



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

Igor de Moraes Sento-Sé

**EFICÁCIA DE INIBIDORES DA POLIMERASE POLI ADP-RIBOSE (IPARP) NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Salvador - Bahia

2023

Igor de Moraes Sento-Sé

**EFICÁCIA DE INIBIDORES DA POLIMERASE POLI ADP-RIBOSE (IPARP) NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública como requisito para aprovação
parcial do 8º semestre.

Orientador: Dr. Diego Santana Chaves
Geraldo Miguel

Salvador - Bahia

2023

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	OBJETIVOS	8
3	REVISÃO DE LITERATURA	9
4	METODOLOGIA.....	12
5	RESULTADOS	14
6	DISCUSSÃO.....	20
7	CONCLUSÃO	22
	REFERÊNCIAS	23

Resumo

Introdução: Para tratamento no câncer de mama, surgiram os inibidores da polimerase poli ADP-ribose (IPARP), drogas que inibem o crescimento de linhas celulares tumorais selecionadas e o crescimento do tumor, seja como monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas. Porém, ainda possuem poucos estudos clínicos controlados sobre os efeitos dessas medicações em diferentes populações, sendo necessários novos estudos para compreender a eficácia e os desfechos dos usos dos inibidores de PARP. **Objetivos:** Comparar a sobrevida livre de progressão entre inibidores de PARP e tratamento convencional em pacientes com câncer de mama e identificar os principais efeitos adversos causados pelo tratamento dos inibidores de PARP. **Metodologia:** Revisão Sistemática com ensaios clínicos randomizados em estágio 3 que tiveram como um dos desfechos clínicos a sobrevida livre de progressão (SLP) para descrição do uso de inibidores de PARP em pacientes com neoplasia mamária. **Resultados:** Foram incluídos quatro ensaios clínicos controlados com 1457 pacientes em que 970 receberam de tratamento inibidores de PARP e 487 pacientes fizeram tratamento convencional. O olaparibe apresentou em média de sobrevida livre de progressão 7 meses contra 4.2 meses da terapia padrão com *hazard ratio* (HR) 0.58, 95% intervalo de confiança (IC) 0.43-0.80. Já o talazoparibe, apresentou média de SLP de 8.6 meses contra 5.6 meses do grupo de escolha médica com HR de 0,54; 95% IC 0,41-0,71. No que tange ao uso de veliparib associado a carboplatina e paclitaxel, apresentou média de duração de SLP de 14.5 meses contra 12.6 meses do grupo placebo com HR de 0,71, 95% IC 0,57 – 0,88. E finalmente, o niraparib apresentou média de duração de SLP de 5 meses e a escolha médica 3.1 meses com HR de 0,65 95% IC 0,46-0.93. Em relação aos efeitos adversos, foi observado que os efeitos adversos mais comuns ao uso dos inibidores de PARP foram neutropenia, anemia, náusea e trombocitopenia. A anemia ocorreu em 70% desses pacientes. Já a neutropenia foi o segundo mais incidente com 65%. Dessa forma, o uso dos inibidores de PARP causam mais efeitos hematológicos. **Conclusão:** Portanto, essa revisão fortalece a maior eficácia e segurança dos inibidores de PARP em comparação a quimioterapia no câncer de mama em pacientes com mutação em BRCA1/2, seja em monoterapia como em combinação com outros antineoplásicos. Porém, estudos prospectivos são necessários.

Palavras-Chave: Neoplasia de mama; inibidores de poli(adp-ribose) polimerases;

BRCA1; BRCA2.

Abstract

Background: For the treatment of breast cancer, poly(adp-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) have emerged, drugs that inhibit the growth of selected tumor cell lines and tumor growth, either as monotherapy or in combination with controlled chemotherapies. However, there are still few controlled clinical studies on the effects of these medications on different levels of tolerance, and further studies are needed to understand the efficacy and outcomes of the use of PARP inhibitors. **Objectives:** Compare progression-free survival between PARP inhibitors and conventional treatment in patients with breast cancer and to identify the main adverse effects caused by the treatment of PARP inhibitors. **Methodology:** Systematic review with randomized clinical trials in university students 3 that had progression-free survival (PFS) as one of the clinical endpoints to describe the use of PARP inhibitors in patients with breast cancer. **Results:** Four controlled clinical trials were included with 1457 patients in which 970 received PARP inhibitors and 487 patients received conventional treatment. Olaparib had a median progression-free survival of 7 months versus 4.2 months of standard therapy with a hazard ratio (HR) 0.58, 95% confidence interval (CI) 0.43-0.80. Talazoparib, on the other hand, had a mean PFS of 8.6 months against 5.6 months for the physician's choice group with an HR of 0.54; 95% CI 0.41-0.71. Regarding the use of veliparib associated with carboplatin and paclitaxel, the average PFS duration was 14.5 months against 12.6 months for the placebo group, with HR of 0.71, 95% CI 0.57 – 0.88. And finally, niraparib had a mean duration of PFS of 5 months and the physician's choice 3.1 months with HR of 0.65 95% CI 0.46-0.93. Regarding adverse effects, it was observed that the most common adverse effects associated with the use of PARP inhibitors were neutropenia, anemia, nausea and thrombocytopenia. Anemia occurred in 70% of these patients. Neutropenia was the second most incident with 65%. Thus, the use of PARP inhibitors causes more hematological effects. **Conclusion:** Therefore, this review strengthened the greater efficacy and safety of PARP inhibitors compared to chemotherapy in breast cancer in patients with a BRCA1/2 mutation, whether in monotherapy or in combination with other antineoplastic agents. However, prospective studies are needed.

Key words: Breast neoplasms; poly(adp-ribose) polymerase inhibitors; BRCA1; BRCA2.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama, dentre a população feminina, é a neoplasia mais incidente e a com maior mortalidade do mundo. Segundo dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), houve 2,3 milhões de casos novos em 2020 e 684.996 óbitos neste mesmo ano. No Brasil, estima-se que ocorreram cerca de 66.280 casos novos por ano, sendo também a mais incidente e com maior mortalidade na população feminina. As regiões mais desenvolvidas, Sul e Sudeste, apresentaram taxas mais elevadas, já a região Norte demonstrou menos casos¹.

A Síndrome de Predisposição Hereditária (SPHC) é caracterizada por alterações genéticas causadas por histórico familiar de câncer que aumentam o risco de desenvolver neoplasia ao longo da vida do indivíduo. Estima-se que 5-10 por cento das neoplasias tenham origem hereditária. No câncer de mama, a predisposição genética é principalmente relacionada com os genes de alta penetrância: BRCA1 e BRCA2. Mutações nesses 2 genes são encontrados em 3% dos pacientes com câncer de mama aumentando em até 70% o risco de desenvolver neoplasia ao longo da vida². Em pequeno estudo no Ceará, foi evidenciado que dos pacientes com suspeita de SPHC de câncer de mama com mutação germinativa, 83% tinham mutações de BRCA1 ou BRCA2³. Em outra pesquisa com amostra de 349 pacientes brasileiros, de diferentes regiões, com histórico familiar com câncer de mama, demonstra que mais de 85% das mutações patogênicas estavam relacionados com BRCA1 ou BRCA2⁴.

Tendo o câncer alta mortalidade, novas terapias e drogas surgem para conter seu crescimento. Assim, surgiram os inibidores de PARP, drogas que inibem o crescimento de linhas celulares tumorais selecionadas e o crescimento do tumor, seja como monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas⁵. Elas são representadas principalmente por 4 drogas: olaparibe, talazoparib, niraparib e velaparib. Medicamentos esses que são utilizados principalmente como terapia de manutenção para câncer de ovário com mutação somáticas e germinativas em BRCA1 e BRCA2, resultando em atraso na progressão do tumor e aumento de sobrevivência global⁶. Contudo, são medicações que começaram a ser aprovadas apenas em 2014, necessitando de mais estudos para comprovação de todos os seus efeitos, benefícios e reações adversas.

Além dos efeitos sobre o câncer de ovário, os inibidores de PARP foram

aprovados para o tratamento de câncer de mama com mutações em BRCA1/2 e triplo negativos, em 2018⁷. Porém, ainda possuem poucos estudos clínicos controlados sobre os efeitos dessas medicações em diferentes populações, sendo necessários novos estudos para compreender a eficácia e os desfechos dos usos dos inibidores de PARP, sejam como monoterapia ou terapia combinada.

Destarte, o câncer de mama é uma importante questão de saúde pública e uma doença com alta mortalidade. Desse modo, justifica-se a ampliação de estudos que apontem a eficácia dos novos tratamentos com os inibidores de PARP, desde novos ensaios clínicos até novas revisões sistemáticas para nortear o desenvolvimento de novos projetos, indicando rumos para futuras investigações, objetivando a evolução do tratamento para essa patologia.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Descrever a sobrevida livre de progressão dos inibidores de PARP em comparação com tratamento convencional em pacientes com câncer de mama

2.2 Secundário

Identificar os principais efeitos adversos causados pelo tratamento dos inibidores do PARP

3 REVISÃO DE LITERATURA

O câncer de mama continua sendo uma patologia difícil de tratar, principalmente em casos avançados. Dessa forma, terapias direcionadas vêm surgindo nos últimos anos como os inibidores da polimerase poli (ADP-ribose).

As PARP são um grupo de proteínas que participam do processo de regulação das vias de reparação dos danos em cadeias simples do DNA por meio da via BER (*base excision repair*). Além disso, agem na reparação das cadeias duplas de DNA por meio da ativação da reparação por HR (recombinação homóloga)⁸. O mecanismo de ação dos inibidores de PARP é baseado no fenômeno da letalidade sintética, em que a perda funcional de dois genes resulta em morte celular, no entanto a perda de apenas um é viável funcionalmente. Nesse sentido, a inibição desse grupo de proteínas prejudica o processo de reparação de danos do ácido desoxirribonucleico, resultando no acúmulo de erros genéticos e finalmente, na morte celular⁹.

Contudo, a ação desses inibidores ainda se limita a portadores de BRCA1 e BRCA2 ou pacientes com déficits na recombinação homóloga. Esses genes são supressores tumorais que estão envolvidos na reparação de cadeias duplas de DNA, sendo fundamental na HR. Mas, as células serão incapazes de reparar danos no DNA pois perderam sua função, dependendo da ativação de vias alternativas e detecção de erros por meio das PARP⁸⁻¹⁰. Levando em conta a letalidade sintética, a perda funcional de um dos genes: BRCA ou PARP é tolerada, todavia com a inibição do PARP em pacientes com mutações em BRCA resulta na incapacidade de reparação de danos, ocasionando a morte celular.

Para a correta ação dos iPARP, quatro mecanismos ocorrem nas células tumorais. O primeiro é a inibição da via BER que evita a reparação de erros em cadeias simples de DNA. Além desse mecanismo, o aprisionamento da PARP1 no DNA e a alteração do recrutamento do BRCA1 permitem a letalidade sintética de ocorrer. Outro mecanismo conhecido é a ativação da via NHEJ (*non-homologous end joining*), já que essas proteínas inibem tal via. Com a ativação, ela passa ser uma via de reparação, porém ela é propensa a erros e maior número de mutações, resultando em morte celular¹¹⁻¹³.

Atualmente, os iPARP podem ser usados em associação com a quimioterapia, imunoterapia ou como monoterapia. Apesar dos estudos mostrarem maiores

benefícios do seu uso com tumores associados a mutações em BRCA e com deficiência na reparação homóloga, principalmente câncer de ovário, mama e próstata, são necessários mais estudos para testar eficácia em neoplasias sem tais características.

Em 2009, Peter Fong conduziu um ensaio clínico de fase 1 com 60 pacientes, sendo 22 portadores de BRCA1 e BRCA2, em que foi analisado os efeitos do olaparibe em pacientes com câncer. O inibidor de PARP nesse estudo apresentou um aceitável perfil de efeitos colaterais e não teve toxicidade associada a quimioterapia. Foram observados, porém, efeitos antineoplásicos apenas nos pacientes portadores de mutações germinativas em BRCA1 e BRCA2, todos eles com câncer de mama, ovário ou próstata¹⁴.

Em 2014, o olaparibe (Lynparza) foi aprovado pelo US Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de câncer de ovário com mutações germinativas em BRCA1 e BRCA2 que já receberam outras 3 linhas de tratamento¹⁵. Já em 2016, outros inibidores de PARP foram aprovados para uso no câncer de ovário, sendo eles o Rucaparib e o Niraparib, ambos o uso era utilizado para estágios mais avançados da neoplasia^{16,17}.

Já em 2017, o olaparibe evoluiu para uso como terapia de manutenção em pacientes com neoplasia ovariana refratária a quimioterapia¹⁸. E em 2018, olaparibe recebeu a aprovação para uso em pacientes com a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama com mutações em BRCA1 e BRCA2 com HER-2 negativo e previamente tratado com quimioterapia. Apesar dessa aprovação como monoterapia, novos estudos combinam o olaparibe com outros antineoplásicos. Ensaio clínico de fase 1b¹⁹ demonstrou tolerância desse iPARP com alpelisib, numa população com câncer de mama metastático triplo negativo em que houve uma média de resposta de 7.4 meses. Além disso, os efeitos adversos mais comuns de grau 3-4 foram hiperglicemia e rash cutâneo.

A partir desses estudos, novos ensaios clínicos foram e continuam sendo publicados para entender todos os efeitos e benefícios do olaparibe e outros inibidores de PARP no câncer de mama.

Além do olaparibe, o talazoparibe foi aprovado pelo FDA e pela EMA (European Medicines Agency) para pacientes com mutações em BRCA, HER-2 negativo. Um estudo randomizado de estágio 2²⁰ com 84 pacientes, mostrou média de sobrevida livre de progressão de 5.6 meses com o uso de talazoparibe na população com três

esquemas de quimioterapia prévias. Desse modo, foi possível observar atividade antitumoral significativa com o uso dos inibidores de PARP na população com mutação e triplo negativa.

Em relação aos efeitos adversos, os inibidores da polimerase poli (ADP-ribose) apresentaram efeitos comuns de toxicidade a antineoplásicos, porém facilmente controlada com cuidados de suporte e redução de dose. O efeito mais comum é a toxicidade hematológica que tende a ocorrer no início do tratamento, mas melhora ao longo dos meses²¹. O niraparibe foi a droga com maior incidência de anemia durante o tratamento, ocorrendo até 50% dos pacientes. Além da anemia, a trombocitopenia e neutropenia podem ser comuns a terapia^{22,23}.

Sintomas gastrointestinais são bastante prevalentes no uso de todos os iPARP, sendo a náusea o sintoma mais comum. Mais de 70% dos pacientes apresentaram náusea em qualquer fase do tratamento, sendo a maioria de baixo grau. Outros sintomas comuns a toxicidade como aumento da creatinina em 15% dos pacientes e fadiga também foram observados²¹.

Destarte, dado esse espectro de eventos adversos observados com os inibidores de PARP, é observado um impacto negativo sobre a qualidade de vida no início do tratamento. No entanto, a melhora dos sintomas relacionados a neoplasia após a regressão do câncer e após o reajuste da dose, é associada ao aumento de qualidade de vida^{6,10,15,18,22-24}. Portanto, a análise da qualidade de vida associada ao desfecho de sobrevida livre de progressão permanece significativamente aumentada durante o uso desses antineoplásicos.

4 METODOLOGIA

4.1 Estratégia de busca

A pergunta de investigação foi determinada com o uso da estratégia PICOS.

O estudo trata-se de uma revisão sistemática que foi conduzida em outubro de 2022 através da pesquisa de artigos realizada em base de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e clinicaltrials.gov. As palavras-chaves foram definidas através de buscas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH). O protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) foi utilizado como base para conduzir o estudo. Os termos utilizados em combinação com os operadores booleanos “AND”, “OR” para formar a seguinte estratégia de busca: “(poly(adp-ribose) polymerase inhibitors)” OR “(inibidores de poli(adp-ribose) polimerases)” AND “(neoplasias da mama)” OR “(breast neoplasms)”. Além disso, artigos identificados como referências foram manualmente procuradas para somarem a revisão de literatura. Para delimitar a seleção, foram aplicados os limites “humans” e “in the last 10 years”. A busca foi realizada por 2 revisores independentes (I.S e B.B) de forma individual e não foram adotadas restrições de idioma.

4.2 Seleção de estudos

Todos os estudos identificados foram filtrados pelos títulos e abstracts e posteriormente lidos integralmente para aplicação de critérios de elegibilidade. Os critérios de inclusão adotados foram: ensaios clínicos controlados e randomizados que tiveram como um dos desfechos clínicos a sobrevida livre de progressão (SLP), uso de inibidores de PARP em pacientes com neoplasia mamária e publicados nos últimos 10 anos. Como critérios de exclusão têm-se todos os outros tipos de estudos, bem como estudos não randomizados e revisões sistemáticas, além de estudos randomizados em estágio 1 ou 2.

4.3 Extração de dados

Os estudos devem evidenciar as seguintes variáveis para posterior análise:

- 1) Informação bibliográfica: primeiro autor e ano de publicação

- 2) Características clínicas epidemiológicas da população de grupo controle e intervenção: número de pacientes, idade, linha de tratamento, esquema de tratamento, tipo de inibidor de PARP, presença ou não de mutação em BRCA
- 3) Tipo de intervenção e controle
- 4) Resultados em sobrevida de livre progressão (SLP) que será analisado com padronização em *hazard ratio* com 95% de intervalo de confiança
- 5) Dados para avaliação de qualidade de estudo

Após uso de descritores de busca, são aplicados os critérios de inclusão e exclusão, eliminando-se também a duplicidade entre as bases de dados. A partir daí, ao ler o resumo e o abstract são retirados estudos que não avaliaram o desfecho SLP. Assim, foram selecionados artigos para leitura completa dos textos para análise e serão incluídos somente os que evidenciaram todas as variáveis já descritas e demonstraram o desfecho primário compatível com o objetivo da revisão.

4.4 Análise de qualidade

O estudo utilizará a ferramenta de colaboração Cochrane ROB2 para avaliação dos riscos de viés dos ensaios clínicos randomizados. O julgamento será apresentado como baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto. A avaliação dos estudos será feita em domínios, sendo eles: processo de randomização, desvios da intervenção pretendida, dados faltantes, aferição dos desfechos, relato dos desfechos e por fim o julgamento do viés. Da mesma forma, dois revisores irão extrair informações e avaliar qualidade de forma independente e em duplicata.

Os estudos analisaram comparações entre uso da droga e o grupo controle, sendo este último de escolha médica. Alguns dos estudos utilizaram esquema de tratamento com monoterapia, porém em outro foi realizada com associação de outros antineoplásicos. Além disso, alguns estudos compararam o uso da droga entre grupo com mutação germinativa e grupo sem mutação. Outros já apresentaram apenas comparações da eficácia de diferentes drogas com o grupo placebo. Desse modo, não será realizada meta-análise.

A descrição dos resultados será feita de forma a retratar primeiramente o desfecho clínico geral de forma individualizada e descritiva, selecionando as principais medidas de efeito como o *hazard ratio* e intervalos de confiança de 95%, além de utilizar a média para analisar o SLP.

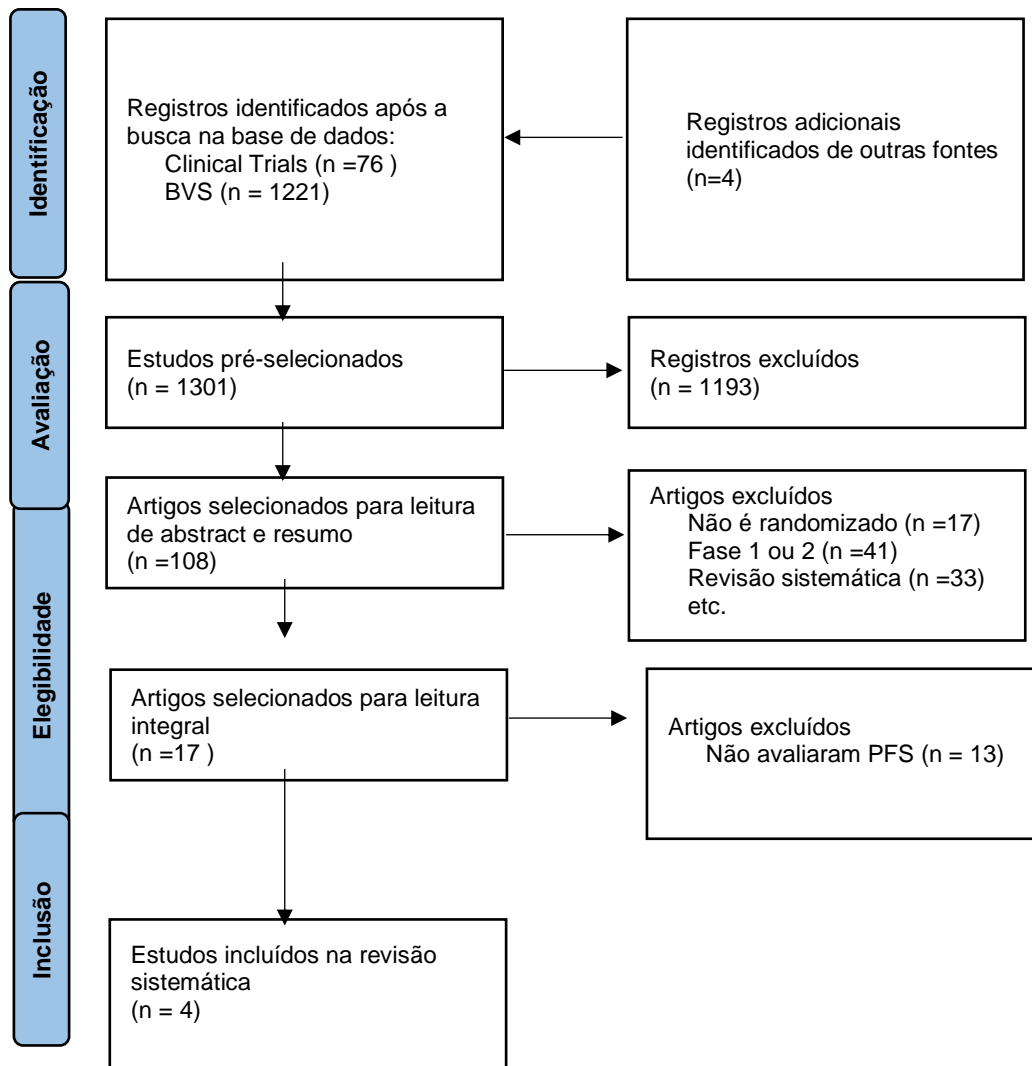
5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos e características

O fluxograma das etapas referentes à seleção e inclusão de estudos é demonstrado na figura 1. A revisão sistemática fez a triagem de 1301 estudos no total. Inicialmente, 1193 estudos foram excluídos por filtros de pesquisa por não serem ensaios clínicos controlados randomizados, sobrando 108 artigos. A partir daí, manualmente, pela leitura do resumo, foram eliminados 91 artigos por não serem ensaios de fase 3 ou 4 e serem outros tipos de estudos, como revisões sistemáticas ou ensaios clínicos não randomizados. Após leitura integral de 17 artigos, foram eliminados aqueles que não avaliaram a sobrevida livre de progressão (SLP).

Sendo assim, sobraram quatro artigos²⁵⁻²⁸ com 1457 pacientes em que 970 receberam de tratamento inibidores de PARP e 487 pacientes fizeram tratamento convencional por escolha dos profissionais de saúde, sendo a maioria quimioterapia. Esta revisão investigou estudos que apresentaram pelo menos um de quatro inibidores de poli (ADP-ribose) polimerase previamente selecionados na metodologia: olaparibe, niraparib, talazoparib e velaparib. Três estudos utilizaram como esquema de tratamento a monoterapia²⁶⁻²⁸ e um estudo fez associação com outros antineoplásicos²⁵. Todos os estudos especificaram a presença de mutação em BRCA (com mutação ou sem) e o status do HER-2 (positivo ou negativo). Além disso, todos os estudos incluídos apresentaram análise do desfecho clínico em *hazard ratio*. As características clínicas dos estudos incluídos podem ser observadas no quadro 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).
N: número de estudos

Quadro 1: Características dos estudos incluídos

Estudo	Fase do estudo	N	Inibidor de PARP	Esquema de tratamento	Grupo Intervenção	Grupo Controle	Estágio	Mutação em BRCA
Robson, 2017	3	302	Olaparibe	Monoterapia	205	97	HER-2 Negativo	Com mutação
Litton, 2018	3	431	Talazoparib	Monoterapia	287	144	HER-2 Negativo e Positivo	Com mutação
Diéras, 2020	3	509	Velaparib	Associada com carboplatina e paclitaxel	337	172	HER-2 Negativo	Com mutação
Turner, 2021	3	215	Niraparib	Monoterapia	141	74	HER-2 Negativo	Com mutação

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

N= Número de participantes

5.2 Sobrevida Livre de Progressão

A sobrevida livre de progressão foi o principal desfecho desses estudos. Analisando os resultados, demonstra-se vantagem relevante no uso dos inibidores de PARP comparadas com o tratamento convencional. O olaparibe apresentou em média de sobrevida livre de progressão 7 meses contra 4.2 meses da terapia padrão com *hazard ratio* (HR) 0.58, 95% intervalo de confiança (IC) 0.43-0.80²⁷. Já o talazoparibe, apresentou média de SLP de 8.6 meses contra 5.6 meses do grupo de escolha médica com HR de 0,54; 95% IC 0,41-0,71²⁶. No que tange ao uso de veliparib associado a carboplatina e paclitaxel, apresentou média de duração de SLP de 14.5 meses contra 12.6 meses do grupo placebo com HR de 0,71, 95% IC 0,57 – 0,88²⁵. E finalmente, o niraparib apresentou média de duração de SLP de 5 meses e a escolha médica 3.1 meses com HR de 0,65 95% IC 0,46-0.93²⁸.

Desse modo, é possível observar a maior eficácia no uso dos inibidores de PARP nos pacientes com câncer de mama avançado com mutações em BRCA em comparação ao tratamento convencional. Tanto a monoterapia de olaparibe, talazoparibe e niraparib como a associação do velaparib com carboplatina e paclitaxel apresentaram aumento da sobrevida livre de progressão nesses pacientes.

5.3 Efeitos adversos

Todos os quatro artigos²⁵⁻²⁸ fizeram análise de segurança e toxicidade dos efeitos adversos dos inibidores de poli (ADP-ribose) polimerase, tendo analisado os principais efeitos adversos e a graduação deles, tendo casos de descontinuação do seu uso ou até da redução de dose por efeito adverso (EA). Em relação ao niraparib, não foi descrito a porcentagem total dos EA, apenas sendo analisado os sintomas individualmente²⁸. No entanto, o talazoparib não possui descrição individual de cada efeito adverso, contendo apenas os dados descritos no quadro 2²⁶. Esta tabela resume a porcentagem de cada iPARP.

Juntando as drogas que possuíram registros totais, tem-se que 98,5% dos pacientes submetidos as intervenções tiveram qualquer efeito adverso. Quando são analisados os demais critérios: efeito adversos causando redução de dose, descontinuação do seu uso ou graus 3-4, percebe-se diferença relevante nos efeitos de cada medicação. O uso do velaparib causa em 99% dos pacientes efeitos adversos de qualquer grau, assim como maior número de efeitos sério de graus 3-4 em 81% dos pacientes, podendo ser explicado pela sua associação com carboplatina e paclitaxel²⁵. Já o olaparibe, mostrou menor toxicidade, sendo menor causador de efeitos colaterais ao seu uso²⁷. 97,1% sofreram qualquer efeito adverso, porém apenas 4,9% dos pacientes tiveram EA sério que resultou em descontinuação do seu uso. O talazoparib apresentou em 98,6% qualquer EA. Porém, apenas 25,5% de efeito adverso sério grau 3-4²⁶. Já o Niraparib apresentou redução de dose por efeito adverso em 89,6% dos pacientes²⁸.

Os efeitos adversos foram analisados individualmente no uso de olaparibe, velaparib e niraparib^{25,27,28}. Após análise percentual de cada EA, foi observado que os efeitos adversos mais comuns ao uso dos inibidores de PARP foram neutropenia, anemia, náusea e trombocitopenia. A anemia ocorreu em 70% desses pacientes. Já a neutropenia foi o segundo mais incidente com 65%. Dessa forma, o uso dos inibidores de PARP causam mais efeitos hematológicos.

Quadro 2: Características dos efeitos adversos

Efeitos Adversos	Niraparib	Olaparibe	Talazoparib	Velaparib
Qualquer efeito adverso	NA	97.1%	98.6%	99%
Redução de dose por efeito adverso	89,6%	25.4%	66%	17%
Efeito adverso sério grau 3-4	NA	36.6%	25.5%	81%
Efeito adverso sério resultando em descontinuação do seu uso	NA	4,9%	5,9%	16%

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

NA: Não aplicável

5.4 Risco de viés

A análise do risco de viés foi descrita no quadro 3. Todos os estudos sofreram processo de randomização adequado. Um estudo apresentou alto risco da intervenção pretendida pelo alto nível de censura informativa no braço da população controle, desequilibrando o julgamento do resultado desse braço. Dessa forma, o estudo foi incapaz de analisar com precisão superioridade em relação aos tratamentos, sendo inconfiável. Dois dos estudos apresentaram alto risco de dados faltantes porque em ambos tiveram pessoas que não receberam tratamento após a randomização, tanto no grupo controle quanto no grupo intervenção. Um dos estudos não especificou se alguém não recebeu tratamento. Todos os artigos tiveram baixo risco de aferição e relato dos desfechos, fazendo uma análise cega independente. Destarte, três dos quatro estudos apresentaram alto risco de viés e um apresentou baixo risco.

Quadro 3: Avaliação do risco de viés para os estudos.

Estudo	Processo de Randomização	Desvios da intervenção pretendida	Dados faltantes	Aferição dos desfechos	Relato dos desfechos	Julgamento do viés
Robson, 2017	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco
Litton, 2018	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco
Diéras, 2020	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Turner, 2021	Baixo risco	Alto risco	Incerto	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

6 DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática descreveu a sobrevida livre de progressão (SLP) entre os inibidores de PARP (iPARP) e tratamento convencional (quimioterapia) e identificou os principais efeitos adversos dessas medicações em pacientes com câncer de mama. Através dessa descrição, os IPARP foram associados com maior eficácia em comparação à quimioterapia devido ao aumento do progresso de SLP. Por outro lado, a descrição dos efeitos adversos evidenciou alto grau de efeitos hematológicos ao uso dessas drogas, principalmente à combinação com carboplatina e paclitaxel que aumentaram o risco de efeitos adversos grau 3-4. Porém, a descontinuação do uso desses inibidores por EA foi baixa, principalmente no esquema da monoterapia, mostrando uma toxicidade aceitável.

Os inibidores de PARP apresentaram melhor eficácia quando comparada a quimioterapia tradicional. Na maioria dos pacientes, foi utilizado o esquema de tratamento em monoterapia, porém uma dessas drogas foi utilizada como adjuvante a outros antineoplásicos, apresentando também aumento dos meses sem progressão do tumor quando comparada a quimioterapia. Em conjunto com esses 2 ensaios clínicos^{26,28}, foi aprovado pelo FDA o uso de Olaparibe e Talazoparib como monoterapia em pacientes com neoplasia mamária avançada com triplo negativo e mutação em BRCA1/2. Outras duas revisões sistemáticas prévias com características distintas, mostraram superioridade da SLP ao uso de IPARP, tendo concordância com essa revisão. Esta metanálise²⁹ utilizou diversos estudos estágio 2/3 em diferentes linhas e esquemas de tratamento com populações distintas, trazendo alta heterogeneidade na população controle e mesmo assim apresentou alta significância estatística na superioridade do IPARP. Chang XF³⁰ também buscou análise de eficácia pela progressão de SLP de estudos até 2019 randomizados, porém utilizou estudos com participantes sem mutação em BRCA1/2 que podem ter afetados o desfecho primário.

Atualmente, os principais guidelines³¹⁻³³ indicam o uso dos inibidores da enzima poli (ADP- ribose) polimerase somente no câncer de mama HER-2 negativo avançado ou metastático em pacientes com mutações em BRCA1/2. O argumento por trás do mecanismo de ação é que mutações nesses genes ocasionem defeitos na recombinação homóloga, trazendo erros no reparo das fitas duplas de DNA, tornando-se dependentes da atividade da PARP⁸⁻¹⁰. Desse modo, a inibição dessa enzima

compromete também o reparo da fita simples, convertendo em fita dupla que também não será corrigida. Sendo assim, o conceito da letalidade sintética age, levando a apoptose. Ou seja, a perda funcional de um dos genes: BRCA ou PARP é tolerada, todavia com a inibição do PARP em pacientes com mutações em BRCA resulta na incapacidade de reparação de danos, ocasionando a morte celular. Com isso proposto, na teoria, os inibidores de poli(adp-ribose) polimerases são limitados a população do estudo, mostrando boa eficácia em pacientes com mutações nesses genes. Pela baixa quantidade de estudos revisando a eficácia dessas drogas em pacientes com neoplasias sem mutações ou em estágios mais precoces, ainda existem discordâncias quanto a possível ação dessas drogas na supressão tumoral nessa população com tumores menos avançados. Porém, essa revisão mostra um iPARP tendo boa eficácia como tratamento adjuvante e estão surgindo estudos em estágios menos avançados combinando olaparib e talazoparib com outros antineoplásicos e quimioterápicos, trazendo novas combinações para melhora da sobrevida livre de progressão. Além da eficácia, é fundamental entender integralmente o mecanismo de ação dessa classe para compreender os efeitos colaterais causados. Tudo isso para promover tratamentos que melhorem não só a supressão do tumor, mas também que atinjam menor toxicidade para melhor segurança no uso pelos pacientes, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida.

Nesta revisão, o uso dos inibidores de PARP como monoterapia demonstrou mais efeitos hematológicos como anemia e neutropenia, porém houve baixa porcentagem de pacientes que descontinuaram seu uso pelo efeito adverso. O iPARP combinado com carboplatina e paclitaxel mostrou maior toxicidade no estudo, porém é talvez explicado pela combinação com os antineoplásicos. Dessa maneira, é observado que o uso dos inibidores de poli(adp-ribose) polimerases se apresentam com menor toxicidade quando usados como monoterapia, além de causarem menos EA em graus avançados quando comparados com a quimioterapia tradicional. Em outros estudos, os inibidores de PARP são geralmente associados a diversos efeitos adversos em todos os sistemas biológicos³⁴. Porém, eles são comumente relacionados à efeitos gastrointestinais e hematológicos, apresentando menor toxicidade comparada a quimioterapia. Todavia, anemia grau 3-4 e trombocitopenia foram mais comuns em comparação à quimioterapia³⁰. Logo, há concordância entre esse artigo e os demais estudos científicos mostrando a menor toxicidade dos iPARP associada a melhor qualidade de vida dos pacientes, quando comparada ao

tratamento com quimioterapia.

Algumas limitações devem ser esclarecidas. Primeiramente, o estudo foi de caráter descritivo, não fazendo metanálise e posteriormente não havendo análise estatística. Outra limitação foi a descrição de apenas um desfecho de eficácia: SLP. Apesar dessas limitações, a revisão apresenta vantagens para literatura. Por apresentar apenas artigos no estágio 3, essa revisão sistemática traz o que há de mais novo e avançado na literatura com a descrição da eficácia dos iPARP e tratamento convencional, demonstrando ainda a segurança e a toxicidade dessas drogas.

Os achados dessa revisão sistemática têm importância clínica para seleção do tratamento adequado. Desde a eficácia até a descrição dos efeitos adversos são fatores fundamentais para escolha terapêutica dos profissionais de saúde. Conseqüentemente, a descrição dos estudos mais avançados demonstra o papel dos iPARP no manejo de pacientes com mutação em BRCA, HER 2-negativo, dando suporte ao uso dessas medicações na população alvo.

7 CONCLUSÃO

Com os resultados desse estudo, é fortalecido a maior eficácia e segurança do uso dos inibidores de PARP em comparação a quimioterapia tradicional no câncer de mama em pacientes com mutação em BRCA1/2, neoplasia avançada e triplo negativo, seja em monoterapia como em combinação com outros antineoplásicos. Contudo, esforços devem ser feitos para ampliar ensaios clínicos randomizados para abranger mais inibidores de PARP em diferentes linhas e esquemas de tratamento para melhora da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: The Era of new susceptibility genes. Vol. 2013, BioMed Research International. 2013.
3. Li-fraumeni. Gifoni A. CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS A ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA SÍNDROMES DE CÂNCER HEREDITÁRIO NO CEARÁ E ANÁLISE DE MODIFICADORES DE PENETRÂNCIA NA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI. São Paulo: Fundação Antônio Prudente e Escola Cearense de Oncologia-ECO; 2016.
4. Fernandes GC, Michelli RAD, Galvão HCR, Paula AE, Pereira R, Andrade CE, et al. Oncotarget 80465 www.impactjournals.com/oncotarget Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry [Internet]. Vol. 7, Oncotarget. 2016. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
5. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. Vol. 16, Targeted Oncology. Adis; 2021. p. 255–82.
6. Slade D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment. Vol. 34, Genes and Development. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020. p. 360–94.
7. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation . New England Journal of Medicine. 2017 Aug 10;377(6):523–33.
8. D'Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance. Vol. 71, DNA Repair. Elsevier B.V.; 2018. p. 172–6.
9. Li H, Liu ZY, Wu N, Chen YC, Cheng Q, Wang J. PARP inhibitor resistance: The underlying mechanisms and clinical implications. Vol. 19, Molecular Cancer. BioMed Central Ltd.; 2020.
10. Branco C, Paredes J. PARP Inhibitors: From the Mechanism of Action to Clinical Practice. Acta Med Port. 2022 Feb 1;35(2):135–43.
11. Farmer H, McCabe H, Lord CJ, Tutt AHJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. 2005 Apr 14;434(7035):917–21.
12. Langelier MF, Pascal JM. PARP-1 mechanism for coupling DNA damage detection to poly(ADP-ribose) synthesis. Vol. 23, Current Opinion in Structural Biology. 2013. p. 134–43.
13. Rouleau M, Patel A, Hendzel MJ, Kaufmann SH, Poirier GG. PARP inhibition:

- PARP1 and beyond. Vol. 10, Nature Reviews Cancer. 2010. p. 293–301.
14. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers . New England Journal of Medicine. 2009 Jul 9;361(2):123–34.
 15. Domchek SM. The Evolution of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer [Internet]. Vol. 16, Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905592>.
 16. Ethier JL, Lheureux S, Oza AM. The role of niraparib for the treatment of ovarian cancer. Future Oncology. 2018 Oct 1;14(25):2565–77.
 17. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):1949–61.
 18. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Sep 1;18(9):1274–84.
 19. Batalini F, Xiong N, Tayob N, Polak M, Eismann J, Cantley LC, et al. Phase 1b Clinical Trial with Alpelisib plus Olaparib for Patients with Advanced Triple-Negative Breast Cancer. Clinical Cancer Research. 2022 Apr 15;28(8):1493–9.
 20. Turner NC, Telli ML, Rugo HS, Mailliez A, Ettl J, Grischke EM, et al. A phase II study of talazoparib after platinum or cytotoxic nonplatinum regimens in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). Clinical Cancer Research. 2019;25(9):2717–24.
 21. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. Vol. 20, The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group; 2019. p. e15–28.
 22. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2016 Dec;375(22):2154–64.
 23. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo A, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Annals of Oncology. 2018 Aug 1;29(8):1784–92.
 24. Hurvitz SA, Gonçalves A, Rugo HS, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA, et al. Talazoparib in Patients with a Germline BRCA -Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial . Oncologist. 2020 Mar 1;25(3):e439–50.

25. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Oct 1;21(10):1269–82.
26. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine.* 2018 Aug 23;379(8):753–63.
27. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation . *New England Journal of Medicine.* 2017 Aug 10;377(6):523–33.
28. Turner NC, Balmaña J, Poncet C, Goulioti T, Tryfonidis K, Honkoop AH, et al. Niraparib for Advanced Breast Cancer with Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations: The EORTC 1307-BCG/ BIG5–13/TESARO PR-30–50–10-C BRAVO Study. *Clinical Cancer Research.* 2021 Oct 15;27(20):5482–91.
29. Schettini F, Giudici F, Bernocchi O, Sirico M, Corona SP, Giuliano M, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in solid tumours: Systematic review and meta-analysis. Vol. 149, *European Journal of Cancer.* Elsevier Ltd; 2021. p. 134–52.
30. Chang XF, Ren XL, Yang JQ, Shi JJ, Bai JH, Cui MS, et al. Evaluation of efficacy and safety of PARP inhibitors in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2021 Oct 1;59:44–50.
31. Buys SS, Dickson P, Domchek SM, Elkhanany A, Friedman S, Goggins M, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures ¶ Breast surgical oncology ▯ Clinical genetics Δ Genetic counseling ▫ Gastroenterology Ω Gynecologic oncology/Gynecology ‡ Hematology/Hematology oncology P Internal medicine † Medical oncology § Radiation oncology ¥ Patient advocacy NCCN Guidelines Version 1.2022 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
32. Nadine Tung; Judy Boughey; Lori Pierce; Mark Robson; Isabelle Bedrosian JDADJGEHCIIJBHMSDZ. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline.
33. Taylor AM, Chan DLH, Tio M, Patil SM, Traina TA, Robson ME, et al. PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021 Apr 22;2021(4).
34. Sun X, Wang X, Zhang J, Zhao Z, Feng X, Liu L, et al. Efficacy and safety of PARP inhibitors in patients with BRCA-mutated advanced breast cancer: A meta-analysis and systematic review. Vol. 60, *Breast.* Churchill Livingstone;

2021. p. 26–34.