OMS, 2004).

A notificação pós-comercialização é frequentemente usada para fornecer maior identificação, avaliação e notificação de reações adversas não descritas em bula e graves, podendo ser notificadas por todos os profissionais de saúde e toda a população no Brasil através do VigiMed (sistema disponibilizado pela Anvisa para cidadãos, profissionais de saúde, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos relatarem as suspeita de eventos adversos aos medicamentos e às vacinas), e queixas técnicas através do Notivisa – sistema informatizado desenvolvido pela Anvisa para receber notificações de incidentes, eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária (Sharrar *et al.*, 2013). Novos eventos podem ser identificados

em indivíduos de alto risco normalmente excluídos de estudos clínicos, e a gravidade de alguns EAs pode ser reavaliada com informações adicionais de uma população maior (Izem et al., 2018)

Apesar de trazer benefícios sociais e econômicos aos indivíduos, os medicamentos, quando utilizados irracionalmente, podem aumentar os gastos com a saúde pública, bem como aumentar a ocorrência de problemas relacionados a medicamentos. As RAM, por sua vez, correspondem a um significativo problema de saúde pública, uma vez que é uma das maiores causas de hospitalizações prolongadas, o que afeta negativamente os desfechos clínico do paciente (Salviano *et al.*, 2011). Conhecê-las torna-se fundamental quando se pretende promover a prestação de assistência adequada a saúde, além de permitir a identificação e manejo precoce da situação. Logo, essas informações devem estar presentes de maneira clara, objetiva e efetiva nas fontes oficiais de informações sobre medicamentos, a fim de permitir uma tomada de decisão rápida.

4.2 Câncer e a evolução do tratamento com os ICI

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização (sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros) (INCA, 2020; Bray *et al.*, 2018).

A mais recente estimativa mundial, do ano de 2022, aponta que ocorreram no Brasil 704.080 mil de casos novos de câncer e 225.830 mil de óbitos, sendo câncer de pulmão terceiro mais incidente no Brasil (18.020 mil) em homens e o quarto no ranking para mulheres. Os tipos de câncer mais frequentes nos homens foram o câncer de pulmão (7,5%), próstata (30,5%), cólon e reto (9,2%), estômago (5,6%) e fígado (2,7%). Nas mulheres, as maiores incidências foram câncer de mama (30,0%), cólon e reto (9,7%), pulmão (6,0%) e colo do útero (7,0%) (INCA, 2023).

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), em 2020, definiu o câncer como uma das doenças que mais ocasionam mortes no continente americano, sendo que, em 2008, advieram 1,2 milhões de mortes por câncer, sendo 45% desse percentual, ocorrido na América Latina e no Caribe. Estima-se ainda que esse número cresça para cerca de 2 milhões de mortes até o ano de 2030, mesmo existindo a possibilidade de tratamento e cura, quando são detectados precocemente.

Durante o período de 2011, até os dias atuais, os inibidores de *checkpoints* imunológicos aprovados no Brasil são responsáveis, de forma geral e bem elucidada, pelo tratamento dos respectivos diferentes tipos de câncer: Melanoma, câncer pulmonar de não pequenas células, Linfoma de Hodgkin, carcinoma de vias urinárias, carcinoma de cabeça e pescoço, células de Merkel, melanoma infantil, carcinoma hepatocelular, carcinoma gástrico e gastresofágico, e carcinoma renal (Reis *et al.*, 2020).

O Melanoma teve o Ipilimumabe como primeiro inibidor de *checkpoint* imunológico a mostrar benefícios em melanoma avançado. Mais recentemente, outros estudos clínicos (duplo cego) controlados e randomizados mostraram que os inibidores do PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) são mais eficientes (Robert *et al.*, 2015; Weber *et al.*, 2017; Wolchok *et al.*, 2017). Logo após isso, uma vez que os benefícios do tratamento com os inibidores do PD-1 e do PDL-1 foram demonstrados, três terapias com estes inibidores foram aprovadas pela FDA como segunda linha de tratamento para o câncer de pulmão de não pequenas células. Estas aprovações incluíram o nivolumabe, pembrolizumabe e

atezolizumabe, todos aprovados com base em estudos de fase III, em que demonstraram melhores resultados quando comparados ao uso do antineoplásico docetaxel neste tipo de neoplasia. Câncer pulmonar de pequenas células é um subtipo de câncer pulmonar altamente letal, e que tem poucos avanços terapêuticos, a despeito de inúmeros esforços. A imunoterapia neste tipo de câncer tem obtido modesto resultado. O tratamento para pacientes com história de autoimunidade deve ser considerado com cuidado e com avaliação de risco/benefício (Planchard *et al.*, 2018; Brahmer *et al.*, 2015; Borghaei *et al.*, 2015).

Vários estudos demonstraram que os inibidores de PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) são efetivos no tratamento de linfomas refratários ou com recaída. O uso destes inibidores resulta em resposta parcial e mesmo completa e está evoluindo para ser indicação primária no tratamento destes linfomas. Estudos de terapia combinada para a inibição de PD-1 com terapia por imunomodulação estão em andamento e também na procura de biomarcadores (Chen *et al.*, 2013; Galanina *et al.*, 2017; Younes *et al.*, 2016). Recentemente, houve uma expansão no tratamento para pacientes portadores de carcinoma renal avançado, com o advento dos inibidores dos *checkpoints* imunológicos, especificamente com os anti PD-1 e anti CTLA-4, o panorama do tratamento evoluiu muito a ponto de alterá-lo. Nivolumabe foi superior em eficácia e segurança em comparação com everolimus (um inibidor da via metabólica mTOR) no tratamento de CA renal. Em terapia combinada, foi verificada uma maior eficácia, mas aumentaram os efeitos colaterais em termos de segurança. Outros inibidores dos *checkpoints*, incluindo o ipilimumabe em combinação com outros agentes e também o atezolizumabe (anti PDL-1), estão em vários estágios de tratamento (Motzer *et al.*, 2015; Atkins *et al.*, 2017; Luyo *et al.*, 2019).

O Câncer de cabeça e pescoço engloba neoplasias que crescem nos seios paranasais, cavidade nasal, cavidade oral, faringe e laringe. Desde 2016, a FDA aprovou o uso dos anti PD-1 (pembrolizumabe e nivolumabe) no tratamento destes tipos de tumores, desenhando uma nova era no tratamento desta população de indivíduos que historicamente têm 50% de recorrência, a despeito de várias

modalidades agressivas de tratamento, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e inibição do receptor de fator de crescimento epidérmico (Argiris *et al.*, 2008). O uso dos inibidores do *checkpoints* imunológicos nestes tumores têm demonstrado melhoras duradouras em pacientes com a doença avançada ou metastática, e em uso de pembrolizumabe ou nivolumabe, como monoterapia ou terapia combinada, ou, ainda, como terapias combinadas com quimio ou radioterapias (Forster *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2019; Cohen *et al.*, 2019).

4.3 Doenças autoimunes

As doenças autoimunes (DAI) abarcam diversas doenças, sendo definidas pela incapacidade do organismo em reconhecer seus próprios tecidos e órgãos. A etiopatologia da DAI é multifatorial, associados à fatores que incluem variantes como a genética, status hormonal, exposição a xenobióticos, patógenos, variáveis epigenéticas, relação da interação dos fatores genéticos com os fatores ambientais, dieta e estresse (Zaahur *et al.*, 2013; Sgarbi *et al.*, 2014). São exemplos de doenças autoimune órgão-específicas: Tireoidite de Hashimoto, Mixedema primário, Doença de Graves, Anemia perniciosa, Doença de Addison, Miastenia Gravis, Diabetes Mellitus tipo I, Síndrome de Goodpasture; e, não-órgão específicas: Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatoide.

Estipula-se que as doenças autoimunes afetam $\pm 3\%$ da população mundial, com alta incidência em países desenvolvidos, incluindo imigrantes novos, sendo a frequência maior em mulheres. Em geral são doenças indetectáveis por longos períodos antes do desenvolvimento de sintomas detectáveis e progressivo dano tecidual que evolui para a destruição total do(s) tecido(s) afetado(s), não existindo um teste diagnóstico definitivo para as doenças autoimunes, o que torna a pesquisa por novos biomarcadores como diferentes tipos de RNAs e proteínas como receptores celulares, enzimas e anticorpos, muito rica e interessante cientificamente e para a sociedade devido à grande

variabilidade entre causas e perfil bioquímico apresentado por pacientes com a mesma doença autoimune (Anderson *et al.*, 2019)

O tratamento da maioria das doenças autoimunes consiste na inibição do sistema imunológico através de drogas imunossupressoras, como corticoides, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato mofetila, rituximabe, azatioprina etc. O problema do tratamento das doenças autoimunes com drogas imunossupressoras é o fato de não conseguirmos realizar uma imunossupressão seletiva aos anticorpos indesejáveis, ou seja, não conseguimos inibir o funcionamento apenas dos anticorpos danosos e acabamos por criar um estado de imunossupressão geral que predispõe esses pacientes a infecções bacterianas, virais e fúngicas e outras complicações como o câncer (Bressan *et al.*, 2018).

Dois estudos retrospectivos avaliaram as toxicidades de inibidores de *checkpoint* imunológico em pacientes com estágio avançado melanoma e história de doença autoimune. Entre 30 pacientes com melanoma e DAI tratada com Ipilimumabe, 27% experimentaram uma exacerbação de sua DAI de linha de base, e 33% desenvolveram EAir de grau 3 a 5, com uma morte relacionada ao tratamento de colite (Johnson *et al.*, 2016). Em contraste, o uso de inibidores PD-1, em 52 pacientes com melanoma e DAI parecia estar associada a toxicidade, com 38% dos pacientes experimentando um surto de DAI, e 29% desenvolvendo EAir (10% grau 3 e nenhum grau 4 ou 5 EAir) (Menzies *et al.*, 2016). Dada a intensidade, a fisiopatologia da doença e frequência da toxicidade, os pacientes com doenças autoimunes pré-existentes foram excluídos de ensaios clínicos devido a preocupações com desencadeamento da autoimunidade subjacente, exacerbação da doença autoimune pré-existente e potencial suscetibilidade a EAir graves (Hodi *et al.*, 2010; Simon *et al.*, 2015; Weber *et al.*, 2012).

4.4 Imunoterapia

A imunoterapia é um tratamento biológico contra o câncer que busca potencializar a atuação do sistema imune, com o uso de medicamentos, tornando-o capaz de combater o câncer e outras infecções. A utilização da imunoterapia visa promover a eliminação da doença, pelo organismo, sem causar toxicidade, evento comum na utilização de quimioterápicos que têm em como alvo o ataque a células cancerígenas, mas que também, atingem células saudáveis (Tavares *et al.*, 2021). Diante da sua excelente eficácia e inovação, a imunoterapia contra o câncer foi nomeada a descoberta científica mais importante do ano pela revista *Science* em 2013. A imunoterapia atual do câncer se refere principalmente ao tratamento anti-CTLA-4 e anti-PD-1 / PD-L1 (Teixeira *et al.*, 2022).

A associação da imunoterapia com quimioterapia tradicional ou com outras terapias alvo adjuvantes podem ser ainda mais eficazes que a imunoterapia isolada, a conduta terapêutica depende principalmente da patologia e performance do paciente. Os principais tipos de imunoterapia usados no tratamento do câncer incluem: anticorpos monoclonais (inibidores do controle imunológico), terapia Cartcell e vacinas (INCA, 2023).

A nova alternativa de tratamento para o câncer é uma realidade em várias instituições privadas e aos poucos está sendo adotada pela rede do Sistema Único de Saúde (SUS), porém, é uma realidade muito difícil de implantação devido ao impacto orçamentário. Desta forma, o resultado de cada paciente deve ser relatado para que possa impulsionar o desenvolvimento de medicamentos mais eficientes e potentes, já que os relatos dos pacientes indicarão possíveis mudanças no tratamento clínico, onde este dado é utilizado para avaliação da eficácia clínica dos agentes da imunoterapia sobre a sobrevivência global. Vale salientar que existem pontos negativos diante dessa nova opção terapêutica como: alto custo e intolerância a alguns EAir. A imunoterapia apresenta menos efeitos colaterais do que a quimioterapia e trata-se de um tratamento

com menor impacto na qualidade de vida do paciente (Kaliks *et al.*, 2017).

4.4.1 Inibidores de *Checkpoints* imunológicos (ICI)

Um inibidor de *checkpoint* é um tipo de imunoterapia que funciona desativando os “freios” da defesa natural do corpo contra o câncer, as células T. Por muitos anos, o progresso em direção a uma maior compreensão dos mecanismos que sustentam esses tratamentos foi lento, mas houve um grande aumento na última década. Eles tornaram-se a esperança para diversos tipos de câncer, constituindo um foco importante de pesquisa para o tratamento diante dos novos medicamentos lançados no mercado farmacêutico. Estão inclusos na era das imunoterapias, onde a classe de inibidores de *checkpoint* é utilizada no tratamento de alguns tipos de câncer (Siegel *et al.*, 2011).

Tudo se iniciou em 1891, onde um pesquisador nomeado por William B. Coley começou a tratar pacientes com uma forma rudimentar de imunoterapia, como chefe do Serviço de Tumores Ósseos, no Memorial Hospital na cidade de Nova York. Coley injetava nos pacientes uma mistura de bactérias (mais tarde conhecida como Toxinas de Coley). Muitos de seus colegas desacreditaram seu trabalho, e o tratamento caíria em desuso junto com o surgimento da radioterapia e da quimioterapia para tratar o câncer. Em 1987, o gene que codifica CTLA-4 foi descoberto seguido, em 1992, da codificação do gene PD-1. CTLA-4 e PD-1 são reguladores negativos da função imunológica das células T, o que significa que servem para suprimir a resposta do sistema imunológico ao estímulo. Isso protege contra doenças autoimunes, mas também pode prejudicar a capacidade do sistema imunológico de destruir células cancerígenas. E, com isso, os inibidores de ponto de verificação garantem que isso não aconteça. Em 2011, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o Ipilimumab (Yervoy®) um tratamento que ativa o sistema imunológico bloqueando o CTLA-4, para o tratamento do melanoma metastático. Em 2017, a FDA expandiu as indicações para

Pembrolizumab (Keytruda®), que bloqueia PD-1 para incluir qualquer tumor sólido metastático ou não removível com certas características moleculares. Esta foi a primeira aprovação independente de tecido/local da FDA, o que significou que os critérios de elegibilidade do paciente não se baseiam na localização do tumor, mas nessas características moleculares (Debosz *et al.*, 2019).

Posteriormente, anti-PD-1 (por exemplo, nivolumabe, pembrolizumabe e cemiplimab) e anti-PD-L1 agentes (por exemplo, atezolizumabe, avelumabe e durvalumab) também foram aprovados para diferentes indicações (Marin-Acevedo *et al.*, 2019) (Tabela 01). No entanto, apesar do aumento do uso clínico de agentes imunoterápicos, a ruptura na homeostase imune produz efeitos colaterais denominados coletivamente como eventos adversos imunorrelacionados (EAir) (Salviano *et al.*, 2011).

A imunoterapia tem mostrado resultados importantes para o tratamento de diversos tipos de cânceres, por meio da ativação e estimulação do sistema imunológico contra as células cancerosas. Em razão disso, diversos pacientes têm aumentado sua qualidade e tempo de vida. Muitos desafios ainda precisam ser superados e melhorias tem sido feitas diariamente em centros de pesquisa e universidades para que essas terapias sejam cada vez mais eficazes e acessíveis para mais pacientes. Além disso, os estudos dos mecanismos do câncer no organismo humano devem ser intensos para aumentar a efetividade das imunoterapias direcionadas a este tipo de doenças.

Tabela 01: Inibidores de *checkpoint* imunológico aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA)

| TIPO DE TUMOR | AGENTE TERAPÊUTICO | ANO DE APROVAÇÃO |
|--|---|----------------------|
| Melanoma | Ipilimumabe/ Nivolumabe- Pembrolizumabe | 2011 2014 |
| Câncer pulmonar de não pequenas células | Nivolumabe-Pembrolizumabe/ Atezolizumabe/Durvalumabe | 2015 2016 2018 |
| Melanoma (BRAF selfagem) | Ipilimumabe+Nivolumabe | 2015 |
| Melanoma (adjuvante) | Ipilimumabe | 2015 |
| Carcinoma renal | Nivolumabe | 2015 |
| Linfoma de Hodgkin | Nivolumabe/Pembrolizumabe | 2016/2017 |
| Carcinomas vias urinárias | Atezolizumabe/Avelumabe- Durvalumabe-Nivolumabe- Pembrolizumabe | 2016 2017 |
| Carcinoma cabeça e pescoço | Nivolumabe-Pembrolizumabe | 2016 |
| Melanoma (qualquer tipo BRAF) | Ipilimumabe-Nivolumabe | 2016 |
| Carcinoma de células Merkel | Avelumabe | 2017 |
| MSI-alta ou MMR-deficiente de tumores sólidos ou de qualquer histologia. | Pembrolizumabe | 2017 |
| MSI-alta ou MMR-deficiente de câncer metastático colorretal. | Nivolumabe | 2017 |
| Melanoma infantil | Ipilimumabe | 2017 |
| Carcinoma gástrico e gastroesofágico | Pembrolizumabe | 2017 |
| Carcinoma retal | Ipilimumabe+nivolumabe | 2018 |

MSI= instabilidade microsatélite; MMR- reparo de incompatibilidade do DNA.
Fonte: REIS *et al.*, 2020 (adaptado)

4.4.1.1 Farmacodinâmica dos ICI

A farmacodinâmica é a ciência que estuda os efeitos terapêuticos, secundários, adversos e colaterais, bem como os mecanismos de ação dos fármacos (Katzung, 2022). Sendo assim, os inibidores de *checkpoint* possuem diferentes mecanismos, variando de acordo com a classificação: Proteína de morte celular programada 1 (Anti-PD-1) /Ligante de morte celular programada 1 (PDL-1) e Proteína T-linfócito-associada citotóxico 4 (anti-CTLA-4) (DONG *et al.*, 2002).

O receptor de morte programada-1 (PD-1), também conhecido como cluster de diferenciação 279 (CD279), é um membro da superfamília CD28, e, é uma proteína transmembrana do tipo I composta por 268 aminoácidos. A via PD-1 é um *checkpoint* que limita resposta imune mediada por células T. Seus ligantes PD-L1 e PD-L2 se ligam ao receptor PD-1 e induzem sinalização de PD-1 e “exaustão” da célula T, uma inibição reversível da ativação da célula T e proliferação (Freeman *et al.*, 2000).

O ligante de morte programada 1 (PD-L1), também conhecido como B7-H1, foi descoberto pela primeira vez pelo professor chinês *Chen Lieping*, em 1999, como o terceiro membro da família B7. Posteriormente, o B7-H1 foi renomeado para Ligante-1 do receptor de morte programada, porque foi identificado como um ligante de PD-1, e várias células cancerosas humanas expressaram altos níveis de B7-H1 por *Tasuku Honjo* e *Gordon Freeman* do *Harvard Medical College*. E o bloqueio de B7-H1 reduziu o crescimento de tumores na presença de células imunes. Naquela época, concluiu-se que o B7-H1 ajuda as células tumorais a subterfugar a imunidade antitumoral (Freeman *et al.*, 2000). O ligante PD-L1 pode ser expresso em células tumorais e/ou células imunes que infiltram tumores, e pode contribuir para a inibição de resposta imune antitumoral no microambiente tumoral. A ligação de PD-L1 aos receptores PD-1 e B7.1, encontrados nas células T e nas células apresentadoras de antígeno, suprime a atividade citotóxica das

células T, a proliferação de células T e a produção de citocinas (Topalian *et al.*, 2012).

Os tumores malignos possuem mecanismos que modificam o seu microambiente secretando proteínas com função imunossupressora, que diminuem a capacidade de resposta dos linfócitos T citotóxicos. Grande parte dessas proteínas interferem na função efetora destas células, induzindo um processo chamado tolerância imunológica, que é um mecanismo de controle da resposta inflamatória (Topalian *et al.*, 2012). Esse controle é feito em alguns pontos da diferenciação celular, que chamamos de *checkpoint*. Um dos controladores desse processo é o PD-1 ou PD-L1 (do inglês, *programmed death-1*), um receptor na membrana das células T que, quando constantemente ativado (como em infecções crônicas ou em tumores), altera o metabolismo celular causando alteração na diferenciação e função das células T. Esse receptor é ativado por dois ligantes: PD-L1 e PD-L2, ambos podem ser produzidos por células tumorais. A estratégia por trás desta imunoterapia é usar bloqueadores de PD-1 e PD-L1, isso permite que células T citotóxicas continuem a combater os tumores, sem entrar em processo de tolerância (Freeman *et al.*, 2000).

Durvalumabe, atezolizumabe e avelumabe, são conhecidas comercialmente como Imfinzi[®], Tecentriq[®] e Bavencio[®], respectivamente, são classificados como anticorpo monoclonal anti-PD-L1, e agem ligando-se ao PD-L1 expresso nas células tumorais ou nas células imunológicas infiltrantes de tumores e bloqueia sua interação com os receptores PD-1 e B7.1 presentes nas células T, e em células apresentadoras de antígeno. O bloqueio dessa interação reativa a resposta imunológica e antitumoral, ocorrendo sem indução da citotoxicidade celular dependente de anticorpo. Enquanto, o nivolumabe, cemiplimabe e pembrolizumabe, respectivamente conhecidos comercialmente como, Opdivo[®], Libtayo[®] e Keytruda[®], são classificados como anticorpo monoclonal anti-PD-1, e ligam-se ao receptor PD-1 e bloqueiam sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2, responsável pela inibição da resposta imune mediada pela via PD-1. O bloqueio da via de sinalização PD-1/PD-L1 permite que as células T ativadas

secretem citocinas para restaurar a resposta imune antitumoral (MOC Brasil, 2020).

O Ipilimumabe, conhecido comercialmente como, Yervoy® é classificado como anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 é um regulador chave da atividade de células T. É um fármaco inibidor do ponto de verificação imune do CTLA-4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por esta via, aumentando o número de células T efetoras reativas ao tumor, que se mobilizam para montar um ataque imunológico direto contra as células tumorais. Este bloqueio pode também reduzir a função da célula T reguladora, o que possibilita um aumento da resposta imune antitumoral. O Ipilimumabe é capaz de esgotar seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, permitindo um aumento da razão celular intratumoral T efetoras/T reguladoras, favorecendo a morte celular tumoral (MOC Brasil, 2020).

4.4.1.2 Farmacocinética dos ICI

A farmacocinética é a ciência que estuda o movimento do fármaco no organismo vivo, ou seja, o caminho que o fármaco percorre desde a administração até a sua eliminação (Goodman, 2018). Juntamente com a farmacodinâmica citada anteriormente, o estudo dessas propriedades é importante para entender, compreender, identificar, manejar e prevenir o principal objeto de análise desse projeto, os efeitos adversos relacionados ao medicamento. A farmacocinética, diferentemente da dinâmica, varia de medicamento para medicamento e não por classificação de sítios de ação (**Quadro 1**).

Quadro 01- Aspectos farmacocinéticos dos Inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI)

| MEDICAMENTO | ABSORÇÃO | DISTRIBUIÇÃO | METABOLISMO | ELIMINAÇÃO |
|-----------------------|---|--|-------------|---|
| ATEZOLIZUMABE | Acúmulo sistêmico ao longo de 2-3 ciclos de dosagem repetida. Concentração plasmática máxima: 1,91 vezes Concentração plasmática mínima: 1,46 vezes AUC: 2,75 vezes . Estado estacionário: 6-9 semanas | Vd: 6,9 L | Hepático | Meia-vida: 27 dias Liberação: 0,2 L/dia |
| AVELUMABE | Estado estacionário: ~4-6 semanas (2-3 ciclos). | Vd: 4,72 L | Hepático | Meia-vida: 6,1 dias O mecanismo de eliminação primária é a degradação proteolítica. Depuração sistêmica total: 0,59 L/dia |
| CEMIPLIMABE | Concentração plasmática máxima (estado estacionário): 171 mcg/mL Concentração mínima (estado estacionário): 61 mcg / mL Estado estacionário alcançado: ~ 4 meses | Vd: 5,3 L | Hepático | Meia-vida: 20,3 dias (estado estacionário) Depuração: 0,29 L / dia (após a primeira dose); 0,2 L / dia (estado estacionário) |
| DURVALUMABE | O estado estacionário foi alcançado em aproximadamente 16 semanas | Vd (estado estacionário); 5,6 L | Hepático | Liberação (estado estacionário): 8,2 L / hr Meia-vida: ~ 18 dias |
| IPLIMUMABE | Concentração plasmática mínima: 19,4 mcg / mL (estado estacionário) | Vd: 7,21 L (estado estacionário) | Hepático | Meia-vida (terminal): 15,4 dias. Depuração: 16,8 mL/hr. OBS: Quando administrado em combinação com nivolumabe, a depuração do ipilimumabe, permanece inalterada na presença de anticorpos antiipilimumabe e a depuração do nivolumabe aumentou 20% na presença de anticorpos antinivolumabe. |
| NIVOLUMABE | Tempo para o estado estacionário: 12 semanas (monoterapia) | Vd: 6,8L (monoterapia); 7,92 L (combinado com ipilimumab) | Hepático | Depuração: 8,2 mL / h (monoterapia); 10 mL / h (combinado com ipilimumab) Meia-vida: 25 dias (monoterapia); 24,8 dias (combinado com ipilimumab) |
| PEMBROLIZUMABE | As concentrações de estado estacionário foram atingidas por 16 semanas de regime repetido a cada 3 semanas. Acumulação sistêmica: 2,1 vezes | Vd: 6 L | Hepático | Meia-vida: 22 dias Depuração: 193 mL / dia (estado estacionário); 252 mL / dia (primeira dose). |

4.4.1.3 Eventos adversos imunorrelacionados dos ICI

Os ICI têm seus próprios eventos adversos distintos, que são denominados eventos imunorrelacionados. Essas toxicidades ocorrem por mecanismo fisiopatológicos que ainda não são totalmente elucidados pela literatura. Sugere-se que o perfil de toxicidades reflete um desequilíbrio dos mecanismos de regulação do sistema imunológico, e se traduz clinicamente a partir da ativação de linfócitos T direcionada a diferentes órgãos/tecidos (Wainstein *et al.*, 2017). Embora eventos adversos relacionados ao sistema imunológico possam ocorrer em qualquer parte do corpo, frequentemente contra a pele (dermatite), trato gastrointestinal (colite), fígado (hepatite), pulmão (pneumonite) e glândulas endócrinas (Boutros *et al.*, 2016; Friedman *et al.*, 2016) (tireoidite, hipofisite, adrenalite), etc., qualquer órgão ou tecido pode ser alvo de uma resposta imunomediada, e relatos na literatura sugerem as mais variadas apresentações clínicas, incluindo aplasia pura de série vermelha, síndrome de Guillain–Barré, nefrite, miocardite, etc (BOUTROS *et al.*, 2016; HODI *et al.*, 2010), elas variam de acordo com o agente imunoterapêutico e a duração da terapia. Essas reações imunorrelacionadas são muito diferentes dos efeitos colaterais produzidos pelos agentes quimioterápicos, pois podem progredir rapidamente para eventos fatais, se não forem tratados prontamente e vigorosamente (Marin-Acevedo *et al.*, 2019).

A incidência de EAir foi relatada como alta, observando 27% com o uso de anti-CTLA-4, em comparação com 16% com o uso dos agentes anti-PD-1, podendo majorar para 55% quando ambas as terapias são utilizadas concomitantemente, e a ocorrência de certas toxicidades variam dependendo do tipo de malignidade e / ou da via bloqueada. Os ICI do tipo anti-PD-1/anti-PD-L1 (Nivolumabe, Durvalumabe, Atezolizumabe e Pembrolizumabe), tem demonstrado um padrão previsível com toxicidades dermatológicas incidindo em torno das primeiras 2 a 3 semanas depois do início da terapia, acompanhado de toxicidades gastrointestinais em torno de 6 a 7 semanas pós início do

tratamento e, por último, endocrinopatias, as quais comumente ocorrem depois de 8 semanas do início da terapia. De maneira infrequente as, toxicidades podem ocorrer após 24 semanas, como no caso de colite, observada em alguns estudos, tendo potencial para surgir em até 2 anos após o início da terapia (Wainstein, 2021).

As toxicidades dermatológicas são as reações mais comuns vistas com ICI e geralmente ocorrem nas primeiras 2 a 3 semanas após o início de terapia (Sibaud *et al.*, 2018). Erupção cutânea ou prurido foram relatados em 50% dos pacientes tratados com anticorpos anti-CTLA-4, 40% dos pacientes tratado com anti-PD-1 ou anti-PD-L1, e 60% dos pacientes recebendo terapia de combinação. A mais comum forma de erupção cutânea é uma dermatite espongíotica, eczema descrito como maculopapular, levemente eritematoso e pruriginoso. O vitiligo também foi relatado, particularmente entre os pacientes com melanoma tratado com ICI (Wainstein, 2021).

A incidência de diarreia/colite é bem menor em pacientes recebendo terapia anti-PD-1 comparada com os que recebem terapia anti-CTLA-4, sendo a colite grave, ocorrendo mais frequentemente com anti-CTLA-4 terapia, afetando até 7% dos pacientes em comparação com 1,8% recebendo anti-PD-1 terapia (Gonzalez *et al.*, 2017; Weber *et al.*, 2013). Hepatite, de todos os graus, ocorre com mais frequência com anti-CLTA-4 do que com anti-PD-1 ou terapia anti-PD-L1, com uma incidência relatada de 10% e 5%, respectivamente. Quando esses agentes são usados juntos, a incidência aumenta a 30% (Postow *et al.*, 2015; Larkin *et al.*, 2015). A hepatite tende a ocorrer dentro de 8 a 12 semanas após o início da terapia, e geralmente, consiste em elevações da aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e bilirrubina níveis (menos comuns) e febre (raramente) (Peeraphatdit *et al.*, 2020; Wainstein *et al.*, 2017). Pacientes tomando ICI devem ser monitorados para resultados anormais em testes de função hepática antes do início da terapia e antes de cada infusão (Wainstein *et al.*, 2017)

Pneumonite associada ao bloqueio de *checkpoint* é uma toxicidade de início variável e aparência clínica, radiológica e patológica, que foi

observado com agentes anti-PD-1 / PD-L1 e, mais raramente, com anti-CTLA-4. Usando tratamento com anti-PD-1 / PD-L1, eventos respiratórios como tosse e dispneia foram documentados em até 20%–40% dos pacientes, com tosse de grau 3 a 4 em 2% –9%, e dispneia de grau 3 a 4 em 1%–2% dos pacientes, respectivamente. A documentação de pneumonite ocorre em 2%–4% dos pacientes, com 1% –2% de eventos de grau 3, frequência de pneumonite fatal em 0,2% e descontinuação devido a pneumonite em 0,2%–4% (Wang *et al.*, 2018).

Além disso, como comentado anteriormente, estudos demonstraram a incidência de paciente com doenças autoimunes e diagnósticos de cânceres, concomitantemente. Um estudo multicêntrico realizado no ano de 2019, traz que, em uma avaliação com 112 pacientes em uso dos inibidores de *checkpoint*, o surto de doença autoimune e/ou outros EAir(s) ocorreu em 79 pacientes (71%), incluindo o surto de doença autoimune pré-existente em 53 pacientes (47%) e/ou outro EAir(s), em 47 pacientes (42%) com necessidade de terapia imunossupressora em 48 pacientes (43%), e descontinuação permanente de ICI em 24 pacientes (21%). A sobrevida livre de progressão mediana foi menor em pacientes recebendo terapia imunossupressora no início da ICI. A mediana de sobrevida livre de progressão foi menor em pacientes que experimentaram um surto de doença autoimune pré-existente, ou outro EAir, com uma tendência de melhor sobrevida no subgrupo sem uso de imunossupressores ou descontinuação de ICI (Tison *et al.*, 2019).

4.4.1.4 Manejo dos eventos imunorrelacionados (EAir) ao uso de ICI

Apesar de não produzirem as toxicidades usuais da quimioterapia, estudos comprovam, que a imunoterapia também é capaz de provocar efeitos adversos, sendo eles variando de grau G1 a G5, que engloba de reações leves até a morte. Durante a infusão dos imunoterápicos deve-se fazer a monitorização através de exame físico, sinais vitais, oximetria

de pulso, Eletrocardiograma (ECG), se dor torácica ou sustentada taquicardia (NCCN, 2022).

O gerenciamento de EAir incluem o reconhecimento e classificação da toxicidade, imunossupressão e modificação individualizada da administração dos ICI. O reconhecimento precoce dos sintomas e a intervenção imediata são objetivos principais para o manejo da toxicidade relacionada à imunoterapia. Os EAir significativos frequentemente requerem a manutenção da imunoterapia, com a descontinuação permanente da classe de agente associada à toxicidade no cenário de certos EAir graves (NCCN, 2022).

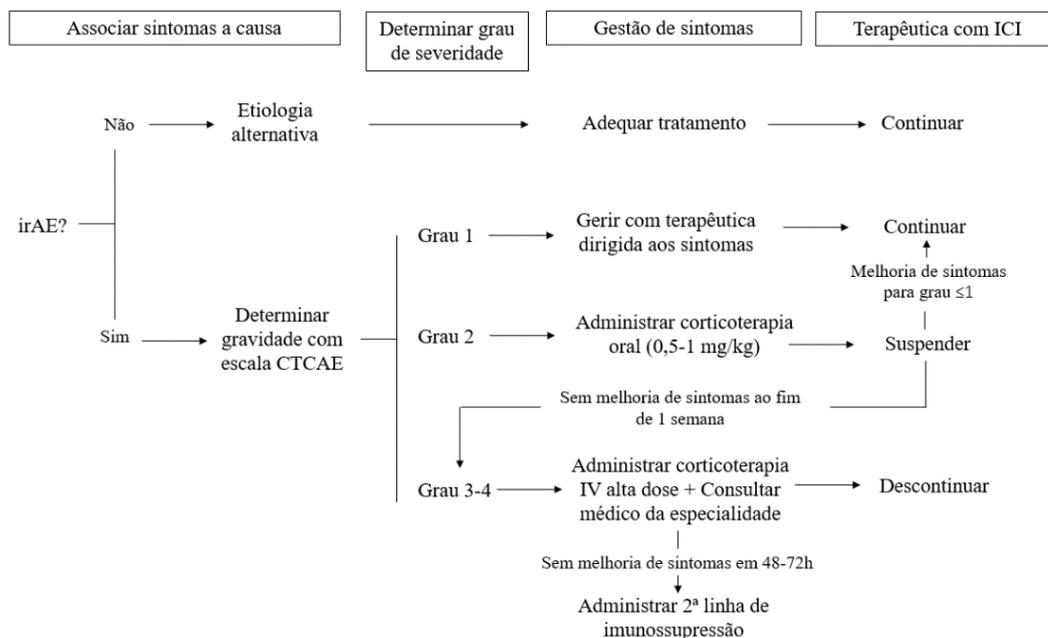
Os corticosteroides são a base do tratamento para a maioria dos EAir de alto grau. A duração apropriada e a redução cuidadosa da corticoterapia são importantes para prevenir a recorrência de EAir. Os EAir graves ou refratários a esteroides podem exigir a administração de agentes imunossupressores adicionais. Para pacientes com EAir graves que não respondem aos esteroides dentro de 48 a 72 horas, pode-se considerar o início de um agente imunossupressor adicional (Infliximabe, Vedolizumabe etc.) e consulta com o especialista médico no tipo de reação que necessita ser manejada. O monitoramento e o acompanhamento rigorosos devem ser realizados para avaliar a resposta aos corticosteroides e outros imunossupressores no cenário de toxicidade relacionada à ICI (Abu-Sbeih *et al.*, 2019).

As reações leves (G1) são tipicamente transitórias e não requerem interrupção da infusão de imunoterapia ou outra intervenção. Para reações moderadas (G2), sugere-se a suspensão ou a redução da taxa de infusão, e avaliação das diretrizes institucionais. Podem ser necessários anti-histamínicos, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), narcóticos ou fluidos intravenosos (IV). As reações moderadas geralmente respondem prontamente ao tratamento sintomático e requerem medicação por ≤ 24 horas. Deve-se considerar a pré-medicação com acetaminofeno e difenidramina em infusões futuras. Para reações relacionadas a infusão (RRI) graves (G3/4), devem ser tratadas com urgência, de acordo com as diretrizes institucionais, e

descontinuar permanentemente o (s) medicamento (s) de controle imunológico associado (s) à toxicidade. As reações graves costumam ser mais prolongadas, com capacidade de resposta limitada à intervenção ou interrupção da infusão. Os sintomas podem reaparecer após a melhora inicial (Wainstein, 2021).

É necessário proceder à gestão dos efeitos adversos, de acordo com o esquema da Figura 1 com recurso ao acompanhamento multidisciplinar e educação dos doentes para possíveis sinais e sintomas.

Figura 01. Algoritmo de decisão de estratégia e gestão dos EAir.



Fonte: Esfahan, K *et al.*, 2019 (adaptado)

As informações apresentadas, até aqui, e a crescente demanda dentro do cenário terapêutico para o uso da imunoterapia, mostram a importância de conhecer mais sobre o perfil desses medicamentos frente ao uso nos pacientes, visto que são terapias novas no mercado e não se conhece totalmente sobre suas reações adversas. A cada vez que se estuda uma população e avalia seu comportamento, se contribui para que esses medicamentos sejam utilizados de maneira cada vez mais

segura e racional, capacitando profissionais de saúde para o manejo e entendimento das novas terapias, além de abrir leques e opções para profissionais prescritores que muitas vezes deixam de tratar o paciente com a droga por ele pertencer a grupos especiais, que não fazem parte de estudos clínicos devido aos riscos. Como por exemplo, o caso da população de pacientes com doença autoimune, que apesar de não ser proibido o uso, ainda é receoso de se usar devido ao medo de piora clínica ao invés de benefício.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

- **Tipo de estudo:** Foi desenvolvido um estudo de corte retrospectivo, de abordagem quantitativa, realizada por meio de análise de prontuários eletrônicos, através dos sistemas de notificação interna, em um serviço especializado de Oncologia no estado da Bahia, com unidades em 5 (cinco) cidades da Bahia-Brasil. Foram analisados os dados entre janeiro/2019 e dezembro/2021. Nestes sistemas de notificação, os profissionais de saúde registram espontaneamente os eventos adversos, incluindo suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM). As suspeitas de RAM relacionadas ao uso de ICI foram identificadas e avaliadas periodicamente pelo pesquisador, com auxílio do farmacêutico responsável pelo setor da farmacovigilância. Os dados foram compilados no Microsoft Excel (2019) e analisados no software estatístico Stata®, versão 13.0. Foram utilizadas medidas de frequência simples e relativa e medidas de tendência central e dispersão para descrição dos dados. O teste de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre duas variáveis quantitativas. Para a comparação de variáveis categóricas de acordo com os grupos de medicamentos, o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando indicado, foi utilizado. A comparação de médias entre os grupos de medicamentos foi realizada por meio do teste t ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney, quando indicado.

- **Amostra e local de estudo:** Este estudo foi desenvolvido na unidade de oncologia Clínica de Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO), com sede na Rua João Gomes Bairro do Rio Vermelho, na cidade de Salvador, Bahia, Brasil, no ano de 2022. Nessa unidade sede, o pesquisador também teve acesso a todos os dados de outras unidades filiais, pertencentes na região da Bahia (Santo Antônio de Jesus, Ilhéus, Vitória da Conquista, Feira de Santana e Salvador). O local onde foram coletados os dados comportava de uma sala com ar-condicionado, cadeira ergonômica, acesso a internet, computador e impressora. Neste estudo, a amostragem foi calculada a partir da

demanda dos pacientes e suas respectivas reações adversas. A demanda de paciente foi geral (241 pacientes), abrangendo quem estava em uso e, quem fez uso prévio de ICI.

- **Critérios de inclusão:** Os pacientes que participaram do estudo são adultos (idade igual ou superior a 18 anos) e foram divididos em dois grupos, o Grupo 1 cursavam com apenas câncer (CA) e grupo 2 cursava com CA e doenças autoimunes (DA) prévias ao diagnóstico de câncer, ou seja, não poderiam ter DA desenvolvidas após o uso de ICI; estar ou já ter feito uso de um ou mais ICI com indicação clínica e aprovado uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): durvalumabe, atezolizumabe, pembrolizumabe, ipilimumabe, avelumabe, cemiplimabe e nivolumabe.

- **Critérios de exclusão:** Pacientes que faziam uso concomitante de ICI com outra quimioterapia, hormonioterapia e/ou radioterapia; e, pacientes que já iniciaram o tratamento com alguma reação adversa proveniente de outros medicamentos utilizados durante o tratamento de câncer. Ademais, registra-se que o ICI tremelimumabe ainda não foi aprovado para uso pela ANVISA e, por isso, não entrou na lista de dados deste estudo.

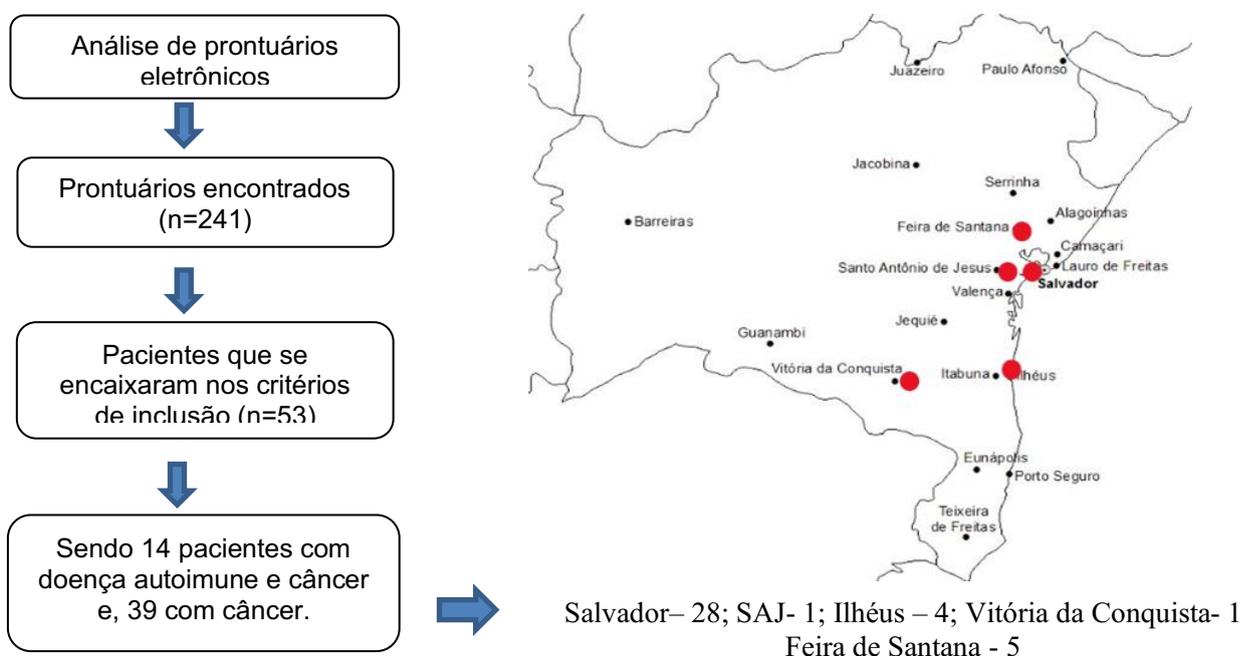
- **Aspectos éticos:** O estudo respeitou as diretrizes e critérios estabelecidos nas Resoluções N^{os} 466/2012 e 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Os preceitos éticos estabelecidos, no que se refere a zelar pela legitimidade das informações, privacidade e sigilo das informações (quando necessárias), garantindo a proteção da sua imagem, a sua não estigmatização e a não utilização das informações em prejuízo dos indivíduos e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de caráter econômico e/ou financeiro, foram considerados em todo o processo de construção do trabalho. Foram ponderados os riscos e benefícios da pesquisa, tanto atuais como potenciais, tanto individuais como coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos, assim como também garantir que danos previsíveis serão evitados (beneficência e não maleficência). O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética

em Pesquisa (CEP), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), com o número de parecer 5.530.869/2022 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº.60384122.8.0000.0057.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo fez uma abordagem de prontuários clínicos de pacientes (n= 241) em uma clínica especializada de Oncologia, com unidades em diferentes cidades da Bahia (Salvador, Barreiras, Alagoinhas, Feira de Santana, Santo Antônio de Jesus, Ilhéus e Vitória da Conquista) que estavam em uso dos inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI). Porém, ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, apenas 53 pacientes foram elegíveis para fazer parte do estudo. Dentre esses pacientes, os que apresentavam diagnóstico de doenças autoimunes (DAI) residiam predominantemente na cidade de Salvador (14) e, apenas um, na cidade de Ilhéus, na Bahia, Brasil. Daqueles que apresentaram “apenas” o diagnóstico de câncer (CA), foram elencados os pacientes das cidades de Santo Antônio de Jesus (SAJ) (1), Ilhéus (4), Vitória da Conquista (1), Feira de Santana (5) e Salvador (28) (Figura 2).

Figura 02. Esquemática do processo de seleção dos prontuários



As Tabelas 02 e 03 apresentam as variáveis sociodemográficas e clínicas da população com câncer e doença autoimune estudada. Foram estudados 53 indivíduos (14 com CA e DAI; e 39 com CA), com

predomínio de homens (54,7%) e média (\pm DP) de idade de 69,5 (14,5) anos, na faixa etária entre 30 e 95 anos. Percebeu-se que a média de idade atingiu o patamar de uma população de faixa etária idosa, a qual o câncer geralmente acomete este grupo populacional. Estudos apontaram que a prevalência de pacientes do sexo masculino deve-se ao fato de haver relutância entre os homens, no cuidado médico. Isto pode ser explicado por aspectos culturais, em que a população masculina entenda a doença como sinal de fragilidade e vulnerabilidade, fazendo com que os homens considerem o autocuidado preventivo como uma aproximação do universo de feminino, o que pode gerar desconfiança acerca do seu papel socialmente instituído (Nardi *et al.*, 2008; Courtenay *et al.*, 2000;).

Os homens, na sua maioria, ao ignorarem os agravos de saúde, possuem a maior probabilidade de incidência de doenças cardiovasculares, neoplasias, diabetes mellitus, hipertensão arterial e outras enfermidades (Luck *et al.*, 2000). Em 2008, o Ministério da Saúde do Brasil lançou a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem (PNAISH) com o foco na promoção a melhorias nas condições de saúde da população masculina, a fim de corroborar a redução da morbidade e mortalidade nesta classe (LAURENTI *et al.*, 2005; BRASIL, 2008). Um estudo realizado em uma Unidade Básica do município de Vitória da Conquista, na Bahia, demonstrou que, infelizmente, a maioria dos homens não possui conhecimento a respeito deste Programa, e que sua execução não está totalmente integralizada na população masculina, pois o foco ainda tem sido a faixa etária idosa, sendo a saúde preventiva masculina jovem negligenciada (Cunha *et al.*, 2020). Além disso, conforme mostrado na Tabela 02, os tipos de cânceres que acometem os pacientes, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2020, são mais prevalentes (cerca de 90%), em homens (INCA, 2020).

Tabela 02. Variáveis clínicas e sociodemográficas da população com câncer e doença autoimune, em média, mediana e proporção.

| Variáveis | Média (DP) / Mediana (IIQ) Frequência relativa (%) / N (%) |
|---|---|
| Sexo | |
| Masculino | 29 (54,7%) |
| Feminino | 24 (45,3%) |
| Idade | |
| | Média – 69,25 / Mediana – 73 |
| Jovem/Adulto (≤59 anos) | 20 (37,7%) |
| Idoso (≥60 anos) | 33 (62,2%) |
| DAI (%) | |
| Tireoidite de Hashimoto | 3 (21%) |
| Diabetes Melitus I | 2 (14%) |
| Artrite Reumatoide | 2 (14%) |
| Polimialgia Reumatica | 2 (14%) |
| Colite ulcerativa | 2 (14%) |
| Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) | 1 (7%) |
| Esclerose Sistêmica | 1 (7%) |
| Psoríase | 1 (7%) |
| CÂNCER (%) | |
| Melanoma | 29 (74%) |
| Brônquios/Pulmões | 13 (33%) |
| Cólon | 1 (2%) |
| Bexiga | 1 (2%) |
| Rim | 1 (2%) |
| Ureter | 1 (2%) |
| Linfoma de Hodgkin | 1 (2%) |
| Boca | 1 (2%) |
| Timo | 1 (2%) |

FONTE: Autores (2023).

Tabela 03. Amostragem dos EAir por sistema e medicamentos na população estudada.

| Variáveis | Frequência relativa (%) |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| REAÇÕES(%) | 150 (100%) |
| Gastrointestinais | 36 (23.84%) |
| Pele e Subcutâneo | 33 (21.85%) |
| Distúrbios gerais* | 25 (16.56%) |
| Musculo Esquelético (ME) e conjuntivo | 15 (9.93%) |
| Respiratórios | 11 (7.28%) |
| Endócrinos | 11 (7.28%) |
| Sistema Nervoso Central (SNC) | 8 (5.30%) |
| Renal/Urinário | 4 (2.65%) |
| Hepáticos | 3 (1.99%) |
| Metabolismo/Nutrição | 2 (1.32%) |
| Oculares | 2 (1.32%) |
| Incomuns | 1 (0.66%) |
| MEDICAMENTOS (%) | |
| Pembrolizumabe | 20 (37.74%) |
| Nivolumabe | 18 (33.96%) |
| Nivolumabe + Ipilimumabe | 7 (13.21%) |
| Cemiplimabe | 4 (8.43%) |
| Durvalumabe | 2 (3.77%) |
| Atezolizumabe | 1 (1.89%) |
| Avelumabe | 1 (1.89%) |

*Se refere a reações inespecíficas a um sistema, mas que foram apresentadas durante o tratamento (CTCAE 5.0).

FONTE: Autora (2023).

As DAI foram observadas em 14 (26%) dos avaliados e, dentre os participantes, registraram-se diagnósticos de 9 diferentes tipos de CA e 8 tipos de DAI, dentre os quais se destacam o CA melanoma (74%;29/53) e CA de brônquio (33%;13/53); e, como principal DAI, a Tireoide de Hashimoto (21%; 3/14). Sugere-se que isto se associe ao fato da aprovação do uso de ICI no tratamento, principalmente, do melanoma e câncer de pulmão. Foram utilizados sete diferentes tipos de ICI, sendo usados pelos pacientes, mais frequentemente, o Pembrolizumabe (37,7%; 20/53) e o Nivolumabe (33,4%; 18/53).

O estudo identificou um total de 150 reações adversas decorrente do uso dos ICI, onde esse total incluiu pacientes que apresentaram mais de uma reação, com destaque para os efeitos sobre o sistema gastrointestinal (23,8%; 36/150), pele e tecidos subcutâneos (21,8%; 33/150) e outros gerais (15,56%; 25/150). Dentre os gerais, incluíram-se situações como: inefetividade; dor, sangramento; sonolência; astenia e edema, que não se encaixaram nas classificações acima. Segundo a Diretriz Brasileira de Manejo de Toxicidades Imunomediadas, o aparecimento e incidência de EAir pode sofrer influência do tipo de fármaco utilizado, condições de saúde do paciente e diagnóstico de câncer, com gravidade variando de leve a grave, a depender dos fatores intrínsecos ao paciente (Wainstein, 2021).

As tabelas 04 e 05 mostram os dados obtidos, quanto aos eventos adversos por incidência de gravidade (G1/G2/G3/G4) por classe terapêutica, sexo, idade e presença de DAI.

Tabela 04. Gravidade de EAir por classe terapêutica e presença de DAI.

| Variável | Gravidade | | | Total | P |
|------------------------------|-----------|---------------|---------------|-------|--------|
| | Leve (G1) | Moderada (G2) | Grave (G3/G4) | | |
| Classe do medicamento | | | | | |
| Anti PDL-1 | | | | | |
| DAI | | | | | <0,999 |
| Ausente | 1 (20%) | - | 0% | 1 | |
| Presente | 4 (57%) | - | 3 (43%) | 7 | |
| Anti PD-1 | | | | | |
| DAI | | | | | <0,114 |
| Ausente | 5 (41%) | 6 (50%) | 1 (8%) | 12 | |
| Presente | 2 (33%) | 1 (16%) | 3 (50%) | 6 | |
| PD-1 + CTLA-4 | | | | | |
| DAI | | | | | <0,023 |
| Ausente | 8 (32%) | 10 (40%) | 7(8%) | 25 | |
| Presente | 45 (45%) | 46 (46%) | 8 (28%) | 99 | |

FONTE: Autora (2023).

Observou-se que, proporcionalmente, os pacientes que receberam anti-PD-L1, considerando o universo de todas as reações, obtiveram menor número de eventos; e, quando presentes, apresentaram maior frequência e gravidade em pacientes com DAI (57%), em reações G1 e (43%) em G3/G4 ($p < 0,999$) quando comparados aos com ausência de DAI (20%) em reações G1 e (0%) em G3/G4. Quando comparados, os EAir relacionados ao uso de anti-PD1 *versus* anti-PD-L1, observou-se que os pacientes que receberam anti-PD-1 apresentaram mais EAir de

qualquer grau e EAir G3/G4 nos dois perfis de pacientes com DAI presente e ausente, chamando atenção para a maior gravidade G3/G4 ter acontecido em pacientes com DAI (50%). Os resultados obtidos foram concordantes com Cortellini *et al.* (2019) que mostraram a presença de EAir de qualquer grau e, EAir G3/G4 em pacientes com DAI de 65,9% e 9,4%, respectivamente.

As taxas de EAir (em qualquer grau) obtidas no presente estudo foram superiores, quando comparadas àquelas observadas em Menzies *et al.* (2016) (29%), Leonardi *et al.* (2018) (38%) e Danlos *et al.* (2018) (44,4%). Em pacientes que usaram associação de anti-PD-1 + CTLA-4 as reações aumentaram nos dois perfis de pacientes em relação à monoterapia com anti-PD-L1 e anti-PD-1, corroborando os resultados obtidos por Ferrucci *et al.* (2017) e Bertrand *et al.* (2015), que relataram um aumento de 72% das reações quando introduzido a terapia com Ipilimumabe.

Em pacientes com presença de DAI, este estudo alerta para mais reações, em caráter quantitativo, e mais graves (28%), assim como os resultados informados por Brahmer *et al.* (2018); Wang *et al.* (2018) e Robert *et al.* (2015).

Tabela 05. Impactos na gravidade das reações adversas por sexo e presença de DAI.

| Variável | Gravidade | | | P |
|-------------|--------------|------------------|-----------------|--------|
| | Leve (G1) | Moderada (G2) | Grave (G3/4) | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 39 (50%) | 33 (43%) | 7 (8.9%) | <0,017 |
| Feminino | 26 (32.6%) | 30 (42.25%) | 15 (21.2%) | |
| DAI | | | | |
| Ausente | 47 (46%) | 46 (45,1%) | 9 (8,8%) | <0,024 |
| Presente | 18 (37,5%) | 17 (35,4%) | 13 (27,7%) | |

FONTE: Autora (2023).

Curiosamente, os dados listados na Tabela 05 indicaram uma maior incidência de reações de Grau 1/2 em pacientes do sexo masculino (50%/43%). Mas, reações mais graves (G3/G4) ocorreram, duas vezes mais, em pacientes do sexo feminino (21,2%) ($p < 0,017$). Homens e mulheres têm diferentes respostas imunológicas e, essas diferenças levam a mudanças na incidência de DAI, sendo maior entre as mulheres (NGO *et al.*, 2014), podendo ser uma explicação no quesito de que as reações mais graves foram encontradas em paciente desse gênero. Os dados obtidos não contradizem as evidências recentes, que relatam um maior benefício da imunoterapia com ICI em pacientes do sexo masculino (Klein *et al.*, 2016).

O sexo certamente poderia afetar as respostas imunes, mas a “medicina de gênero” ainda não tem relatos de investigação do dimorfismo sexual em comparação com a resposta dos ICI (Klein *et al.*, 2016). Cortellini *et al.* (2019) encontraram maior número de reações, em geral, nas mulheres e relacionaram este fato à sobrevida mais longa no sexo feminino que, ao mesmo tempo, está alinhada com a diferença relacionada ao sexo, na sobrevida entre pacientes com câncer em geral (Radkiewicz *et al.*, 2017; Conforti *et al.*, 2018; Botticelli *et al.*, 2016).

A incidência de EAir (em geral) e G3/G4 foi de 8,8% em pacientes sem DAI e 27,7% em pacientes com DAI. Danlos *et al.* (2018) informaram que pacientes com DAI pré-existente tinham um risco aumentado de desenvolver EAir mais graves. Em termos de número de reações no grupo de pacientes com DAI, observou-se que a maioria foi de grau 1 e 2.

Na Tabela 06 podem ser visualizados os sistemas fisiológicos afetados pelos EAir, comparando-se perfis de pacientes com e sem DAI.

Tabela 06 - Gravidade de EAir por sistema afetado.

| Variável | Gravidade | | | Total | P |
|----------------------------|-----------|---------------|-------------|-------|--------|
| | Leve (G1) | Moderada (G2) | Grave(G3/4) | | |
| SISTEMAS | | | | | |
| Gastro | | | | | <0,001 |
| Ausente | 16 (59%) | 11 (40%) | 0 (0%) | 27 | |
| Presente | 2 (20%) | 2 (20%) | 6 (60%) | 10 | |
| Respiratório | | | | | <0,418 |
| Ausente | 2(25%) | 4(50%) | 2 (25%) | 8 | |
| Presente | 1 (33%) | 0(0%) | 2(66%) | 3 | |
| Pele/Conectivo | | | | | <0,185 |
| Ausente | 11 (45%) | 13 (54%) | 0 (0%) | 24 | |
| Presente | 5(55%) | 3 (33%) | 1 (11%) | 9 | |
| Endócrino | | | | | |
| Ausente | 1 (10%) | 10 (90%) | 0(0%) | 11 | |
| Presente | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 | 0 | |
| Musculo Esquelético | | | | | <0,315 |
| Ausente | 7 (53%) | 4 (30%) | 2 (15%) | 13 | |
| Presente | 0 (0%) | 1 (20%) | 1(33%) | 2 | |
| Sistema Nervoso | | | | | <0,285 |
| Ausente | 4 (57%) | 0 (0%) | 3(43%) | 7 | |
| Presente | 0 (0%) | 0 (0%) | 1(100%) | 1 | |
| Renal/Urinarío | | | | | <0,248 |
| Ausente | 0(0%) | 1(100%) | 0 (0%) | 1 | |
| Presente | 2 (67%) | 1 (33%) | 0 (0%) | 3 | |
| Distúrbios Gerais* | | | | | <0,780 |
| Ausente | 7 (44%) | 7 (44%) | 2 (12%) | 16 | |
| Presente | 4 (44%) | 3(33%) | 2 (22%) | 9 | |

*Se refere a reações inespecíficas a um sistema, mas que foram apresentadas durante o tratamento (CTCAE 5.0).

FONTE: Autora (2023).

O sistema gastrointestinal apresentou reações nos dois grupos, porém em pacientes com DAI reações mais graves aconteceram (0% vs 60%). No sistema respiratório foi observado que, em termos quantitativos, dois pacientes de cada grupo apresentaram reações graves. Para os sistemas endócrino e pele/conectivos foram observadas menos EAir graves, em comparação aos outros sistemas. Estudos demonstraram que endocrinopatias associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes podem ocorrer em até 10% dos casos e, a vigilância constante é recomendada, uma vez que os sintomas podem ser inespecíficos (Philipps *et al.*, 2019; SPAIN *et al.*, 2013). Ao contrário, 43% das reações sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) foram classificadas como graves e mais frequentes em pacientes sem DAI e 100% em pacientes com DAI. Cuzzubo *et al.* (2017) destacaram que cerca de 14% dos pacientes em uso de ipilimumabe associado a nivolumabe apresentaram EAir neurológicos, em números superiores aos que usaram anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 em monoterapia, cuja incidência foi de 1% e 3%, respectivamente (Cuzzubbo *et al.*, 2017; SPAIN *et al.*, 2013).

As reações mais graves (G3/G4) foram mais frequentes, proporcionalmente entre os indivíduos com diagnóstico de DAI comparados àqueles sem DAI. Observou-se tendência positiva da participação dos indivíduos com DAI, proporcionalmente, à medida que a gravidade das reações aumentava ($p = 0,033$). Resultados como esse explicam o fato de que diversos pacientes são excluídos de ensaios clínicos de tratamento com os ICI, devido à preocupação da DAI, mesmo a doença não sendo uma contraindicação para o uso dos mesmos (Kennedy *et al.*, 2019).

A Tabela 07 apresenta aparecimento de reações por classe de medicamento e sistema afetado.

Tabela 07. Correlação de aparecimento de reações adversas por sistema versus classes dos ICI.

| Variável | Classe Medicamento | | | P |
|------------------------|--------------------|-----------|------------|-------|
| | PD-1 + CTLA-4 | Anti-PD-1 | Anti-PD-L1 | |
| Sistema Afetado | | | | |
| Gastrintestinal | 30 | 5 | 2 | 0,036 |
| Respiratório | 7 | 0 | 25 | 0,096 |
| Pele/Conectivo | 27 | 5 | 1 | 0,717 |
| Musculo Esquelético | 14 | 1 | 0 | 0,87 |
| Endócrino | 9 | 2 | 0 | 0,801 |
| SNC | 0 | 3 | 0 | 0,902 |
| Distúrbios Gerais* | 19 | 3 | 3 | 0,276 |

*Se refere a reações inespecíficas a um sistema, mas que foram apresentadas durante o tratamento (CTCAE 5.0).

FONTE: Autora (2023).

Observou-se que mais reações foram presentes, provenientes da associação de anti-PD-1 com CTLA-4, obtendo como destaque o sistema gastrintestinal e pele ($p=0,036$). Um estudo clínico confirmou esse dado, ao trazer que reações gastrintestinais são comuns nas três classes de ICI, e o risco de toxicidade desse evento é potencializada em pacientes que combinam anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PDL-1 (Larkin *et al.*, 2015). Quando usados de forma isolada, o surgimento dessa reação ocorreu em diversos tempos durante o uso dos fármacos, sendo mais presente na terapia com anti-CTLA-4, em comparação com as outras classes (Weber *et al.*, 2012; Gonzalez *et al.*, 2017).

A toxicidade dermatológica é uma das reações mais comuns nos pacientes que fazem uso de ICI, sendo mais incidente no uso da classe anti-CTLA-4 e na terapia combinada, na sua maioria de graus 1 e 2 (Wainstein, 2021). Além disso, o perfil de pacientes nesse presente estudo foi composto por mais de 50% com diagnósticos de melanoma avançado, comprovando-se que reações cutâneas estão presentes

majoritariamente em pacientes com esse perfil (Boutros *et al.*, 2016; Spain *et al.*, 2013). Na maior parte dos casos, os pacientes são manejados com o uso de esteroides tópicos e anti-histamínicos, não necessitando de uma interrupção e/ou descontinuação do tratamento e, em casos refratários ou graves, a biópsia de pele torna-se imperativa. Estratégias como corticoterapia sistêmica, imunossupressores ou anticorpos monoclonais podem ser necessários ao manejo terapêutico (Phillips *et al.*, 2019). A incidência de EAir foi relatada em até 27% de pacientes em uso de anti-CTLA, podendo aumentar para 55% quando ambas as terapias são usadas simultaneamente (Larkin *et al.*, 2015). O encaminhamento a um dermatologista deve ser considerado para apresentações atípicas (erupção cutânea leve que não melhora apesar da terapia, toxicidades dermatológicas moderadas a graves ou qualquer erupção cutânea com envolvimento da mucosa) (Puzanov *et al.*, 2017).

A partir dos dados obtidos no presente estudo, observou-se que a frequência de EAir entre os pacientes (de acordo com os sistemas fisiológicos e as classes dos medicamentos) foi maior em pacientes que usaram a terapia combinada de anti-CTLA-4 com anti-PD-1, em relação à terapia isolada. Esses dados corroboram com a literatura, como destacado pelo estudo clínico “Checkmate 067” que comparou o uso de terapia combinada para tratamento de melanoma e monoterapia, mostrando resultados de toxicidade aumentada para a combinação dos tratamentos *versus* qualquer terapia isolada com EAir de graus III e IV (59% vs 28% vs 21%, respectivamente) (Wolchok *et al.*, 2017; Postow *et al.*, 2017).

A Tabela 08 apresenta dados gerais sobre o desfecho clínico de tratamento envolvendo interrupção, descontinuação, conclusão e óbito de todos os pacientes considerando presença ou não de DAI e classe terapêutica utilizada. A conclusão do tratamento leva em consideração que o paciente siga corretamente o tempo de uso prescrito por seu médico oncologista.

Tabela 08. Desfecho clínico após uso do ICI versus classe terapêutica e DAI

| | Descontinuação | Interrupção | Conclusão | Óbito |
|---------------------------|-----------------------|--------------------|------------------|--------------|
| DAI | | | | |
| Ausente (n=39) | 7(18%) | 8(20%) | 8 (20%) | 2(5%) |
| Presente(n=14) | 7(50%) | 12(85%) | 0 | 1(7%) |
| CLASSE TERAPÊUTICA | | | | |
| Anti PDL-1 | | | | |
| DAI | | | | |
| Ausente | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Presente | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Anti PD-1 | | | | |
| DAI | | | | |
| Ausente | 6(15%) | 7 (18%) | 6(15%) | 2(5%) |
| Presente | 5(35%) | 9(64%) | 0 | 1(7%) |
| PD-1 + CTLA-4 | | | | |
| DAI | | | | |
| Ausente | 1(2%) | 1(2%) | 2(5%) | 0% |
| Presente | 1(7%) | 3(21%) | 0% | 0% |

FONTE: Autores (2023).

Observou-se que pacientes que possuíam, além do câncer, a condição de DAI apresentaram maiores taxas em comparação ao paciente sem DAI, respectivamente, de descontinuação (50%vs 18%) e interrupção (85% vs 20%) do tratamento por motivos de reação adversa. Esses valores se assemelham ao encontrado no estudo de Gutzmer *et al.* (2017), considerando um número de pacientes similar ao presente estudo. Nenhum dos pacientes com DAI conseguiu concluir o tratamento, por motivos variados como: óbito, mudança de tratamento, desistência, abordagem de cuidados paliativos e agravo de reação adversa, em comparação com os pacientes sem DAI. Destes, 20% conseguiram chegar até ao final do tratamento estabelecido pelo oncologista e, os que não conseguiram foram pelos mesmos motivos citados acima. A taxa de

óbito foi baixa (apenas 3 pacientes), 2 destes eram pacientes sem DAI e 1 paciente com CA e DAI, ressaltando que a morte não teve relação direta com uma reação adversa grave. Importante ressaltar que a interrupção do tratamento teve como motivo único as EAir e, dentro do perfil dos pacientes com DAI, 85% dos pacientes interromperam tratamento e, 50% descontinuaram por intolerância ao tratamento. Nos pacientes sem DAI (20% de interrupção), 18% descontinuaram o tratamento, sendo considerada uma taxa elevada, confirmando a ideia de que apesar da imunoterapia ser mais segura em relação à quimioterapia, o percentual de pacientes que apresentam reações graves, muitas vezes, fatais e decisivas para se encerrar o tratamento. Logo, isso reforça a importância de se ter monitorização ativa, evidências científicas, acompanhamento multidisciplinar para maior conhecimento e melhor manejo desse grupo.

Dentre as classes terapêuticas utilizadas, o anti-PD1 foi a que apresentou maior percentual em relação às outras classes, chamando atenção para o grupo dos pacientes com DAI, obtendo maior percentual de descontinuação (53% vs 7%) e interrupção (64% vs 14% vs 21%). Os óbitos que aconteceram, tanto em paciente com DAI como sem, foram em uso dessa classe de medicamento. Esses resultados corroboram com os dados da Tabela 08, onde foi demonstrado que o maior número de EAir, independente do paciente ter ou não DAI, aconteceu durante o uso de anti-PD1, confirmado também no estudo de Cortellini *et al.* (2019).

O presente estudo apresentou dados condizentes com a literatura científica, reforçando, mais uma vez, a base de dados a respeito dessa população de pacientes. Entretanto, apresenta resultados inéditos, pois tem como diferencial o fato de ser o primeiro estudo a trabalhar com diferentes cidades (de elevados índices populacionais) no estado da Bahia-Brasil, o qual possui uma população diferenciada em relação a americana. Além de abranger e analisar por classe terapêutica de ICI todos os fármacos aprovados pela ANVISA mais atuais e disponíveis para uso no país. Os resultados até então discutidos mostram que os EAir estão presentes de forma importante e em diferentes gravidades e,

que isso varia de acordo com a classe de medicamento utilizado e o perfil de paciente trabalhado. Notadamente, por exemplo, foi confirmado que aqueles pacientes com DAI apresentaram maiores gravidades em suas reações adversas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como um tratamento inovador para o câncer, os ICI são um subtipo de imunoterapia, constituindo um importante foco de pesquisa e ensaios clínicos. Na literatura há relatos de reações imunotóxicas causadas por esses fármacos e, como resultado, os pacientes com DAI são frequentemente excluídos de receber ICI em ensaios clínicos. Os estudos têm mostrado um aumento na taxa de ataques autoimunes e EAir no uso de ICI e, em pacientes com DAI, na sua maioria, de moderado a grave. Atualmente, ter uma DAI não é uma contraindicação absoluta para a prescrição e uso de imunoterapia. No entanto, a participação desses pacientes em ensaios clínicos precisa ser ampliada. Os pacientes devem ser informados e monitorados de perto por uma equipe multidisciplinar para o manejo dessas exacerbações e potenciais novos eventos adversos.

Os resultados obtidos nesse estudo até o momento trouxeram evidências de que os pacientes com DAI realmente obtiveram um maior número de reações adversas de grau moderado a grave (G3 e G4), confirmando resultados de outros ensaios clínicos citados durante a discussão. Tais resultados mostraram o quão essas EAir afetaram os pacientes com DAI em nível de precisar interromper, descontinuar ou até mesmo levá-los a óbito. Desta forma, este estudo contribuiu a respeito do uso de ICI em pacientes desse perfil. Além disso, analisando-se os pacientes como um todo, foi observado que diante de um perfil (na maioria com CA melanoma), os pacientes apresentaram maiores casos de EAir de pele e gastrointestinais, com mais uso de medicamentos da classe anti- PD-1. Uma das principais limitações desse trabalho foi o número de pacientes participantes, devido a ser uma população restrita e os medicamentos serem de alto custo. Portanto, estudos clínicos prospectivos em andamento com ICI em pacientes com DAI podem iluminar e preencher as complexas lacunas nos estudos de utilização de medicamentos, especialmente aqueles relacionados à segurança e eficácia clínica.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-WAHAB, N. et al. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: A systematic review. **Annals of Internal Medicine**, v. 168, n. 2, p. 121–130, 2018.
- ABU-SBEIH, H. et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 7, n. 1, 2 abr. 2019.
- ANDERSON, L. et al. Fatores associados á etiologia e patogenese de doenças autoimunes. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, 2019.
- ARGIRIS, A et al. Head and neck cancer. **Rev. Lancet**, v.17, p.1695-709, 2008.
- ATKINS, MB et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. **Ann Oncol**, v.34, p.484-94, 2017.
- BERTRAND, A. et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: Systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 13, n.1, 2015.
- BORGHAEI, H et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med**, p.1627-39, 2015.
- BOTTICELLI, A. et al. The sexist behaviour of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy?. **Oncology Target**, v.8:99336–99346, 2016.
- BOUTROS, C. et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 13, n. 8, p. 473-86, 2016.
- BRAHMER, J et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med**, v.21, p.123-135, 2015.
- BRAHMER, J. et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **J Clin Oncol**, v.3, p. 221-239, 2018.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem (PNAISH): Princípios e diretrizes**, Brasília, 2008.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.
- BRESSAN, A. et al. Imunossupressores na dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.1, p. 9-22, 2018.

- CHAMPIAT, S. et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. **Annals of Oncology**, v.27, p. 559–574, 2016.
- CHEN, B et al. PDL1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. **Clin Cancer Res**, v.19, p.3462-73, 2013.
- CONFORTI, F. et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Oncology**, 19:737–746, 2018.
- CORTELLINI, A. et al. Clinical outcomes of patients with advanced cancer and pre-existing autoimmune diseases treated with anti-programmed death-1 immunotherapy: a real-world. **Rev. Oncologist**, 24(6): 327-337, 2019.
- CUZZUBBO, S. et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. **European Journal of Cancer**, v. 73, p. 1-8, 2017.
- COHEN, E et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). **J Immunotherapy Cancer**, v.7, p. 1-31, 2019.
- COURTENAY, W. H. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. **Social Science & Medicine**, 50:1385- 1401, 2000.
- CUNHA, M. et al. Desafios enfrentados pelos homens no acesso ao serviço da Atenção Primária. **Rev. Saúde Coletiva**, v.10(59), p. 4364–4375, 2020.
- DANLOS, F. et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. **Eur J Cancer**, v. 91, p. 21–29, 2018.
- DOBOSZ, P et al. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. **Front Immunol**, v.10, p. 2965, 2019.
- DONG, H. et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. **Nat Med**, v.8, p. 793-800, 2002.
- ESFAHAN, K. et al. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. **Cmaj**, v.2, p.40–46, 2019.
- FERRUCCI, P. F. et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma. **J Clin Oncol**, v. 35, p. 3815–3822, 2017.
- FORSTER, MD et al. Immune checkpoint inhibition in head and neck cancer. **Front Oncol**, v.8, p. 310-38, 2018.
- FREEMAN, G. et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. **J Exp Med**, v. 192, p.1027-34, 2000.

FRIEDMAN, C. et al. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. **JAMA Oncology**, 2(10):1346-53, 2016.

GALANINA, N et al. Emerging role of checkpoint blockade therapy in lymphoma. **Therapeutic Advances in Hematology**, v.8, p.81-90, 2017.

GONZALEZ, R. S. et al. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. **Histopathology**, v. 70, n. 4, p. 558–567, 2017.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. (Edt). **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2018.

GUTZMER, R. et al. Terapia com inibidor da proteína-1 da morte celular programada (PD-1) em pacientes com melanoma avançado e autoimunidade preexistente ou autoimunidade desencadeada por ipilimumabe. **Eur J Câncer**, v.22, p.24–32, 2017.

HODI, F. S. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 8, p. 711–723, 2010.

International Alliance of patients Organizations. **Farmacovigilância de Medicamentos biológicos e biossimilares**. 2016. Disponível em: <https://www.iapoamericas.org/pt/sobre-iapo-americanas>. Acesso em: 21 ago. 2023.

IZEM, R et al. Sources of safety data and statistical strategies for design and analysis: postmarket surveillance. **Ther Innov Regul Sci**, v.52, p.159–169, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Incidência do câncer no Brasil**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Incidência do câncer no Brasil**. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2022-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Incidência do câncer no Brasil**. 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 10 ago. 2023.

JOHNSON, D. et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. **JAMA Oncology**, v. 2, p. 234, 2016.

KALIKS, R. et al. Differences in systemic cancer treatment in Brazil: my Public Health System is different from your Public Health System. **Braz J Oncol**, v. 13(44), p. 1-12, 2017.

KATZUNG, B. G. (Org.). **Farmacologia básica e clínica**. 15. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

- KENNEDY, L. et al. Preexisting autoimmune disease: implications for immune checkpoint inhibitor therapy in solid tumors. **J Natl Compr Canc Netw**, v.17, p. 750–7, 2019.
- KHAN, S. et al. Prevalence of autoimmune disease among patients with lung cancer: implications for immunotherapy treatment options. **JAMA Oncology**, v. 2, p. 1507, 2016.
- KLEIN, SL. ET AL. Diferenças sexuais nas respostas imunes. **Nat Rev Immunol**, v.16, p.626–638, 2016.
- LARKIN, J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 1, p. 23–34, 2015.
- LAURENTI, R. et al. Perfil epidemiológico da morbi-mortalidade masculina. **Ciência Saúde Coletiva**, v10, p. 35-46, 2005.
- LEONARDI, G. et al. Safety of programmed death–1 pathway inhibitors among patients with non–small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders. **J Clin Oncol**, v.36, p.1905–12, 2018.
- LIMA, E. et al. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. **Jornal de Pediatria**, v. 2, p.1-7, 2018.
- LUCAS, S et al. Pharmacovigilance: reporting requirements throughout a product's lifecycle. **Ther Adv Drug Saf**, v.27, p.13, 2022.
- LUCK, M. et al. Men's health: perspectives diversity and paradox. **London: Blackwell Sciences**, 2000.
- LUYO, MA et al. Double Immune Checkpoint Blockade in Renal Cell Carcinoma. **Kidney Cancer**, v.3, p. 163-170, 2019.
- MARIN-ACEVEDO, J. et al. Immune checkpoint inhibitor toxicities. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, p. 1321–1329, 2019.
- MENZIES, A. M. et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders (AD) or major toxicity with ipilimumab (IPI). **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, p. 9515–9515, 2016.
- MOC Brasil. **Manual de Oncologia Clínica do Brasil**. 2020. Disponível em: <https://mocbrasil.com/blog/noticias/conteudo-atualizado-no-moc-tumores-solidos-2020/>. Acesso em: 10 ago. 2023.
- MODESTO, A. et al. Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v.40, p.401-410, n.3, 2016.
- MOTZER, R et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. **N Engl J Med**, v.33, p.1803-13, 2015.
- NARDI, A. et al. Epidemiologic Study on Penile Cancer in Brazil. **International Braz J Urol**, v. 34, n. 5, p. 587-593, 2008.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Clinical Practice Guidelines in Oncology 2022: Prevention and treatment of**

cancer-related infections. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/infections.pdf. Acesso em: 01 nov. 2022.

NGO, ST. et al. Diferenças de gênero em doenças autoimunes. **Neuroendocrinologia**, v.35 (3), 347-369, 2014.

NISHINO, M. et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor–related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Oncology**, v.2, p. 1607, 2016.

OLIVEIRA, A. et al. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, v. 57, p. 42–45, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). 2004. **Farmacovigilância: garantindo o uso seguro de medicamentos**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68782> Acesso em: 01 ago. 2023.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). **Por una estrategia nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado**. Ginebra: OMS; 2018. Disponível em: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2023.

PEERAPHATDIT, T. et al. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. **Hepatology**, v. 72, n. 1, p. 315–329, 1 jul. 2020.

PHILLIPS, G. et al. Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 30, p. 2746-58, 2019.

PLANCHAR, D et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. **Ann Oncol**, v.29, p. 192-327, 2018.

POSTOW, M. A. et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 21, p. 2006-17, 2015.

POSTOW, M. A. et al. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. **UpToDate**, 2017.

PUZANOV, I. et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. **Journal for Immuno Therapy of Cancer**, v. 5, n. 1, 2017.

RADKIEWICZ, C. et al. Sex differences in cancer risk and survival: a Swedish cohort study. **Eur J Cancer**, v.84:130–140, 2017.

REIS, AP et al. Imunoterapia no câncer- inibidores do checkpoint imunológico. Arq **Asma Alerg Imunol**, v.4, p.72-77, 2020.

ROBERT, C. et al. Pembrolizumabe versus ipilimumabe no melanoma avançado. **N Engl J Med**, v.372, p.2521–3, 2015.

SALVIANO, L. H. M, et al. Percepção e condutas de profissionais da Estratégia Saúde da Família acerca de reações adversas a

- medicamentos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, p.47-56, n.1, 2016.
- SGARBI, J et al. Patogênese das doenças tireoidianas autoimunes. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, p. 5-14, 2014.
- SHARRAR, R et al. Monitoring product safety in the postmarketing environment. **Ther Adv Drug Saf**, v.4, p.211–219, 2013.
- SIBAUD, V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 345–361, 1 jun. 2018.
- SHARON, E. et al. Immune checkpoint inhibitors in clinical trials. **Chinese Journal of Cancer**, v.33, p. 434–444, 2014.
- SIEGEL, R. et al. Cancer statistics: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. **Cancer statistics**, v.64, p.9–29, 2011.
- SILVA, Í. Avaliação do perfil de segurança de medicamentos em fontes de informações oficiais, no Brasil, Europa e Estados Unidos. **Universidade Federal da Paraíba**, 2020.
- SIMON, T. A. et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. **Arthritis Research and Therapy**, v. 17, n. 1, 2015.
- SPAIN, L. et al. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. **Journal of Clinical and Cellular Immunology**, v.1, 2013.
- TAVARES, D. et al. O Estado da Arte da Imunoterapia no Tratamento do Câncer de Mama Triplo-Negativo: Principais drogas, associações, mecanismos de ação e perspectivas futuras. **Rev. Bras. Cancerol**, v.2, p.67, 2021.
- TEIXEIRA, H. et al. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. **Rev. periódicos**, v.45(3), p.325-33, 2022.
- TISON, A. et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study. **Arthritis and Rheumatology**, v. 71, n. 12, p. 2100–2111, 1 dez. 2019.
- TOPALIAN, S. et al. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. **Curr Opin Immunol**, v.24, p.207-12, 2012.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0)**. 2020. Disponível em:https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm Acesso em: 02 ago. 2023.
- WAINSTEIN, A. J. et al. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. **Braz J Oncol.**, v. 13, n. 43, p. 1-15, 2017.

WAINSTEIN, A. J. et al. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. **Braz J Oncol.**, v. 13, n. 43, p. 1-15, 2021.

WANG, D. et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Oncology**, v. 13, n. 43, p. 1-5, 2018.

WANG, Y. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Oncology**, v. 5, n. 7, p. 1008- 19, 2019.

WEBER, J. S. et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. **Cancer**, v. 119, n. 9, p. 1675-82, 2013.

WEBER, J. et al. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. **J Clin Oncol**, v. 30, p. 2691–7, 2012.

WEBER, J et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. **New England Journal of Medicine**, v.37, p.1824-35, 2017.

WOLCHOK, J. D. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 14, p. 1345–1356, 5 out. 2017.

YOUNES, A et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. **Lancet Oncology**, v.9, p.1283-94, 2016.

ZAAHUR, M. et al. Clinical, Cellular and Molecular Biology of autoimmune Disorders – Introduction. **Journal of Clinical and Cellular Immunology**, v.1, 2013.