

EFEITOS COLATERAIS DA IMUNOTERAPIA COM INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICO UTILIZADOS NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO APROVADOS NO BRASIL

BERTOLDO, Andrielli Aparecida¹; FERREIRA, Luciano César²

Palavras-chave: Câncer. Sistema imunológico. Efeitos Imunorrelacionados.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de internação hospitalar e morte do mundo, e estima-se que a mortalidade até o ano de 2030 seja de 2,1 milhões nas Américas (“Câncer – OPAS/OMS – Organização Pan-Americana da Saúde”, [s.d.]), alguns tumores não possuíam chances de cura pelos tratamentos atuais, tornando assim o câncer uma doença crônica, a possibilidade da utilização de imunoterapia como uma nova alternativa para o tratamento de neoplasias, traz esperança de maiores chances de cura e uma qualidade de vida melhor durante todo o processo em busca da cura.

A imunoterapia surgiu para melhorar o ataque do nosso próprio sistema imunológico ao câncer, a mesma pode ser dividida em terapia com anticorpos monoclonais, terapia com células T-CAR, vacinas e terapia com inibidores de checkpoint principalmente (FALÇONI JÚNIOR et al., 2020). Os inibidores de ponto de verificação imune modulam a resposta imune afim de controlar danos a tecidos saudáveis, ou que não necessitam mais dessa resposta, porém, as células tumorais podem se aproveitar dessas vias e usar como um escape para se esquivar do ataque inicial dos leucócitos, e assim, se proliferar pelos tecidos. Os checkpoints são receptores que são utilizados pelos tumores para bloquear a resposta imune, esse bloqueio resulta na “liberação de freios”. A utilização de inibidores de checkpoint (ICPi) na imunoterapia aumenta a capacidade do organismo de destruir as células cancerosas (FIALHO et al., 2021).

As células T necessitam, principalmente, da coestimulação pela via CD28:B7, e a CTLA-4 se apresenta como homóloga ao CD28, podendo se ligar facilmente à B7. A ligação CTLA-4:B7 não apresenta um sinal estimulatório, sendo assim, ela interfere impedindo os sinais da CD28:B7 para as células T, ou até produzindo sinais inibitórios

¹Andrielli Aparecida Bertoldo. Graduanda do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – PR. 2023. andrielli85@gmail.com.

²Luciano César Ferreira. Orientador da pesquisa. Docente Especialista do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – PR. 2023. luciano.ferreira@fap.com.br

das ligações que foram feitas. Esta competitividade impacta diretamente na atividade das células T, interferindo na capacidade de relação com as células apresentadoras de antígenos, age também diminuindo a proliferação IL-2 e sobrevivência da mesma. (BUCHBINDER; DESAI, 2016)

A utilização de inibidores de checkpoint, com a terapia anti-PD1/PD-L1 garante que o sistema imune reconheça as células tumorais, mostra um importante avanço no tratamento, sendo possível alcançar resultados mais favoráveis e também a diminuição de efeitos adversos do tratamento. (TEIXEIRA, 2019).

O PD-1 (proteína de morte celular programada) é um receptor coestimulatório que regula a ativação de células T através de seus ligantes de morte celular programada 1 e 2 (PD-L1 e PD-L2 (ligantes de morte celular programada)). “A ligação de PD-1 inibe a proliferação de células T e interferon gama (IFN γ), fator de necrose tumoral, e produção de IL-2, e reduz a sobrevivência de células T”. Quando uma célula T se liga ao PD-1, os sinais gerados acarretam o encerramento da sinalização do TCR e o diminui a ativação das células T. A sinalização de PD-1 caracteriza um controle ineficaz de infecções crônicas e tumores. (BUCHBINDER; DESAI, 2016).

Tanto a CTLA-4 e PD-1 agem de maneira semelhante, mas se diferem no momento de atuação e local de atuação, já que a CTLA-4 se restringe às células T. A inibição dessas vias pode desencadear a diminuição do crescimento tumoral e sobrevivência ao paciente. (BUCHBINDER; DESAI, 2016)

OBJETIVO

Esse trabalho tem como objetivo reunir os principais efeitos colaterais descritos nas bulas dos medicamentos ICIs aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e utilizados no tratamento oncológico.

METODOLOGIA

Foi realizada uma busca no acervo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, buscando as resoluções de aprovação e suas respectivas bulas anexadas pelas farmacêuticas.

DESENVOLVIMENTO

	Princípio ativo	Aprovação ANVISA	Nº de registro ANVISA	Nome comercial	Forma Farmacêutica
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	Resolução-RE Nº 3.221, DE 29/09/2022.	101800408	YERVOY	Solução injetável
	Tremelimumabe	Resolução-RE Nº 1.158, DE 05/04/2023.	116180622	IMJUDO	Solução p/ diluição p/ infusão
Anti-PD-1	Pembrolizumab	Resolução-RE Nº 3.221, DE 29/09/2022	101710209	KEYTRUDA	Solução injetável
	Nivolumab	Resolução - RE Nº 3.221, DE 29/09/2022.	101800408	OPDIVO	Solução injetável
	Cemiplimabe	Resolução - RE Nº 2.043, DE 23/06/2022.	183260303	LIBTAYO	Solução p/ infusão
	Dostarlimabe	Resolução - RE Nº 397, DE 02/02/2023.	101070355	JEMPERLI	Solução p/ diluição p/ infusão
Anti-PD-L1	Atezolizumab	Resolução - RE Nº 1.445, DE 26/04/2023. (ensaio clínico)	101000665	TECENTRIQ	Solução p/ diluição p/ infusão
	Avelumab	Resolução - RE Nº 4.260, DE 22/12/2022.	100890403	BAVENCIO	Solução p/ diluição p/ infusão
	Durvalumab	Resolução - RE Nº 1.158, DE 05/04/2023.	116180622	IMFINZI	Solução injetável

Fonte: autor (2023)

Efeitos colaterais dos medicamentos anti-CTLA-4: fadiga, diarreia, problemas na pele e coceira, dores musculoesqueléticas, diminuição do apetite, coceira, diarreia, náuseas, vômito, febre, erupções cutâneas, tosse, indigestão, prisão de ventre e dor no estômago pode afetar alguns órgãos, principalmente tireoidianos e causar a morte.

Reações adversas dos medicamentos anti-CTLA-4: diarreia ou colite, anemia, elevações em AST, ALT, alteração em bilirrubina total e série branca, neuropatia motora ou sensorial, distúrbios nos olhos relacionados ao sistema imunológico, insônia, tontura, cefaleia, epilepsia, síndrome Guillain-Barré, miocardite, hipertensão, etc.

Efeitos colaterais dos medicamentos anti-PD-1: fadiga, dores musculoesqueléticas e no estômago, diminuição do apetite, coceira, diarreia, náuseas, vômito, febre, erupções cutâneas, tosse, indigestão, prisão de ventre, fraqueza, falta de ar, infecção no trato respiratório, cefaleia, erupção cutânea e coceira.

Reações adversas dos medicamentos anti-PD-1: anemia, alterações na série branca, distúrbios endócrinos e metabólicos, insônia, tontura, cefaleia, epilepsia, síndrome Guillain-Barré, miocardite, hipertensão, edemas cardiovasculares, vitiligo, febre, DECH, diarreia, constipação, aumento de ALT, AST, bilirrubina e creatinina, artralgia, pneumonia, broncopneumonia, etc.

Efeitos colaterais dos medicamentos anti-PD-L1: fadiga, náuseas, vômito, constipação, tosse, falta de ar, diminuição de apetite, dores abdominais, , hemorragia gastrointestinal, refluxo gastroesofágico, boca seca, olhos secos, pancreatite, disfagia, edema facial, fraqueza e cansaço, dores musculoesqueléticas, tosse, falta de ar, perda de cabelo, sintomas gripais, irritação na pele e inchaço nos membros inferiores e superiores, distúrbios hepáticos, renais e endócrinos, etc.

Reações adversas dos medicamentos anti-PD-L1: Distúrbios endócrinos, diabetes, apetite reduzido, hipocalcemia, síndrome Guillain-Barré, meningite não infecciosa, hipotensão, dispneia, hipóxia, colite, disfagia, pancreatite, aumento de amilase, ALT e AST, linfopenia, trombocitopenia, artralgia, sintomas gripais, calafrios, anemia, reações de hipersensibilidade, cefaleia, uveíte, miocardite, hipertensão, hipotensão, pneumonite, colite, insuficiência hepática, hepatite, artralgia, edemas, pneumonite imunomediada, hepatite imunomediada, colite imunomediada, endocrinopatias imunomediadas, infecção e reações relacionadas à infusão.

CONCLUSÃO

A utilização da terapia com inibidores de checkpoint no tratamento do câncer pode ocasionar muitos efeitos de grau 2>, além de afetar principalmente as glândulas endócrinas. Uma das vantagens dessa terapia, em relação as convencionais, é que não ataca as células saudáveis do corpo, seus efeitos podem ser contornados com medicação complementar como anti-inflamatórios esteroidais (AIES) e não esteroidais (AINES), além da suspensão do tratamento em casos mais graves, sendo que nesses casos, com a suspensão, o quadro pode se normalizar completamente em até um mês.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Seção 1. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/sites/91/2023/08/27-Diario-Oficial-da-Uniao-de-06022023.pdf>>. Acesso em: 14 set. 2023.
- BUCHBINDER, E. I.; DESAI, A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. *American Journal of Clinical Oncology*, v. 39, n. 1, p. 98–106, fev. 2016.
- Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>.
- FALÇONI JÚNIOR, A. T. et al. Imunoterapia. *Revista de Medicina*, v. 99, n. 2, p. 148–155, 23 abr. 2020.
- FIALHO, I. C. T. S. et al. Reações adversas relacionadas aos inibidores de checkpoint: uma revisão integrativa [Adverse reactions related to checkpoint inhibitors: an integrative review] [Reacciones adversas relacionadas a los inhibidores de checkpoint: una revisión integradora]. *Revista Enfermagem UERJ*, v. 29, n. 1, p. 58363, 1 out. 2021.
- NACIONAL, I. RESOLUÇÃO-RE No 1.158, DE 5 DE ABRIL DE 2023 - DOU - Imprensa Nacional. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-1.158-de-5-de-abril-de-2023-475802728>>. Acesso em: 19 maio. 2023.
- NACIONAL, I. RESOLUÇÃO-RE No 1.445, DE 26 DE ABRIL DE 2023 - DOU - Imprensa Nacional. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-1.445-de-26-de-abril-de-2023-479853588>>. Acesso em: 19 maio. 2023.
- NACIONAL, I. RESOLUÇÃO-RE No 2.043, DE 23 DE JUNHO DE 2022 - DOU - Imprensa Nacional. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-2.043-de-23-de-junho-de-2022-410363785>>. Acesso em: 14 set. 2023.
- NACIONAL, I. RESOLUÇÃO-RE No 3.221, DE 29 DE SETEMBRO DE 2022 - DOU - Imprensa Nacional. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.221-de-29-de-setembro-de-2022-433292399>>. Acesso em: 19 maio. 2023.
- NACIONAL, I. RESOLUÇÃO-RE No 4.260, DE 22 DE DEZEMBRO DE 2022 - DOU - Imprensa Nacional. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-4.260-de-22-de-dezembro-de-2022-453539040>>. Acesso em: 19 maio. 2023.
- RESEARCH, C. FOR B. E. AND. IMLYGIC. FDA, 9 dez. 2021.
- TEIXEIRA, et al. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. *HU Revista*, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 325–333, 2019. DOI: 10.34019/1982-8047.2019.v45.28820. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/28820>. Acesso em: 8 abr. 2023.