

**CURSO DE MEDICINA**

**ANA LUISA DE SOUZA FIGUEREDO**

#### EFEITOS ADVERSOS AUTOIMUNES EM PACIENTES

**ONCOLÓGICOS TRATADOS COM IMUNOTERAPIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

**SALVADOR**

**2023**

**ANA LUISA DE SOUZA FIGUEREDO**

**EFEITOS ADVERSOS AUTOIMUNES EM PACIENTES**

**ONCOLÓGICOS TRATADOS COM IMUNOTERAPIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do Curso de Medicina.

Orientadora: Priscila Galvão Doria Antunes

**SALVADOR**

**2023**

**AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, Dra. Priscila Doria, por toda à dedicação, apoio e ensinamentos durante a construção desse trabalho. Com o seu acolhimento, paciência e carinho, esse processo tornou-se mais leve e despertou em mim o amor e o comprometimento com o ensino e a pesquisa que desejo ter no meu caminho profissional.

Gostaria de agradecer também aos meus pais, Isabela Cristina e Antonio Figueredo, por todo o apoio durante toda a minha trajetória e ao meu namorado, Samuel Carapiá, pelo amparo, incentivo e por acreditar em mim até mais do que eu mesma.

Ao meu amigo, Gabriel Pita, agradeço por ter sido parte fundamental desse processo, desde ao me apresentar minha orientadora, durante o percurso e até a entrega do trabalho. Aos meus amigos Elise Lisboa, Camila Ferreira e Gabriel Pla Cid, obrigada pelo apoio, suporte emocional, pela ajuda técnica e por me lembrarem que sempre terei com quem contar.

Ao meu professor e tutor, Diego Rabelo, obrigada pelo suporte e compreesão para a reconstrução desse trabalho e por todas as tutorias e correções, que foram fundamentais para a melhoria desse projeto.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a Deus e à Nossa Senhora Aparecida por terem me dado resiliência, força e sabedoria para persistir mesmo diante das dificuldades e, assim, conseguir finalizar o meu Trabalho de Conclusão de Curso (TCC).

**RESUMO**

**Introdução:** A imunoterapia é uma abordagem terapêutica promissora contra o câncer que gera resultados significativos na regressão da doença. Apesar de demonstrar uma resposta tumoral eficaz e tolerabilidade favorável, a modulação imunológica desencadeada pela imunoterapia também apresenta potenciais danos e efeitos adversos. Contudo, não está claro o impacto da imunoterapia em pacientes com doenças autoimunes pré-existentes e o desenvolvimento de manifestações imunomediadas em pacientes sem doença autoimune prévia, neste caso, será necessário uma investigação mais aprofundada. **Objetivo:** Esse estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura abrangendo os eventos adversos imunomediados mais prevalentes documentados em pacientes com câncer com ou sem doença autoimune préexistente. **Métodos:** Uma revisão sistemática foi desenvolvida utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa como ferramenta para avaliar o risco de viés. Foram incluídos ensaios clínicos, séries de casos ou coortes retrospectivas envolvendo adultos (com 18 anos ou mais) publicados nos últimos 5 anos; foram excluídas revisões sistemáticas e metanálises ou relatos de casos e uso de imunoterapia em doenças não oncológicas. Os artigos elegíveis passaram pela avaliação de dois pesquisadores, bem como pela extração de dados dos artigos selecionados. **Resultados:** Um total de nove estudos relevantes foram incluídos. Entre eles, quatro discutiram a intervenção imunoterápica no contexto de doenças autoimunes (DAI) pré-existentes. Desse subconjunto, dois estudos revelaram descompensação da DAI em 50% da população examinada, enquanto três deles exibiram prevalência de eventos adversos autoimunes novos. Os cinco estudos restantes delinearam a incidência de eventos autoimunes adversos durante o tratamento do câncer, com taxas de ocorrência variando de 14% a 67% entre os pacientes afetados. Pneumonite, tireoidite e dermatite foram as manifestações mais prevalentes, enquanto vitiligo, pericardite e hipofisite foram documentadas com menor frequência. **Conclusão:** Em resumo, a falta de dados extensos que elucidem os efeitos da imunoterapia em pacientes com cancro, com e sem condições autoimunes pré-existentes, ainda conduz à incerteza na prática clínica. A necessidade de dados mais abrangentes continua pertinente, especialmente considerando o aumento do uso e da eficácia destes agentes nos últimos anos.

**Palavras-chave:** “inibidores do ponto de verificação imunológico”; “imunoterapia no câncer”; “efeitos adversos autoimunes”.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Immunotherapy is a promising therapeutic approach against cancer, yielding significant outcomes in disease regression. Despite demonstrating an effective tumor response and favorable tolerability, the immune modulation triggered by immunotherapy also harbors potential harm and adverse effects. However, it is not clear the impact of immunotherapy on patients with pre-existing autoimmune diseases; and also the development of immune-mediated manifestations in patients without previous autoimmune disease warrants further investigation. **Objective:** This study aims to conduct a systematic literature review encompassing the most prevalent immune-mediated adverse events documented in cancer patients with or without preexisting autoimmune disease. **Methods:** A systematic review was developed utilizing Newcastle-Ottawa Scale as a tool to assess bias risk. Clinical trials, case series or retrospective cohort involving adults (aged 18 and above) published within the past 5 years were included; while systematic reviews and meta-analyses or case reports and use of immunotherapy in nononcological diseases were excluded. Eligible articles underwent evaluation by two researchers, as well as the extraction of data from the selected articles. **Results:** A total of nine relevant studies were included. Among them, four discussed immunotherapy intervention in the context of pre-existing autoimmune diseases (AID). From this subset, two studies revealed AID decompensation in 50% of the examined population, while three of them exhibited a prevalence of emerging autoimmune adverse events. The remaining five studies delineated the incidence of adverse autoimmune events during cancer treatment, with occurrence rates ranging from 14% to 67% among affected patients. Pneumonitis, thyroiditis and dermatitis were the most prevalent manifestations, whereas vitiligo, pericarditis and hypophysitis were less frequently documented. **Conclusion:** In summary, the lack of extensive data elucidating the effects of immunotherapy in cancer patients, with and without pre-existing autoimmune conditions, still lead to uncertainty within clinical practice. The need for more comprehensive data remains pertinent, especially considering the increase use and efficacy of these agents in recent years.

**Keywords:** "immune checkpoint inhibitors", "cancer immunotherapy", "immune related adverse events".

**SUMÁRIO**

[1 INTRODUÇÃO 6](#_Toc47194)

[2 OBJETIVOS 7](#_Toc47195)

[2.1 Principal 7](#_Toc47196)

[2.2 Secundário 7](#_Toc47197)

[3 RACIONAL TEÓRICO 8](#_Toc47198)

[3.1 Imunoterapia 8](#_Toc47199)

[3.1.1 Mecanismo de ação 8](#_Toc47200)

[3.1.2 Efeitos adversos autoimunes 9](#_Toc47201)

[3.2 Imunoterapia e doenças autoimunes pré-existentes 14](#_Toc47202)

[4 METODOLOGIA 16](#_Toc47203)

[4.1 Descrição do desenho de estudo 16](#_Toc47204)

[4.2 Critérios de elegibilidade dos estudos 16](#_Toc47205)

[4.3 Estratégia de busca 16](#_Toc47206)

[4.4 Avaliação dos artigos para risco de viés 17](#_Toc47207)

[4.5 Extração de dados nos artigos 17](#_Toc47208)

[5 RESULTADOS 18](#_Toc47209)

[5.1 Seleção dos estudos 18](#_Toc47210)

[5.2 Efeitos adversos autoimunes relatados 19](#_Toc47211)

[5.3 Pacientes oncológicos com doenças autoimunes pré-existentes 21](#_Toc47212)

[5.4 Análise do risco de viés 24](#_Toc47213)

[6 DISCUSSÃO 26](#_Toc47214)

[7 CONCLUSÃO 30](#_Toc47215)

[REFERÊNCIAS 31](#_Toc47216)

# 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a OMS, o câncer é a segunda maior causa de morte no mundo e sua incidência vem aumentando exponencialmente ao longo dos anos.1 Por esse motivo, novos tratamentos oncológicos têm sido desenvolvidos e incorporados à prática clínica. Atualmente, a imunoterapia é considerada uma modalidade terapêutica cada vez mais promissora contra o câncer, gerando resultados significativos quanto à regressão da doença.2

O objetivo do tratamento com imunoterapia é aumentar a resposta imune contra células tumorais, através da administração de anticorpos monoclonais que regulam a ativação e a função efetora das células T.3 O Pembrolizumabe – um dos imunoterápicos existentes, por exemplo, é um anticorpo monoclonal anti PD1. Dessa forma, ele impede a interação de PD1 em células T e PDL1 em células neoplásicas, restaurando a imunidade tumoral mediada por células T e aumentando a resposta imunológica contra o câncer.4

Apesar da eficácia na resposta tumoral e de boa tolerância dos pacientes à medicação, modulação imune feita pela imunoterapia também pode ser prejudicial a tecidos saudáveis, gerando efeitos adversos.5 Os principais incluem manifestações cutâneas (prurido, vitiligo e exantema eritematoso), gastrointestinais (diarreia, colite e hepatite), pulmonares (pneumonite) e endócrinas (hipertireoidismo, hipotireoidismo, insuficiência adrenal e diabetes mellitus tipo 1.6

No entanto, não está totalmente esclarecido como a imunoterapia pode afetar pacientes oncológicos com doenças autoimunes pré-existentes e o desenvolvimento de algumas manifestações imunomediadas em pacientes sem doença autoimune prévia ainda continua sendo uma questão pouco esclarecida.

O objetivo desse estudo é investigar dados já relatados na literatura quanto aos efeitos adversos imunomediados em pacientes oncológicos sob uso de imunoterapia, com ou sem doença autoimune previamente identificada, para um compilado de maior conhecimento na área, possibilitando melhor abordagem clínica e terapêutica.

# 2 OBJETIVOS

## 2.1 Principal

Realizar revisão sistemática da literatura sobre os efeitos adversos imunomediados mais frequentes descritos em pacientes oncológicos.

## 2.2 Secundário

Revisar a prevalência da descompensação de doenças autoimunes já existentes devido ao tratamento oncológico com imunoterapia.

# 3 RACIONAL TEÓRICO

## 3.1 Imunoterapia

### 3.1.1 Mecanismo de ação

Atualmente, a imunoterapia é um assunto de amplo interesse da prática clínica por ter revolucionado o tratamento oncológico na última década. O principal exemplo da imunoterapia e o mais utilizado é através do uso de anticorpos monoclonais.7

Os anticorpos monoclonais reconhecem proteínas expressas em determinadas células tumorais que ativam mecanismos efetores, como a cascata do complemento e promovem lise tumoral ou atividade de receptores na superfície de fagócitos ou células natural killer, levando à morte das células tumorais por fagocitose ou toxicidade direta. A imunoterapia também pode atuar regulando células T, através do antígeno de linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4) – membro importante da família de moléculas reguladoras CD28-B7.7,8

Existem diversos imunoterápicos já aprovados para combater tumores sólidos malignos (tabela 1). Cada uma dessas medicações age de forma específica a fim de induzir respostas imunes que realizem o reconhecimento tumoral.9 O pembrolizumabe e nivolumabe, por exemplo, são alguns dos principais imunoterápicos utilizados na prática clínica e fazem parte do grupo anti PD1 e agem através do bloqueio de PD1 e consequente restauração da imunidade antitumoral mediada por células T. O atezolizumabe e o durvalumabe fazem parte da classe anti PDL1, os quais inibem a expressão de PDL1 – principal mecanismo pelo qual as células tumorais escapam do ataque imunológico.10 Já o ipilimumabe e o tremelimumabe, outros dois possíveis medicamentos utilizados no tratamento oncológico, fazem parte da imunoterapia via CTLA-4, bloqueando a expressão dessa molécula e iniciando a ativação de células *natural killers* para destruir as células tumorais.11,12

**Tabela 1:** Medicações imunoterápicas aprovadas mais utilizadas na prática clínica.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Imunoterápico**  | **Ano de aprovação**  | **Classe**  | **Utilização**  |
| Atezolizumabe  | 2016  | Anti PDL-1  | Tumores sólidos  |
| Cemiplimabe  | 2018  | Anti PD-1  | Carcinoma cutâneo  |
| Durvalumabe  | 2017  | Anti PDL-1  | Tumores sólidos  |
| Nivolumabe  | 2014  | Anti PD-1  | Tumores sólidos  |
| **Imunoterápico**  | **Ano de aprovação**  | **Classe**  | **Utilização**  |
| Pembrolizumabe  | 2014  | Anti PD-1  | Tumores sólidos  |
| Ipilimumabe  | 2011  | Anti CTLA-4  | Tumores sólidos  |
| Tremelimumabe  | 2022  | Anti CTLA-4  | Tumores sólidos  |

**Fonte:** *KAN,* 2019.

### 3.1.2 Efeitos adversos autoimunes

Apesar da eficácia da imunoterapia como tratamento oncológico, a ativação das células T provocada pelo tratamento pode gerar repercussões autoimunes inflamatórias **que são conhecidas** como efeitos adversos autoimunes (*IRAEs*).13

Os efeitos adversos autoimunes (IRAEs) podem variar de acordo com o imunoterápico utilizado, com doenças preexistentes e outras características de cada paciente. Fatores que potencialmente **e** influenciam no espectro dos IRAEs incluem idade, sexo, comorbidades e doenças autoimunes prévias, tratamento oncológico prévio ou concomitante e composição do microbioma, além da dose de imunoterapia administrada.14

O *National Cancer Institute* e o *National Institute of Health* descreveram classificações para os efeitos adversos autoimunes resultantes do tratamento oncológico. Nesse sentido, os IRAEs de grau 1-2 possuem gravidade leve a moderada; IRAEs de grau 3 são mais graves e podem requerer hospitalização; o grau 4 simboliza um efeito adverso que pode gerar risco de vida ao paciente e o grau 5 representa um IRAE fatal.15 Na imunoterapia, os efeitos adversos autoimunes podem ser descritos como cutâneos, gastrointestinais, pulmonares, endócrinos e reumáticos.13

###### 3.1.2.1 Efeitos adversos autoimunes cutâneos

Os efeitos adversos autoimunes cutâneos são os mais frequentes em pacientes oncológicos tratados com imunoterapia e geralmente ocorrem nas primeiras semanas de tratamento. Dentre eles, o mais comum é o vitiligo, masoutras lesões dermatológicas como rash eritematoso, necrose epidérmica tóxica, prurido e síndrome de Stevens-Johnson também podem ocorrer.6,16 Além disso, aproximadamente 5% dos pacientes que recebem imunoterápicos podem ter sintomas relacionados às mucosas, como boca seca, candidíase oral e desenvolvimento da

Síndrome de Sjögren.16

O manejo dessas manifestações inclui corticoides tópicos e anti-histamínicos em eventos de grau I e II. Já para eventos de grau III e IV, pode ser necessária a utilização de prescrição oral ou venosa de corticosteroides. Também podem ser solicitadas biópsias cutâneas e, em casos mais graves, a interrupção do tratamento imunoterápico deve ser discutida.6,16

###### 3.1.2.2 Efeitos adversos autoimunes gastrointestinais

A diarreia e a colite constituem os principais efeitos adversos gastrointestinais decorrentes da imunoterapia. Na colite, o paciente pode apresentar eritema da mucosa e ulcerações (que podem ser vistas na colonoscopia), além de sintomas clínicos como cólicas, inchaço abdominal, sangue e/ou muco nas fezes e febre.16 Outra consequência possível da imunoterapia é o desenvolvimento de hepatite. Nesse caso, os pacientes podem apresentar elevação de marcadores da função hepática, náusea e vômitos, dor abdominal e icterícia. 6

O manejo da colite consiste em descartar a possibilidade de diarreia infecciosa através do parasitológico de fezes, solicitação de tomografia de abdome para estabelecer a gravidade e extensão das lesões e tratamento baseado em corticosteroides. Com relação às outras possíveis manifestações, efeitos adversos grau I podem prosseguir com observação e cuidados de suporte. Porém, casos mais severos também podem precisar de prescrição de corticosteroides, hospitalização e até descontinuação do tratamento imunoterápico.6,16

###### 3.1.2.3 Efeitos adversos autoimunes endócrinos

Cerca de 5-10% dos pacientes em tratamento com imunoterapia estão propensos a desenvolver IRAEs endócrinas. Nesse sentido, o hipotireoidismo é comum e mais prevalente do que o hipertireoidismo e o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1 também é um risco. Além disso, pode haver hipofisite com baixa liberação de ACTH, TSH, FSH, LH, hormônio do crescimento e prolactina e causar dores de cabeça, fadiga, fraqueza, palidez, náuseas e perda/ganho de peso, dificuldades cognitivas, disfunção erétil e amenorreia. Em casos de IRAEs endócrinos, é imperativo o acompanhamento com endocrinologista para controle do quadro hormonal e seguimento da imunoterapia.16

###### 3.1.2.4 Efeitos adversos autoimunes pulmonares

O principal efeito adverso pulmonar é a pneumonite, condição grave e ameaçadora à vida. O quadro clínico consiste em tosse seca, dispneia progressiva e crepitações inspiratórias. O manejo deve ser realizado com solicitação de tomografia computadorizada de tórax e espirometria, pesquisa de agentes infecciosos através de lavado broncoalveolar. O tratamento é baseado na administração de corticosteroides sistêmicos e, em casos mais graves, a antibioticoterapia deve ser considerada.6,16

###### 3.1.2.5 Efeitos adversos autoimunes reumatológicos

A incidência de efeitos adversos autoimunes reumatológicos é menos relatada e caracterizada do que outras manifestações clínicas decorrentes da imunoterapia.3 Assim, relatórios oncológicos mostraram uma incidência de menos de 1% de efeitos adversos reumatológicos. Porém, estudos clínicos indicam que a prevalência seja ainda maior, de aproximadamente 5%.17 Diferente de outros efeitos adversos, as manifestações reumáticas podem aparecer anos após o início da imunoterapia e mesmo após o tratamento oncológico já ter sido finalizado. Dentre os efeitos adversos reumatológicos, a artrite, polimialgia reumática, miosite e vasculite são os mais comuns. Porém, quadros clínicos compatíveis com esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico também foram relatados.18

 Artrite

A artrite é caracterizada por dor e inchaço nas articulações e foi reportada em aproximadamente 5% dos pacientes em curso de imunoterapia oncológica.13,18 A artrite pode ser classificada como indiferenciada, reumatoide ou psoriática, sendo que a maioria dos pacientes em tratamento com imunoterapia apresentam artrite indiferenciada.18

Dependendo do número de articulações envolvidas, a artrite pode ser dividida em monoartrite, oligoartrite e poliartrite e todas as classificações podem ocorrer durante o uso de imunoterápicos.18 A gravidade da artrite pode variar de leve, exigindo apenas tratamento com AINEs ou prednisona em baixas doses, a grave, requerendo tratamento com inibidores de TNF ou inibidores do receptor de IL-637.19

 Síndrome da Polimialgia Reumática (síndrome PMR)

A síndrome PMR é caracterizada por dor, rigidez e restrição de movimento dos membros proximais na ausência de miosite e/ou fraqueza.18 Geralmente, a PMR ocorre cerca de 3 meses após o início do tratamento imunoterápico oncológico e, frequentemente, é acompanhada por outros efeitos adversos autoimunes reumáticos.19

Em casos leves da PMR, os pacientes podem ser acompanhados com AINEs, porém, em casos mais graves – onde há comprometimento das atividades instrumentais diárias – deve-se considerar a terapia corticoesteroidal, agentes imunossupressores e descontinuação da imunoterapia.18

 Vasculite

A vasculite é um efeito adverso autoimune reumatológico raro e, quando presente, apresentase em um tempo médio de 3 meses após o início da imunoterapia oncológica. Na revisão sistemática de Daxini et al., grandes vasculites como arterite de células gigantes e aortite isoladas, e vasculites do sistema nervoso foram os tipos mais relatados, porém, vasculites de pequenos vasos também podem ocorrer. O tratamento da vasculite induzida por imunoterapia pode envolver a retirada da medicação ou introdução de glicocorticoides e imunossupressores.18

 Miosites

A miosite é caracterizada por fraqueza dos membros proximais e creatina quinase (CK) plasmática elevada, com ou sem mialgia. Estudos mostram que o intervalo de tempo entre o início da imunoterapia e o início de sintomas relacionados à miosite é entre 3 a 19 semanas, sendo os homens mais acometidos do que as mulheres. 18,19

Comparando-se com a miosite tradicional, a miosite induzida por imunoterapia raramente envolve órgãos extramusculares, como pele, pulmões ou coração. Os níveis de CK podem não refletir com exatidão a gravidade da miosite induzida por imunoterápicos, por isso, autores indicam a avaliação da miosite não apenas com base nesses níveis plasmáticos, mas também no comprometimento muscular, grau de fraqueza e capacidade de movimento, além do envolvimento de órgãos extramusculares.18,19

Para pacientes com quadros graves de miosite, a imunoterapia deve ser descontinuada até o controle dos sintomas com terapia baseada em glicocorticoide. Porém, o tratamento imunoterápico deve ser descontinuado permanentemente se houver comprometimento do miocárdio. 18

 Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren é caracterizada por xerostomia e boca seca e pode ocorrer em pacientes oncológicos em curso de imunoterapia. Os sintomas podem influenciar negativamente na qualidade de vida do paciente, porém, a resolução da doença tende a ser eficaz com o uso de glicocorticoides. 18,19

 Esclerose Sistêmica

A esclerose sistêmica é caracterizada por esclerose cutânea, causando isquemia digital, e é um efeito adverso autoimune raro durante a imunoterapia. Em dois estudos, nos quais pacientes apresentaram esclerodermia, os pacientes apresentaram melhora significativa dos sintomas com uso de hidroxicloroquina e baixas doses de corticoides.18,19

 Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

Raros casos de lúpus eritematoso sistêmico (LES) induzidos por imunoterapia foram relatados na literatura. Em um dos pacientes acometidos, houve aumento da creatinina sérica, hematúria e biópsia renal sugestiva de nefrite lúpica, sendo que as manifestações cessaram após a descontinuação da imunoterapia. 18

Entre as doenças reumáticas relatadas ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Administração de Medicamentos para IRAEs em pacientes tratados com imunoterapia, foram descritos 18 casos de LES, com lúpus cutâneo, nefrite lúpica e lúpus do sistema nervoso central sendo os mais relatados.18

3.1.2.5.1 Manejo dos efeitos adversos autoimunes reumatológicos

O manejo específico dos IRAEs reumáticos depende da gravidade do efeito adverso, os órgãos/sistemas envolvidos e das terapias eficazes no tratamento da doença reumática identificada. Assim, o tratamento das doenças reumáticas induzidas por imunoterapia deve ser realizado com uma equipe interprofissional de médicos, para permitir o manejo dos sintomas em sintonia com a terapia oncológica subjacente e possibilitar o diagnóstico e tratamento precoces. 19

Em estudos clínicos realizados com pacientes em curso de efeitos adversos autoimunes reumatológicos foram utilizados, principalmente, terapias com AINEs ou corticoides, dependendo da gravidade do quadro. Porém, é recomendado que o tratamento desses pacientes seja feito com a menor dose possível de corticosteroides, a fim de manter a imunoterapia por mais tempo em prol do tratamento oncológico.20

Em casos de ineficácia do tratamento com corticoides (mesmo em altas doses), alguns pacientes podem ter indicação para utilização de outras medicações imunossupressoras (metotrexato, hidroxicloroquina, azatiopina) sem necessidade de término da imunoterapia. Além de casos refratários, o uso de imunomoduladores, também, pode ser positivo em casos de manifestações reumáticas graves como forma de otimizar os efeitos adversos para continuação do tratamento imunoterápico.20,21

Alguns pacientes que manifestam quadros mais graves podem ter a imunoterapia suspensa até a regressão dos efeitos adversos, mas os profissionais devem continuar atentos quanto ao surgimento de reações adversas em outros órgãos apesar da interrupção.19–21

## 3.2 Imunoterapia e doenças autoimunes pré-existentes

Ainda não é claro o risco em realizar imunoterapia em pacientes com doenças autoimunes préexistentes. Questiona-se se a presença de doenças inflamatórias imunomediadas prévias podem ser uma contraindicação para o uso de imunoterápicos; no entanto, esse grupo de pacientes não foram incluídos nos ensaios clínicos ligados à incorporação da imunoterapia no tratamento oncológico.22

Em uma coorte retrospectiva realizada por Alexander et al., 28% dos pacientes com doença autoimune pré-existente que receberam imunoterapia, apresentaram descompensação por sintomas imunomediados, e 21% desenvolveram um novo efeito adverso autoimune. A maioria dos pacientes não precisou interromper a imunoterapia neste estudo, e os sintomas foram resolvidos com corticosteroide.

Existem evidências de que a exposição imunoterapia, em 50% dos casos, pode desencadear surtos da doença imunomediada pré-existentes e outros 20-30% podem desenvolver outros IRAEs durante do tratamento imunoterápico.23 Esses resultados podem significar uma maior pré-disposição para o desenvolvimento de IRAEs nesses pacientes, embora o risco pareça ser dependente da medicação imunoterápica utilizada.14

Apesar disso, os resultados dos estudos retrospectivos analisados quanto ao uso da imunoterapia em pacientes com doença autoimune mostraram que a maioria dos IRAEs desencadeados pelo tratamento podem ser gerenciados, evidenciando a possibilidade do benefício do tratamento superar o risco de efeitos adversos imunomediados.19,23

# 4 METODOLOGIA

## 4.1 Descrição do desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática, desenvolvida a partir de outros estudos primários para identificar efeitos adversos autoimunes em pacientes oncológicos tratados com imunoterapia.

Esse estudo foi realizado de acordo com as orientações do Protocolo Prisma.

## 4.2 Critérios de elegibilidade dos estudos

 Critérios de inclusão

* Estudos publicados nos últimos 5 anos;

* Estudos realizados na população adulta (maior do que 18 anos);

* Ensaios clínicos, séries de casos e estudos de coorte retrospectivos.

 Critérios de exclusão

* Estudos de revisão e metanálises;

* Relatos de caso;

* Uso de imunoterapia em doenças não oncológicas.

## 4.3 Estratégia de busca

Todos os estudos utilizados foram publicados nos últimos 5 anos, e sistemicamente pesquisados no banco de dados *PubMed* com a estratégia de busca "adverse events" **OR** "rheumatological adverse events" **OR** "immune checkpoint inhibitors" **OR** "immunotherapy adverse events" **OR** "autoimmune disease" **OR** "immunotherapy" **OR** "checkpoint inhibitors" **AND** "cancer immunotherapy" **AND** "immune related adverse events". As referências dos artigos relevantes publicados foram pesquisadas manualmente para alcançar todos os estudos significativos. Dois pesquisadores conduziram a pesquisa bibliográfica e a extração de dados dos artigos selecionados.

## 4.4 Avaliação dos artigos para risco de viés

Para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, foi utilizada a ferramenta de avaliação de risco de viés da Escala de Newcastle-Ottawa para ensaios não randomizados e estudos de coorte. Dois autores realizaram a avaliação da qualidade dos estudos e desacordos foram resolvidos por discussão interna ou através da escalação de um terceiro investigador.

A Escala de Newcastle-Otta é uma ferramenta utilizada para analisar a qualidade de estudos observacionais em revisões sistemáticas, avaliando os estudos em três domínios principais:

* Seleção: avalia a representatividade da amostra, tamanho da amostra e métodos de seleção.

* Comparabilidade: avalia a comparabilidade dos grupos no que diz respeito aos fatores importantes ou confundidores.

* Avaliação dos resultados: avalia os métodos de exposição e de avaliação entre os grupos.

## 4.5 Extração de dados nos artigos

Os artigos elegíveis serão revisados por dois pesquisadores e os dados foram extraídos independentemente pelos autores. As informações coletadas de cada estudo incluem o nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, nome do imunoterápico utilizado, número de pacientes envolvidos, efeitos adversos relatados e número de pacientes que apresentaram os efeitos adversos descritos no estudo, doenças autoimunes pré-existentes e número de pacientes que apresentaram reatividade da doença.

# 5 RESULTADOS

## 5.1 Seleção dos estudos

A pesquisa foi realizada na base de dados de acordo com os critérios de busca descritos, sendo encontrados 82 artigos no total. Seguindo os critérios de elegibilidade dos estudos, oito artigos foram excluídos por serem revisões sistemáticas e outros oito foram excluídos por serem relato de caso. Além desses, trinta e quatro artigos foram excluídos porque não discorriam sobre os efeitos adversos autoimunes relatados em pacientes oncológicos em curso de imunoterapia, e vinte e três artigos foram desconsiderados por abordar especificamente apenas um efeito adverso autoimune (IRAE) relacionado ao uso de imunoterápicos. Ao final, nove artigos foram incluídos no estudo (Figura 1).

Os artigos incluídos foram divididos em dois grupos, de acordo com os objetivos da revisão. Um grupo foi composto por artigos que mostram a frequência de manifestações de efeitos adversos autoimunes durante o tratamento oncológico com imunoterapia, e o segundo grupo incluiu artigos que analisam a descompensação de doenças autoimunes pré-existentes durante o imunoterápico oncológico.

**Figura 1:** Fluxograma de busca e seleção dos artigos incluídos do estudo.



**Tabela 2:** Total de artigos selecionados para o estudo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autor**  | **Ano**  | **Desenho do estudo**  | **Revista**  | **Escala NewcastleOttawa**  |
| Shankar et. al  | 2020   | Coorte retrospectiva   | JAMA Oncology  | 08pts  |
| Ngamphaiboon et. al  | 2021  | Coorte retrospectiva  | BMC Cancer  | 08pts  |
| Balaji et al  | 2019  | Coorte retrospectiva  | Journal of Oncology Practice  | 09pts  |
| Naidoo et al  | 2019  | Coorte retrospectiva  | JNCCN  | 08pts  |
| Santini et al  | 2018  | Coorte retrospectiva  | Cancer Immunol Res.  | 08pts  |
| Cortellini et. al  | 2019  | Coorte retrospectiva  | The Oncologist  | 08pts  |
| Leonardi et. al  | 2018  | Coorte retrospectiva  | Journal of Clinical Oncology  | 09pts  |
| Alexander et al  | 2021  | Coorte retrospectiva  | Annals of Translational Medicine  | 08pts  |
| Hoa et al  | 2021  | Coorte retrospectiva  | Cancer Immunology,  | 08pts  |

**Fonte:** Autoria própria.

## 5.2 Efeitos adversos autoimunes relatados

Dentre os nove artigos selecionados ao total, cinco deles estavam correlacionados à descrição da prevalência de efeitos adversos autoimunes em pacientes oncológicos tratados com imunoterapia. As populações de amostra dos estudos eram compostas por adultos, tanto homens quanto mulheres, com idade de 60 a 73 anos, em vigência de tratamento oncológico com imunoterapia (classes anti–PD-1/PD-L1 ou anti-CTLA4).

A prevalência de efeitos adversos autoimunes (IRAEs) no estudo de Shankar et al alcançou 33%, sendo os mais comuns a pneumonite (12%), a tireoidite (10%) e a dermatite (7%), no entanto, não há descrição do grau de gravidade das manifestações. No grupo de Ngamphaiboon et al, a ocorrência de IRAEs atingiu 23,6%, com predomínio de tireoidite (7.5%), hepatite (6.5%), and rash (4.8%), com apenas 5,6% dos pacientes apresentando manifestações severas

(grau III a V). Em Balaji et al, a prevalência de IRAEs foi de 23%, destacando-se a pneumonite (26%) e a colite (17%), sendo a que a maior parte tinha severidade de grau igual ou maior do que III. No estudo de Naidoo et al, a presença de IRAEs foi de 67,5% do total, sendo pneumonite (23%), artrite (16%) e dermatite (15%) as predominantes; cerca de 60% dos IRAEs descritos eram de grau I ou II. Por fim, no grupo de Santini et al, a prevalência de IRAEs foi de 14%, sendo as mais comuns pneumonite (19%), colite (17%) e rash (16%), com 60% de baixo grau (I ou II) e 40% grau III ou IV.

Com relação aos efeitos adversos autoimunes menos relatados, inclui-se a hipofisite (um paciente no grupo de Balaji et al), o vitiligo (um paciente no grupo de Ngamphaiboon et al) e a nefrite (quatro pacientes no grupo de Santini et al). A diarreia e a artrite, apesar de terem números um pouco maiores de prevalência, também estão entre os menos relatados - a artrite se manifestou em 13 pacientes do estudo de Naidoo et al e, a diarreia, em 8 pacientes em Naidoo et al e 5 pacientes em Shankar et al.

Os dados referentes à prevalência de efeitos adversos autoimunes e suas classificações estão disponíveis na tabela 3.

**Tabela 3: Apresentação de IRAEs decorrentes da imunoterapia em pacientes oncológicos**

**Autor Ano Desenho do Total de Imunoterapia Pacientes IRAEs IRAEs estudo pacientes utilizada com mais menos**

 **IRAEs relatados relatados**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Shankar et. al    | 2020      | Coorte retrospectiva   | 623   | Anti-PD1/PD-L-1     | 206   | Pneumonite (n=64); Tireoidite (n=53); Dermatite (n=47)  | Diarreia (n=5); Hepatite (n=5)  |
| Ngamphaiboon et. al  | 2021  | Coorte retrospectiva  | 414  | Anti-PD-1/PD-L-1 Anti-CTLA4  | 98  | Tireoidite (n=42); Hepatite (n=27); Dermatite (n=20)  | Vitiligo (n=1); Colite (n=1)  |
| Balaji et al  | 2019  | Coorte retrospectiva  | 100  | Anti-PD-1/PD-L-1  | 23  | Pneumonite (n=15); Colite (n=6)  | Hipofisite (n=1); Tireoidite (n=1)  |
| Naidoo et al  | 2019  | Coorte retrospectiva  | 117  | Anti-PD-1/PD-L-1 Anti-CTLA4  | 79  | Pneumonite (n=18); Artrite (n=13); Dermatite (n=12)  | Diarreia (n=8); Outros (n=28)  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autor**   | **Ano**  | **Desenho do estudo**  | **Total de pacientes**  | **Imunoterapia utilizada**  | **Pacientes com** **IRAEs**  | **IRAEs mais relatados**  | **IRAEs menos relatados**  |
| Santini et al  | 2018  | Coorte retrospectiva  | 482  | Anti-PD-1/PD-L-1 Anti-CTLA4  | 68  | Pneumonite (n=13); Colite (n=12); Dermatite (n=10)  | Nefrite (n=4); Desordens endócrinas (n=3)  |

**Fonte:** Autoria própria.

## 5.3 Pacientes oncológicos com doenças autoimunes pré-existentes

Dentre os nove artigos selecionados ao total, quatro deles discorriam sobre o tratamento imunoterápico em doenças autoimunes (DAI) pré-existentes, avaliando a prevalência de descompensação da DAI com a utilização da imunoterapia e o desencadeamento de novos efeitos adversos autoimunes não correlacionados com a doença.

A população dos estudos incluía pacientes adultos, incluindo homens e mulheres. No estudo de Cortellini et al, 85 pacientes tinham doença autoimune (DAI) pré-existente – 51 de origem endócrina, 14 dermatológica, 10 reumatológica, 4 gastrointestinal, 01 neurológica, 01 paciente apresentava nefropatia autoimune e 04 pacientes tinham doenças autoimunes mistas. No estudo de Leonardi et al, 56 pacientes portavam DAIs pré-existentes – 25 reumatológicas, 16 dermatológicas, 9 endócrinas, 6 gastrointestinais, 03 neurológicas e 03 pacientes possuíam doenças autoimunes não especificadas.

No estudo de Alexander et al, 42 pacientes apresentavam DAI prévia – 17 de origem reumatológica, 10 dermatológica, 04 endócrina, 02 gastrointestinal, 01 neurológica e 04 pacientes com doenças autoimunes não descritas. Por fim, no estudo de Hoa et al, 27 pacientes possuíam DAI pré-existente – 22 de origem reumatológica, 04 de sítio gastrointestinal e 01 DAI dermatológica.

Todos esses pacientes também eram portadores de tumores malignos e foram tratados com imunoterápicos das classes anti–PD-1/PD-L1 ou anti-CTLA4. A tabela 01 descreve todas as doenças autoimunes e o número de pacientes portadores de acordo com os artigos analisados.

**Tabela 4:** Doenças autoimunes prévias e número de pacientes portadores nos estudos selecionados.

 **Autor Doença autoimune pré-existente**

|  |  |
| --- | --- |
| **Cortellini et al**Doença de Graves Hipotireoidismo autoimune Psoríase Vitiligo Polimialgia reumática Lúpus eritematoso sistêmico Artrite reumatoide Vasculite Doença de Crohn Colangite primária esclerosante Neurite ótica autoimune Glomerulonefrite membranosa Múltiplos sítios   | **n=85** 10 51 11 02 02 02 04 01 03 01 01 01 04  |
| **Leonardi et al** Artrite reumatoide Polimialgia reumática Artrite soronegativa Escleroderma Artrite psoriática Lúpus eritematoso sistêmico Síndrome de Sjögren Artrite temporal Psoríase Alopecia areata Doença de Graves Tireoidite de Hashimoto Colite ulcerativa Doença de Crohn Miastenia gravis Esclerose múltipla Outras   | **n=56** 11 05 04 02 02 02 01 01 14 01 05 04 03 03 01 02 03  |
| **Alexander et al** Artrite reumatoide Polimialgia reumática Artrite psoriática Artrite inflamatória Escleroderma Psoríase Lúpus eritematoso sistêmico Vitiligo Tireoidite de Hashimoto Doença de Graves Hipofisite autoimune Diabetes mellitus tipo 1 Doença de Crohn Colite ulcerativa Síndrome de Guillain Barre Miastenia gravis Esclerose múltipla Outras  | **n=42** 05 05 04 01 01 06 02 01 01 01 01 01 01 01 01 01 01 07 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Autor**  | **Doença autoimune pré-existente**  |
| **Hoa et al** Artrite reumatoide Psoríase/Artrite psoriática Espondiloartrite axial Lúpus eritematoso sistêmico Polimialgia reumática Dermatomiosite Doença inflamatória intestinal Outras  | **n=27** 08 08 03 02 01 01 04 03  |

**Fonte:** Autoria própria.

Três entre os quatro estudos mostraram descompensação da DAI em mais de 50% dos pacientes da amostra: no grupo de Cortellini et al, a quantidade de pacientes que apresentaram reatividade da doença representou 56% da amostra total; nos grupos de Alexander et al e Hoa et al, a descompensação da doença autoimune prévia foi presente em 52% dos pacientes incluídos. Já no grupo de Leonardi et al, a reatividade da doença autoimune se manifestou em um quarto dos pacientes analisados (23%). Apesar das descompensação da doença autoimune desencadeada pela imunoterapia, em todos os artigos analisados, a imunoterapia precisou descontinuada na maioria dos pacientes – 86% dos pacientes em Leonardi et al, 67% em Hoa et al, 93% em Cortellini et al e mais de 50% dos pacientes em Alexander et al não interromperam o tratamento oncológico imunoterápico.

O surgimento de novos efeitos adversos autoimunes em pacientes com doença autoimune pré existente (não correlacionados com a doença de base) foi predominante em dois estudos, alcançando taxas de prevalência de 75% (Cortellini et al) e 52% (Hoa et al). No outros dois estudos, a prevalência de novos IRAEs foi de menos de 50% da amostra – no estudo de Leonardi et al, atingiu 38% e, no estudo de Alexander et al, 21%. Em todos os estudos, os novos efeitos adversos autoimunes mais prevalentes foram de graus I e II (74% do total em Leonardi et al, 56% em Alexander et al, 64% em Hoa et al e 65% em Cortellini et al). A necessidade de interrupção da imunoterapia, no entanto, não foi descrita em todos os quatro artigos, porém, foi minoritária no grupo de Leonardi et al (14%) e no grupo de Alexander et al (9,5%). Já no grupo de Hoa et al, a imunoterapia precisou ser descontinuada em 57% dos pacientes que apresentaram um novo IRAE.

Os dados relacionados à descompensação de doenças autoimunes pré-existentes e ao surgimento de novos efeitos adversos autoimunes em pacientes em curso de tratamento oncológico com imunoterapia estão disponíveis na tabela 2.

**Tabela 5:** Surgimento de novos IRAEs e descompensação de doenças autoimunes pré-existentes em decorrência da imunoterapia.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autor**  | **Ano**  | **Desenho do estudo**  | **Pacientes com doença autoimune**  | **Presença de novos IRAEs**  | **Descompensação da doença autoimune**  |
| Cortellini et. al  | 2019   | Coorte retrospectiva   | 85   | 64 (75%)   | 48 (56%)  |
| Leonardi et. al  | 2018  | Coorte retrospectiva  | 56  | 21 (38%)  | 13 (23%)  |
| Alexander et al  | 2021  | Coorte retrospectiva  | 42  | 9 (21%)  | 12 (52%)  |
| Hoa et al  | 2021  | Coorte retrospectiva  | 27  | 14 (52%)  | 14 (52%)  |

**Fonte:** Autoria própria.

## 5.4 Análise do risco de viés

Para análise do risco de viés, foi utilizada a Escala de Newcastle-Ottawa, ferramenta utilizada para avaliação da qualidade de estudos observacionais (coorte e caso-controle) em revisões sistemáticas. De acordo com a escala, os artigos incluídos no estudo foram analisados em três domínios: seleção, comparabilidade e avaliação dos resultados, sendo que a pontuação máxima é de 09 pontos.

 Primeiro grupo de artigos (análise da prevalência de efeitos adversos autoimunes decorrentes do imunoterápico oncológico):

Os estudo de Shankar et al, Ngamphaiboon et al e Santini et al pontuaram 08 pontos na Escala de Newcastle-Ottawa: 01 ponto na representatividade da amostra, 01 ponto no tamanho da amostra, 01 ponto nos métodos de seleção, 02 pontos na comparabilidade entre os grupos, 01 ponto na avaliação da exposição e 02 pontos nos métodos de avaliação para os grupos.

O estudo de Balaji et al pontuou 09 pontos na Escala de Newcastle-Ottawa: 01 ponto na representatividade da amostra, 01 ponto no tamanho da amostra, 02 pontos nos métodos de seleção, 02 pontos na comparabilidade entre os grupos, 01 ponto na avaliação da exposição e 02 pontos nos métodos de avaliação para os grupos.

O estudo de Naidoo et al pontuou 08 pontos na Escala de Newcastle-Ottawa: 01 ponto na representatividade da amostra, 01 ponto no tamanho da amostra, 02 pontos nos métodos de seleção, 01 ponto na comparabilidade entre os grupos, 01 ponto na avaliação da exposição e 02 pontos nos métodos de avaliação para os grupos.

 Segundo grupo de artigos (análise da descompensação de doenças autoimunes préexistentes durante o imunoterápico oncológico):

O estudo de Cortellini et al, Hoa et al e Alexander et al pontuaram 08 pontos na Escala de Newcastle-Ottawa: 01 ponto na representatividade da amostra, 01 ponto no tamanho da amostra, 01 ponto nos métodos de seleção, 02 pontos na comparabilidade entre os grupos, 01 ponto na avaliação da exposição e 02 pontos nos métodos de avaliação para os grupos.

O estudo de Leonardi et al pontuou 09 pontos na Escala de Newcastle-Ottawa: 01 ponto na representatividade da amostra, 01 ponto no tamanho da amostra, 02 pontos nos métodos de seleção, 02 pontos na comparabilidade entre os grupos, 01 ponto na avaliação da exposição e 02 pontos nos métodos de avaliação para os grupos.

# 6 DISCUSSÃO

Nosso estudo foi realizado com artigos feitos com populações de pacientes portadores de tumores malignos em curso de tratamento oncológico com imunoterapia, com os objetivos de avaliar a ocorrência de efeitos adversos autoimunes (IRAEs) e a descompensação de doenças autoimunes prévias decorrentes da imunoterapia. De acordo com a nossa análise, a frequência de IRAEs foi variável, assim como os IRAEs mais relatados; e a descompensação de doenças autoimunes pré-existentes acometeu grande parte dos pacientes da amostra.

A imunoterapia vem sendo cada vez mais utilizada na oncologia, considerando seu potencial de resposta e controle de doença a depender do tipo histológico tumoral. Um importante desafio com uso da imunoterapia são os efeitos adversos possíveis relacionados à ativação imunológica, com agressão a células de tecidos não oncológicos/normais, causando respostas autoimunes exacerbadas e geradoras de IRAEs.32

Em uma metanálise de 36 ensaios clínicos fases II e III, foi estimado que a incidência de IRAEs de qualquer grau foi de 54 a 76% do total de pacientes tratados com imunoterapia, enquanto a incidência de IRAEs graus 3 ou 4 atingiu 14.1 a 28.6%.32 Em nosso estudo, a menor taxa de prevalência de IRAEs foi de 14% e a maior de 67% da amostra total analisada, sendo que esse percentual variou de acordo com o imunoterápico utilizado e/ou combinações de imunoterápicos (anti-PD1/PD-L-1 e anti-CTLA-4). Na nossa revisão, o tratamento com monoterapia anti–PD-1/PD-L1 demonstrou causar efeitos adversos autoimunes mais frequentemente do que a monoterapia com anti-CTLA4 ou terapia combinada (anti–PD-1/PDL1 + anti-CTLA4).

A imunoterapia pode gerar IRAEs em qualquer órgão ou tecido, embora alguns sejam mais comumente afetados, como tireoide, pulmão e pele. 33 Geralmente, esses efeitos adversos ocorrem nos primeiros 6 meses de tratamento, embora aparecimentos tardios também sejam relatados.33 Em uma revisão recente, os efeitos colaterais mais comumente descritos incluíram IRAEs dermatológicos, gastrointestinais e constitucionais e, embora menos comuns, IRAEs pulmonares, neurológicos, oculares, cardíacos e hematológicos também foram identificados tardiamente.34 Em concordância, na nossa revisão identificamos que os IRAEs mais relatados foram pneumonite (n=176; 37% do total de pacientes com IRAEs) e dermatite (n=97; 20%); porém, a tireoidite (n=95; 20%) e manifestações gastrointestinais (n=32; 6,7%) também foram comumente identificadas durante o tratamento.

Uma revisão de terapia antineoplásica mostrou que o IRAE cutâneo mais relatado em ensaios clínicos foi a dermatite (25 a 40% dos pacientes), seguida pelo prurido (13 a 35% dos pacientes), enquanto o vitiligo teve uma incidência baixa e estava basicamente restrito a ensaios com melanoma.35 Nosso estudo identificou 89 pacientes com queixa de dermatite como efeito colateral do tratamento imunoterápico, atingindo uma prevalência de aproximadamente 18% do total de pacientes com IRAEs. O vitiligo, no entanto, só foi relatado em um paciente da amostra.

Outras complicações frequentemente identificadas em ensaios clínicos foram ligadas ao trato gastrointestinal – a diarreia foi a mais relatada (até 45% dos pacientes), seguida pela colite (12% dos pacientes); enquanto complicações gastrointestinais graves, como perfuração intestinal, megacólon ou sangramento foram extremamente raros.36,37 No nosso estudo, o efeito colateral gastrointestinal mais prevalente foi a colite, presente em até 18% nos pacientes dos estudos retrospectivos analisados. Enquanto isso, nos artigos incluídos no estudo, não foram constatadas ocorrências de efeitos gastrointestinais graves.

A pneumonite é a toxicidade pulmonar mais comum decorrente da imunoterapia.38 Uma grande série retrospectiva que incluiu 915 pacientes tratados para variados tipos de tumores relataram uma incidência geral de 5% de pneumonite, enquanto, similarmente, revisões mais recentes mostraram uma incidência menor do que 5% de pneumonite em qualquer grau de severidade.38,39 Em nosso estudo, apesar da pneumonite não ter sido um IRAE comumente descrito, o número de pacientes que apresentaram esse efeito colateral foi elevado (n=176), Porém, ao comparar com o total de pacientes dos estudos analisados, alcança uma taxa de incidência esperada, menor do que 5%.

Os efeitos adversos autoimunes (IRAEs) endócrinos durante o tratamento oncológico imunoterápico ocorrem em 14,4% a 30% dos pacientes, sendo os mais frequentes a tireoidite (hipotireoidismo ou hipertireoidismo) e hipofisite. Uma ampla metanálise realizada acerca dos efeitos adversos endócrinos da imunoterapia mostrou que a incidência global de tireoidite é alta, com prevalência global de 6,6% para hipotireoidismo e 2,9% para hipertireoidismo40. A hipofisite mostra-se menos prevalente, embora sua incidência varie de acordo com o tipo de imunoterapia e é dose-dependente.41 Em nosso estudo, apenas 1 paciente de toda a população de amostra das coortes selecionadas apresentou hipofisite. A tireoidite, por sua vez, teve uma prevalência de 20% dentre os IRAEs relatados.

Os IRAEs renais são raros e possuem uma incidência de 2 a 5% em uma revisão de ensaios clínicos de fase I e II publicados.38 Em nosso estudo, apenas 4 pacientes apresentaram nefrite, totalizando um menor número entre a prevalência de outros IRAEs. Já a incidência de IRAEs reumatológicos são é bem caracterizada na literatura, haja vista a dificuldade de diferenciação entre esses efeitos colaterais e outras queixas musculoesqueléticas.38 No entanto, uma revisão sistemática de IRAEs reumatológicos com 33 ensaios clínicos e 3 estudos observacionais identificou uma prevalência de 1 a 43% para artralgia e 2 a 20% para mialgia.42 Em nosso estudo, 13 pacientes de uma das coortes apresentaram artrite, totalizando, assim 2,74% dos casos de IRAEs.

Em casos de pacientes oncológicos com doenças autoimunes pré-existentes, além da possibilidade de surgimento de novos IRAEs, o tratamento imunoterápico pode exacerbar a autoimunidade e causar uma descompensação da doença.38 Em uma série de casos de 30 pacientes com doença autoimune prévia (artrite reumatoide, psoríase e doença inflamatória intestinal) em uso de imunoterapia como tratamento oncológico, 8 apresentaram exacerbação da doença, 10 pacientes desenvolveram novos IRAEs grau III e 15 não mostraram descompensação ou outros efeitos adversos autoimunes.43 Em uma outra série de casos de 52 pacientes com melanoma e doença autoimune pré-existente, 20 apresentaram descompensação da doença autoimune prévia.44 Nossa revisão sistemática mostrou que dentre os 210 pacientes com doença autoimune pré-existente das quatro coortes analisadas, 108 desenvolveram novos IRAEs e 87 apresentaram descompensação da doença pré-existente. No entanto, o tratamento imunoterápico nesses pacientes ainda precisa de estudos que avaliem ao certo o efeito da modulação imunológica e a consequente descompensação da doença autoimune, assim como o seu manejo e/ou interrupção da imunoterapia.

Uma das principais limitações do nosso estudo foi observar que os efeitos adversos autoimunes relatados nos trabalhos selecionados não foram diretamente correlacionados com o tipo de imunoterapia utilizada e, portanto, não foi possível afirmar se essas manifestações seriam mais ou menos prevalentes em classes específicas de imunoterápicos. Além disso, de acordo com os artigos incluídos, não é claro afirmar se a descompensação clínica durante a imunoterapia estava correlacionada a doenças autoimunes pré-existentes ativas ou inativas. Por fim, outra limitação está no tamanho da amostra de pacientes com doença autoimune prévia (amostra pequena), que pode não ser representativa o suficiente para analisar o impacto do tratamento imunoterápico nessa população.

# 7 CONCLUSÃO

Nessa revisão sistemática, analisamos uma grande variabilidade de ocorrência de efeitos adversos autoimunes (IRAEs) em pacientes com câncer que receberam tratamento com imunoterapia. No entanto, na maioria dos estudos, os IRAEs estiveram presentes em ao menos um quarto da amostra, principalmente associados a um baixo grau de severidade (I ou II), sem implicar na interrupção do tratamento oncológico. Além disso, a descompensação de doenças autoimunes pré-existentes após imunoterapia é frequente e o desenvolvimento de novas manifestações autoimunes nesse grupo de pacientes é considerável; também com padrão de baixa complexidade e na maior parte dos casos, sem necessitar de descontinuação do tratamento. Essa revisão mostra a escassez de dados robustos na literatura acerca de efeitos adversos autoimunes relacionados ao tratamento com imunoterapia contra o câncer, assim como poucos dados que tragam informação segura sobre a ocorrência de descompensação de doenças autoimunes pré-existentes, deixando evidente a importância de conduzir estudos maiores, como ensaios clínicos, para avaliar as consequências da imunoterapia também nessa população de pacientes.

# REFERÊNCIAS

1. Mattiuzzi, C. & Lippi, G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* **9**, 217–222 (2019).

1. Helmy, K. Y., Patel, S. A., Nahas, G. R. & Rameshwar, P. Cancer immunotherapy: Accomplishments to date and future promise. *Therapeutic Delivery* vol. 4 1307–1320 Preprint at https://doi.org/10.4155/tde.13.88 (2013).

1. Calabrese, L. H., Calabrese, C. & Cappelli, L. C. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nature Reviews Rheumatology* vol. 14 569–579 Preprint at https://doi.org/10.1038/s41584-018-0074-9 (2018).
2. Kwok, G., Yau, T. C. C., Chiu, J. W., Tse, E. & Kwong, Y. L. Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines and Immunotherapeutics* vol. 12 2777–2789 Preprint at https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310 (2016).
3. Milling, L., Zhang, Y. & Irvine, D. J. Delivering safer immunotherapies for cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews* vol. 114 79–101 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.011 (2017).
4. Matts, C. & Beck, A. Immunotherapy-Related Adverse Effects When Treating Cancer #375. *Journal of Palliative Medicine* vol. 22 724–725 Preprint at https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0179 (2019).
5. Tratado de Oncologia / editor Paulo Marcelo Gehm Hoff editores associados, Artur Katz. [et. al].... -- São Paulo : Editora Atheneu, 2013.
6. Weinmann, S. C. & Pisetsky, D. S. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatology (United Kingdom)* **58**, vii59–vii67 (2019).
7. Khan, M., Maker, A. V. & Jain, S. The evolution of cancer immunotherapy. *Vaccines* vol. 9 Preprint at https://doi.org/10.3390/vaccines9060614 (2021).
8. Kwok, G., Yau, T. C. C., Chiu, J. W., Tse, E. & Kwong, Y. L. Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines and Immunotherapeutics* vol. 12 2777–2789 Preprint at https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310 (2016).
9. Keam, S. J. Tremelimumab: First Approval. *Drugs* **83**, 93–102 (2023).
10. Tratado de Oncologia / editor Paulo Marcelo Gehm Hoff editores associados, Artur Katz. [et. al]. -- São Paulo : Editora Atheneu, 2013.
11. Michot, J. M. *et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *European Journal of Cancer* vol. 54 139–148 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016 (2016).
12. Weinmann, S. C. & Pisetsky, D. S. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatology (United Kingdom)* **58**, vii59–vii67 (2019).
13. Matts, C. & Beck, A. Immunotherapy-Related Adverse Effects When Treating Cancer #375. *Journal of Palliative Medicine* vol. 22 724–725 Preprint at https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0179 (2019).
14. Michot, J. M. *et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *European Journal of Cancer* vol. 54 139–148 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016 (2016).
15. Steven, N. M. & Fisher, B. A. Management of rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy-An oncological perspective. *Rheumatology (United Kingdom)* **58**, vii29–vii39 (2019).
16. Zhong, H., Zhou, J., Xu, D. & Zeng, X. Rheumatic immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* vol. 17 178–185 Preprint at https://doi.org/10.1111/ajco.13346 (2021).
17. Calabrese, L. H., Calabrese, C. & Cappelli, L. C. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nature Reviews Rheumatology* vol. 14 569–579 Preprint at https://doi.org/10.1038/s41584-018-0074-9 (2018).
18. Cretu, I. *et al.* Rheumatological Adverse Events Following Immunotherapy for Cancer. *Medicina (Lithuania)* **58**, (2022).
19. Sebastiani, G. D., Scirocco, C. & Galeazzi, M. Rheumatic immune related adverse events in patients treated with checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer. *Autoimmunity Reviews* vol. 18 805–813 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.06.005 (2019).
20. Calabrese, L. H., Calabrese, C. & Cappelli, L. C. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nature Reviews Rheumatology* vol. 14 569–579 Preprint at https://doi.org/10.1038/s41584-018-0074-9 (2018).
21. Alexander, S. *et al.* Safety of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and pre-existing autoimmune disease. *Ann Transl Med* **9**, 1033–1033 (2021).
22. Hoa, S. *et al.* Preexisting autoimmune disease and immune-related adverse events associated with anti-PD-1 cancer immunotherapy: a national case series from the Canadian Research Group of Rheumatology in Immuno-Oncology. *Cancer Immunology, Immunotherapy* **70**, 2197–2207 (2021).
23. Leonardi, G. C. *et al.* JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol* **36**, 1905–1912 (2018).
24. Alexander, S. *et al.* Safety of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and pre-existing autoimmune disease. *Ann Transl Med* **9**, 1033–1033 (2021).
25. 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 Transverse Study. *Oncologist* **24**, e327–e337 (2019).

1. Balaji, A. *et al.* *Downloaded from ascopubs.org by 179.105.157.164 on May 30, 2023 from 179.105.157.164*. *J Oncol Pract* vol. 15 https://doi.org/10. (2023).
2. Ngamphaiboon, N., Ithimakin, S., Siripoon, T., Sintawichai, N. & Sriuranpong, V.

Patterns and outcomes of immune-related adverse events in solid tumor patients treated

with immune checkpoint inhibitors in Thailand: a multicenter analysis. *BMC Cancer* **21**, (2021).

1. Santini, F. C. *et al.* Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res* **6**, 1093– 1099 (2018).
2. Naidoo, J. *et al.* A multidisciplinary toxicity team for cancer immunotherapy-related adverse events. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **17**, 712–720 (2019).
3. Coschi, C. H. & Juergens, R. A. The price of success: Immune-related adverse events from immunotherapy in lung cancer. *Current Oncology* vol. 28 4392–4407 Preprint at https://doi.org/10.3390/curroncol28060373 (2021).
4. Stucci, S. *et al.* Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management. *Oncology Letters* vol. 14 5671–5680 Preprint at https://doi.org/10.3892/ol.2017.6919 (2017).
5. Kottschade, L. A. Incidence and Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Undergoing Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep* **20**, (2018).
6. Baroudjian, B. *et al.* Management of immune-related adverse events resulting from immune checkpoint blockade. *Expert Review of Anticancer Therapy* vol. 19 209–222 Preprint at https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1562342 (2019).
7. Larkin, J. *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine* **373**, 23–34 (2015).
8. Hodi, F. S. *et al.* Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* **363**, 711–723 (2010).
9. Kennedy, L. B. & Salama, A. K. S. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin* **70**, 86–104 (2020).
10. Vaddepally, R. *et al.* Review of Immune-Related Adverse Events (irAEs) in NonSmall-Cell Lung Cancer (NSCLC)—Their Incidence, Management, Multiorgan irAEs, and Rechallenge. *Biomedicines* vol. 10 Preprint at https://doi.org/10.3390/biomedicines10040790 (2022).
11. Barroso-Sousa, R. *et al.* Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology* vol. 4 173–182 Preprint at https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064 (2018).
12. Ryder, M., Callahan, M., Postow, M. A., Wolchok, J. & Fagin, J. A. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: A comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* **21**, 371–381 (2014).
13. Cappelli, L. C., Gutierrez, A. K., Bingham, C. O. & Shah, A. A. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **69**, 1751–1763 (2017).
14. Johnson, D. B. *et al.* Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. in *JAMA Oncology* vol. 2 234–240 (American Medical Association, 2016).
15. Menzies, A. M. *et al.* *Title: Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab Downloaded from*. http://annonc.oxfordjournals.org/ (2016).