

Fabio Augusto Meneses Sousa¹; Hiago Sousa Pinheiro¹; Poliana Pezente¹; Kalysta Oliveira Resende Borges¹; Karla Fabiane Oliveira Maia Penalber¹; Sônia Silva Melo¹; Brenna de Souza Ferreira¹; Amaranta Evelyn Silva de Souza¹; Cairo Borges Junior¹.

¹Oncológica Tapajós, Santarém-PA.

Introdução

Os inibidores de correceptores CTLA-4, PD-1 e PD-L1 revolucionaram o arsenal farmacológico antineoplásico nas últimas décadas. O conhecimento e manejo das reações adversas são imperativos para os desfechos favoráveis e efetividade terapêutica, notadamente em suas peculiaridades clínicas e laboratoriais.

Casuística e Métodos

Revisão bibliográfica no PubMed e Science. Utilizou-se termos Descritores em Ciências da Saúde e palavras relacionadas a inibidores de checkpoints, reação adversa imunomediada e imunotoxicidade. Estudos de reações adversas imunomediadas no período 2016 a 2022 no idioma português e inglês foram incluídas.

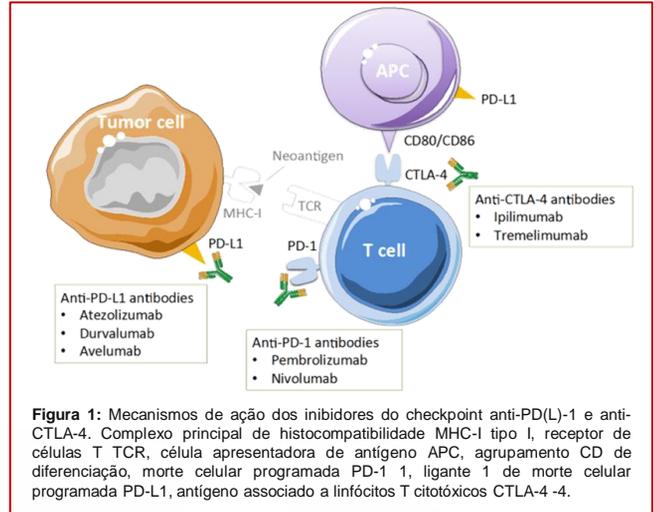


Figura 1: Mecanismos de ação dos inibidores do checkpoint anti-PD(L)-1 e anti-CTLA-4. Complexo principal de histocompatibilidade MHC-I tipo I, receptor de células T TCR, célula apresentadora de antígeno APC, agrupamento CD de diferenciação, morte celular programada PD-1 1, ligante 1 de morte celular programada PD-L1, antígeno associado a linfócitos T citotóxicos CTLA-4 -4.

Resultados

Estudos demonstram que a toxicidade de anti-CTLA4 e anti-PD1/PD-L1 podem afetar o equilíbrio do sistema imunológico notadamente com reações dermatológicas, gastrointestinais, hepáticas, pulmonares e endocrinológicas. Relatos na literatura descrevem, em menor frequência, a aplasia pura de série vermelha, síndrome de Guillain-Barré, nefrite, miocardite como toxicidades imunomediadas. O grau de imunotoxicidade é classificado de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events* onde grau 1 é leve, grau 2 moderado e grau 3 e 4 de importância clínica e gravidade. Das reações frequentes que precisam de atenção devido complicações, ao uso dos inibidores de CTLA-4 aparecem diarreia com 30% (5% grau 3 e 4), colite 5% (grau 3 e 4), rash 30% (15% grau 3 e 4), exantema 30% (grau 1) a 35% (grau 2, 3 e 4), endocrinopatias como o distúrbio de tireoide e adrenal somam 4% (grau 1, 3 e 4), hepatite 4% (1% grau 3 e 4) e pneumonite menos que 1% em todos os graus. Ao uso de anti-PD-1/PD-L1, a ocorrência de problemas gastrointestinais é menor, em média a 15% (2% grau 3 e 4), toxicidade cutânea 15% (2% grau 3 e 4), hepatotoxicidade 7% (2% grau 3 e 4) e eventos adversos pulmonar 7% (2% grau 3 e 4). Em relação ao tempo para surgimento das reações ainda é condicional pois são capazes de acontecer no primeiro contato com a droga de forma imediata ou não e até mesmo após várias aplicações.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health
National Cancer Institute

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Publish Date: November 27, 2017

Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOC. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporarily associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms, clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
- Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5** Death related to AE.

A Semi-colon indicates "or" within the description of the grade.
A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.
**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

*CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MISO Web site (<https://www.meddra.org/>).

Figura 2: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Conclusões

O conhecimento, identificação precoce e manejo adequado das potenciais reações imunomediadas associadas aos inibidores de correceptores é condição sinequanon para garantir a eficácia e antecipação terapêutica garantindo a qualidade e segurança clínica dos pacientes.

Contato

Fábio Sousa – Farmacêutico.

E-mail: fabio.sousa@oncologicadobrasil.com.br