



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ  
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO  
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

MÁRCIA MAINE CARDOSO RODRIGUES  
MATHEUS SOUSA ALVES

**ENDOCRINOPATIAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS TRATADOS COM  
IMUNOBIOLOGICOS**

BELÉM - PARÁ  
2021

MÁRCIA MAINE CARDOSO RODRIGUES  
MATHEUS SOUSA ALVES

**ENDOCRINOPATIAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS TRATADOS COM  
IMUNOBOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.  
Orientadora: Profa. Dra. Milena Coelho Fernandes Caldato.

BELÉM - PARÁ  
2021

**Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)**  
**Biblioteca do CESUPA, Belém – PA**

---

Rodrigues, Márcia Maine Cardoso.

Endocrinopatias em pacientes oncológicos tratados com imunobiológicos / Márcia Maine Cardoso Rodrigues, Matheus Sousa Alves; orientadora Milena Coelho Fernandes Caldato. – 2021.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2021.

1. Endocrinopatia. 2. Imunoterapia. 3. Medicamentos – Efeitos colaterais. I. Alves, Matheus Sousa. II. Caldato, Milena Coelho Fernandes, orient. III. Título

CDD 23º ed. 616.4

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, em primeiro lugar, aos meus pais, que me criaram com todo esmero, que nunca deixaram me faltar carinho e amor, que me apoiaram em cada decisão na vida, que sempre acreditaram que eu podia mais e nunca mediram esforços ou sacrifícios para que eu realizasse todos os meus sonhos. Obrigada por, mesmo longe, não me deixarem só.

Agradeço ao meu namorado e melhor amigo, por toda a força que me dava quando o sonho se tornava fardo e era difícil seguir sozinha. Agradeço pelo amor, incentivo, cuidado e pelas inúmeras e até repetidas palavras de motivação que, por vezes, não me deixaram desistir.

Agradeço aos médicos José Augusto Palheta, Marina Escóssia, Sâmio Pimentel e Elíude Rodrigues, por todo apoio e acolhimento que tornaram possível a realização deste trabalho.

Agradeço ao Matheus Sousa Alves, meu parceiro neste trabalho e na vida, que literalmente esteve ao meu lado desde o nosso primeiro dia e, desde então, inspira-me com sua decência, fé e espiritualidade, e que me ensina a ser melhor a cada dia. Obrigada por ser meu amigo. Obrigada por nunca desistir de mim. A jornada foi mais leve e feliz ao teu lado. Eu te amo.

Agradeço à coordenadora do curso de medicina e nossa orientadora, Dra. Milena Caldato, que nesses tempos difíceis e inimagináveis foi incansável para tornar possível a conclusão desse curso.

Agradeço a Deus, por me permitir ter saúde para chegar até aqui.

Marcia Maine Cardoso Rodrigues

A Deus, pelo Seu infinito amor, graça e misericórdia. Por ter me dado o privilégio de cursar medicina e por ter sido meu maior apoio durante esses seis anos. “Nunca me deixes esquecer que tudo o que tenho, tudo o que sou, o que vier a ser, vem de Ti, Senhor”.

Aos meus pais e meu irmão, por sonharem meus sonhos, por estarem sempre presentes e por serem incansáveis em me fazer feliz. Por toda a compreensão nos momentos difíceis e por não deixarem de expressar o amor de vocês por mim todos os dias. Vocês são meus melhores amigos e minhas maiores inspirações. Agradeço, também, aos meus demais familiares, que tanto se alegram com as minhas conquistas. Foi com cada um de vocês que eu aprendi os valores que carrego no coração.

À minha amiga querida e dupla de TC, Márcia Maine Cardoso Rodrigues, que foi uma das minhas primeiras amigas na graduação, pela paciência e parceria, por topar minhas ideias sem pensar duas vezes, confiando em mim mais do que eu mesmo. Você é inigualável! É uma honra finalizar essa etapa contigo. Foi sofrido, mas conseguimos. E isso é só o começo. Te amo.

Aos meus amigos, que são bênçãos de Deus na minha vida e fazem parte da minha história. Obrigado por torcerem por mim, pelas orações e pelas palavras de ânimo. Agradeço, em especial, à minha igreja, aos meus líderes e à minha célula, que me suportam em oração e amor.

À professora Milena Coelho Fernandes Caldato, que foi minha primeira “mentora” no CESUPA, ainda no primeiro semestre de curso e que, anos depois, aceitou orientar este projeto. Obrigado pela dedicação e disponibilidade. A senhora é um grande exemplo.

Agradeço aos médicos José Augusto Palheta, Marina Escóssia, Sâmio Pimentel e Elíude Rodrigues, por todo apoio e acolhimento que tornaram possível a realização deste trabalho.

Matheus Sousa Alves

## RESUMO

**Introdução:** os imunobiológicos consolidam a imuno-oncologia como importante componente terapêutico no combate a diversos tipos de câncer. São drogas que modulam o sistema imunológico, possibilitando uma resposta adequada à doença e evitando mecanismos de evasão tumoral. Dentre os medicamentos mais utilizados nessa imunoterapia, estão os anticorpos monoclonais inibidores de CTLA-4 e os inibidores de PD-1. Entretanto, seus próprios mecanismos de ação predispõem ao desequilíbrio da regulação de vias imunológicas, constituindo um importante efeito adverso dessa terapia, que resulta em toxicidade imunomediada a órgãos e tecidos, que se manifesta em alterações gastrointestinais, hepáticas, cutâneas e endócrinas, como hipofisite, afecções da tireoide, insuficiência adrenal primária e diabetes mellitus tipo 1. **Objetivos:** descrever as alterações endócrinas e metabólicas encontradas durante o uso de imunobiológicos para tratamento de doenças oncológicas. **Metodologia:** foram selecionados prontuários de pacientes oncológicos, com idade superior a 18 anos, em terapia com imunobiológicos, em dois serviços de oncologia na cidade de Belém - Pará. Os dados foram coletados no período de junho de 2020 a março de 2021, por meio de questionários elaborados pelos pesquisadores deste estudo, contendo as seguintes variáveis direcionadas à identificação clínica e laboratorial de endocrinopatias nessa população: idade; sexo; diagnóstico; imunobiológico em uso; tempo de tratamento; sintomas frequentemente relatados; dosagem de LH, FSH, estradiol, testosterona, prolactina, TSH, T4 livre, ACTH, cortisol, IGF-1, GH, glicemia de jejum, sódio e potássio. **Resultados:** nos dois serviços de oncologia participantes desta pesquisa, vinte e sete pacientes estavam em uso de imunobiológicos e tiveram seus prontuários analisados. Porém, apenas cinco prontuários se enquadraram nos critérios de inclusão necessários para este estudo. Nessa série de casos, os pacientes estavam em imunoterapia com pembrolizumabe e nivolumabe, por períodos variados entre 8 e 144 semanas. Desses, apenas dois apresentaram queixas clínicas que poderiam estar relacionadas aos sinais de endocrinopatias. Na análise dos exames laboratoriais, um paciente apresentou alteração de hormônios tireoideanos, três pacientes apresentaram alterações no eixo gonadal e três pacientes apresentaram alterações glicêmicas. **Conclusão:** o padrão clínico sugestivo de endocrinopatias não se apresentou de maneira uniforme em todos os casos expostos, inclusive divergindo do padrão classicamente relatado em estudos anteriores. Neste estudo foram encontrados dentre os pacientes avaliados: alterações glicêmicas, disfunção tireoidiana, aumento dos níveis de gonadotrofinas e aumento de estradiol. Dentre estes, apenas a disfunção tireoidiana é comumente relatada na literatura. É fundamental que a equipe clínica responsável pelo acompanhamento terapêutico desses pacientes siga adequadamente as recomendações preconizadas para a identificação precoce dos eventos adversos imunomediados relacionados ao sistema endócrino. **Palavras-chave:** Imunoterapia. Anticorpos monoclonais. Efeitos adversos. Endocrinopatias.

## ABSTRACT

**Introduction:** Immunotherapy consolidates immuno-oncology as an important therapeutic component in the fight against several types of cancer. They are drugs that modulate the immune system, enabling an adequate response to the disease and avoiding mechanisms of tumor evasion. Among the drugs most used in this immunotherapy, there are monoclonal antibodies that inhibit CTLA- 4 and PD-1 inhibitors. However, its own mechanisms of action predispose to imbalance in the regulation of immunological pathways, constituting an important adverse effect of this therapy, resulting in immune-mediated toxicity to organs and tissues, which manifests itself in gastrointestinal, hepatic, cutaneous and endocrine alterations, such as hypophysitis, thyroid diseases, primary adrenal insufficiency and type 1 diabetes mellitus. **Objectives:** To describe endocrine and metabolic abnormalities found during the use of immunotherapy to oncological diseases. **Methodology:** Medical records of cancer patients with more than eighteen years old in immunotherapy were selected in two oncology services in the city of Belém - Pará. Data were collected from June 2020 to March 2021, using questionnaires developed by the researchers of this study, containing the following variables aimed to identify endocrine abnormalities in this population: age; sex; diagnosis; immunobiological in use; time of treatment; frequently reported symptoms; dosage of LH, FSH, estradiol, testosterone, prolactin, TSH, free T4, ACTH, cortisol, IGF-1, GH, fasting glucose level, sodium and potassium. **Results:** In the two oncology services participating in this research, twenty- seven patients were using immune checkpoint inhibitors and had their medical records analyzed. However, only five medical records met the necessary inclusion criteria for this study. In this series of cases, the patients were on immunotherapy with pembrolizumab and nivolumab, for periods varying between 8 and 144 weeks. Of these, only two had clinical complaints that could be related to signs of endocrinopathies. In the analysis of laboratory tests, one patient presented changes in thyroid hormones, three patients presented changes in the gonadal axis and three patients presented changes in blood glucose. **Conclusion:** The clinical pattern suggestive of endocrinopathies did not appear uniformly in all exposed cases, even diverging from the pattern classically reported in previous studies. In this study, among the evaluated patients were found: glycemic alterations, thyroid dysfunction, increased levels of gonadotropins and increased estradiol. Among these, only thyroid dysfunction is commonly reported in the literature. It is essential that the clinical team responsible for the therapeutic follow-up of these patients adequately follow the recommendations for the early identification of immunomediated adverse events related to the endocrine system. **Keywords:** Immunotherapy. Monoclonal antibodies. Adverse effects. Endocrinopathies.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen - 4
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
EAim	Eventos Adversos imunomediados
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GH	Hormônio do Crescimento
IL-2	Interleucina - 2
LH	Hormônio Luteinizante
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
PD-1	Programmed Death - 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PD-L2	Programmed Death Ligand 2
TNF-Alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TSH	Hormônio Tireoestimulante
TCUD	Termo de Consentimento para Utilização de Dados

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	OBJETIVOS.....	12
2.1	Objetivo Geral.....	12
3	MÉTODO.....	13
3.1	Local e período do estudo.....	13
3.2	Desenho de estudo.....	13
3.3	Aspectos éticos.....	13
3.4	Participantes da pesquisa.....	13
3.4.1	Critérios de inclusão e de exclusão .....	13
3.5	Coleta de dados.....	14
3.6	Análise de dados.....	14
4	RESULTADOS.....	15
5	DISCUSSÃO.....	18
6	CONCLUSÃO.....	26
	REFERÊNCIAS.....	27
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	31
	APÊNDICE B - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	32
	APÊNDICE C – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	33
	ANEXO – PARECER DO CEP.....	34

## 1 INTRODUÇÃO

O avanço da ciência, visando tratamentos mais eficazes para a terapia de pacientes portadores de câncer, possibilitou maior conhecimento fisiopatológico e molecular da doença, assim como o desenvolvimento de um maior arsenal de métodos terapêuticos compatíveis com as diferentes nuances apresentadas pelos tumores. Nesse sentido, os imunobiológicos consolidam a imuno-oncologia como importante componente terapêutico no combate a diversos tipos de câncer<sup>1-4</sup>.

Os imunobiológicos são drogas que modulam o sistema imunológico, possibilitando uma resposta adequada à doença e evitando mecanismos de evasão tumoral que impedem as células de defesa de reconhecerem as células acometidas. Dentre os medicamentos mais utilizados nesse contexto, estão os inibidores de CTLA-4, cujo principal representante é o ipilimumabe, e os inibidores de PD-1, representados, principalmente, pelo pembrolizumabe e nivolumabe, que são empregados, principalmente, no tratamento de câncer de pulmão e melanoma<sup>2,5,6</sup>.

Fisiologicamente, as células do sistema imunológico têm a capacidade de diferenciar células *self* e *non-self* por meio da interação entre receptores e antígenos dispostos no complexo maior de histocompatibilidade (MHC), presente na superfície celular. Somado ao processo de reconhecimento, existem diversos mecanismos envolvidos na regulação da resposta imunológica, como os linfócitos T reguladores e os *checkpoints* imunológicos, que impedem uma resposta excessiva ou o desenvolvimento de um processo autoimune, mantendo, dessa forma, um equilíbrio e respostas direcionadas a antígenos *non-self*.

O recrutamento de células T está relacionado ao estabelecimento de diversas vias de sinalização que culminam com a ativação, diferenciação e proliferação celular por meio da interação de proteínas de membrana e da produção de citocinas. Dentre os componentes desse sistema, existem as moléculas B7, presentes nas células apresentadoras de antígenos, e as CD28 presentes nas células T<sup>2,5,7</sup>.

O CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) é uma molécula homóloga à CD28, que, ao se ligar à B7, impede o avanço da sinalização que deflagra a ativação celular, constituindo um *checkpoint* imunológico de ação central, geralmente em linfonodos, impedindo uma potencial resposta exacerbada ainda em estágio inicial. Da mesma forma, o PD-1 (*programmed death -1*) atua por meio de seus ligantes PD-L1 (*programmed death ligand 1*) e PD-L2 (*programmed death ligand 2*) na

regulação da ativação celular, inibindo a proliferação linfocitária e a expressão de citocinas, como IL-2 e TNF-alfa, em âmbito periférico, predominantemente na fase efetora da resposta imunológica. Em um contexto de neoplasia maligna, a atividade desses *checkpoints* representa um importante mecanismo de evasão tumoral. Logo, a utilização de imunobiológicos inibidores de *checkpoints* possibilita o desenvolvimento de uma resposta antitumoral mais eficaz ao permitir a ativação e proliferação de células T efectoras. Entretanto, apesar do efeito inibitório sobre os *checkpoints*, outras vias e mecanismos seguem sendo estudados para maior elucidação dos componentes imunológicos envolvidos nesse sistema<sup>5-9</sup>.

Assim, o próprio mecanismo de ação dessas moléculas predispõe ao desequilíbrio da regulação de vias imunológicas, resultando em toxicidade imunomediada a órgãos e tecidos, constituindo um importante efeito adverso dessa terapia<sup>1,6,8-10</sup>. Os eventos adversos imunomediados (EAim) desencadeiam, principalmente, manifestações endócrinas, gastrointestinais, hepáticas e cutâneas, que variam de acordo com o fármaco utilizado, haja vista que são mais associadas ao uso de anti-CTLA-4 e apresentam menor incidência em pacientes em uso de anti-PD-1<sup>2,10</sup>.

Estima-se que cerca de 10% a 17% dos pacientes em tratamento com esses medicamentos apresentam eventos endocrinológicos, sendo os mais reportados hipofisite e afecções da tireoide (hipotireoidismo, hipertireoidismo ou tireoidite), enquanto insuficiência adrenal primária e diabetes *mellitus* tipo 1 são descritos com menor frequência. Essas condições costumam ser observadas entre a quarta e a décima segunda semana de tratamento, porém, podem ocorrer mais tardiamente, após o término da terapia<sup>2,6,11,12</sup>.

Os principais sinais e sintomas relatados por pacientes que apresentam EAim endócrinos são inespecíficos, como cefaleia, fadiga, náusea, alteração do apetite, perda de peso e vertigem, entre outros que variam conforme o déficit hormonal apresentado<sup>3,8,13,14</sup>.

A hipofisite é predominantemente relacionada ao uso de anti-CTLA-4, e além de apresentar os sintomas inespecíficos, também é, geralmente, associada a um aumento de tamanho da pituitária, que costuma ser reversível após o tratamento com glicocorticoides. Ademais, costuma se manifestar com hipopituitarismo, evidenciado laboratorialmente por diminuição dos níveis de TSH, ACTH, FSH, LH, GH e prolactina<sup>2,3,13-15</sup>. A dosagem hormonal se torna importante, também, para elucidar

casos de afecções primárias nas demais glândulas. No hipotireoidismo primário, o TSH está elevado, assim como o ACTH em casos de insuficiência adrenal primária, condições também associadas ao uso de anti-CTLA-4 e anti-PD-1<sup>1,6,11,15</sup>.

Dessa forma, ressalta-se a importância de um acompanhamento efetivo e orientação dos pacientes em uso de imunobiológicos, com monitoração de sinais, sintomas e variações nos exames laboratoriais que possam ser decorrentes de toxicidade aos órgãos endócrinos. Em vista do impacto que tais eventos adversos podem acarretar, é fundamental identificar e intervir precocemente nas possíveis ocorrências endocrinológicas, garantindo o tratamento adequado e manejo eficaz dos déficits hormonais, que podem ser transitórios ou permanentes diante de lesão glandular irreversível, visando garantir qualidade de vida e evitar repercussões negativas à saúde do paciente<sup>2,4,6,12</sup>.

Tendo em vista o conhecimento ainda recente e pouco compreendido acerca dos imunobiológicos, é imprescindível que estudos e discussões sejam feitos para que, assim, possa-se estender a compreensão dos eventos relacionados a eles, auxiliar futuras pesquisas na detecção de distúrbios endócrinos a partir da caracterização dos perfis clínicos e laboratoriais dos pacientes em uso de imunobiológicos, além de fornecer dados atualizados sobre o estado metabólico desses indivíduos em tratamento na nossa região.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Descrever as alterações endócrinas e metabólicas encontradas durante o uso de imunobiológicos para tratamento de doenças oncológicas.

## **3 MÉTODO**

### **3.1 Local e período do estudo**

A pesquisa foi realizada nas Clínicas Oncocenter e SER Clínica Oncológica, no período de junho de 2020 a março de 2021.

### **3.2 Desenho de estudo**

Trata-se de um estudo descritivo qualitativo.

### **3.3 Aspectos éticos**

O projeto de pesquisa, atendendo aos princípios estabelecidos pelo Código de Nuremberg e de Helsinque, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), e iniciada sua execução após aprovação exarada no parecer n.º 3.598.577, de 25 de setembro de 2019 (ANEXO).

Foi utilizado o Termo de Consentimento para Utilização de Dados (TCUD), por ser necessária a retirada de dados dos prontuários dos pacientes selecionados (APÊNDICES B e C). Os pesquisadores não tiveram contato direto com os pacientes.

### **3.4 Participantes da pesquisa**

A amostra foi selecionada por conveniência, constituída por pacientes oncológicos acima de 18 anos, em tratamento com fármacos imunobiológicos, nas clínicas participantes da pesquisa.

#### **3.4.1 Critérios de inclusão e de exclusão**

Primeiramente, foram incluídos apenas os prontuários de pacientes que realizaram tratamento oncológico com medicamentos imunobiológicos em seguimento nos serviços de saúde especializados que participaram da pesquisa, independentemente do período em que receberam a terapia.

Posteriormente, foram excluídos do relato presente neste trabalho, os prontuários que não apresentavam as variáveis laboratoriais descritas no instrumento de coleta de dados, que são relevantes para identificação das alterações endócrinas nesta população.

### 3.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados utilizando-se instrumento elaborado pelos pesquisadores (APÊNDICE A), com o intuito de manter a organização e controle das variáveis utilizadas no estudo durante a análise dos prontuários dos pacientes oncológicos que estavam em uso de medicamentos imunobiológicos. O instrumento utilizado continha as seguintes variáveis:

- idade;
- sexo;
- diagnóstico;
- imunobiológico em uso;
- tempo de tratamento;
- sintomas mais frequentemente relatados nas endocrinopatias relacionadas ao uso de imunobiológicos;
- LH;
- FSH;
- estradiol;
- testosterona;
- prolactina;
- TSH;
- T4 livre;
- ACTH;
- cortisol;
- IGF-1;
- GH;
- Glicemia de jejum;
- sódio;
- potássio.

### 3.6 Análise de dados

Inicialmente, os dados foram armazenados analisados e tratados em planilhas por meio do programa *Microsoft Office Excel 2016*. As variáveis numéricas foram analisadas pelos próprios pesquisadores deste estudo, sem auxílio de outras ferramentas.

## 4 RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 27 pacientes oncológicos, que estavam em tratamento com fármacos imunobiológicos, em dois serviços de referência na cidade de Belém (PA).

Entretanto, apenas 5 pacientes dispunham de prontuários que apresentavam os registros dos exames laboratoriais descritos no instrumento de coleta de dados para a obtenção dos resultados condizentes com o objetivo deste trabalho.

Dos pacientes selecionados, 3 correspondem ao sexo masculino (60%) e 2 correspondem ao sexo feminino (40%), com faixa etária entre 26 e 80 anos.

Esses pacientes estavam em diferentes etapas do tratamento, variando entre 8 e 144 semanas de duração. Dentre os pacientes analisados, havia 80% em uso de pembrolizumabe, enquanto 20% faziam uso de nivolumabe.

No quadro 1 estão descritas as características clínico-laboratoriais dos pacientes oncológicos em uso de imunobiológicos avaliadas no estudo.

**Quadro 1** - Características clínico-laboratoriais de 5 pacientes oncológicos tratados com imunobiológicos em dois serviços de oncologia de Belém (PA).

(continua)

Dados do Paciente	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
<b>Sexo</b>	F	M	M	M	F
<b>Idade</b>	60	31	26	67	80
<b>Diagnóstico</b>	Carcinoma escamoso de pulmão	Adenocarcinoma de células claras de origem renal em teratoma maligno	Linfoma de <i>Hodgkin</i>	Adenocarcinoma de pulmão	Adenocarcinoma de pulmão
<b>Imunobiológico</b>	Pembrolizumabe	Pembrolizumabe	Nivolumabe	Pembrolizumabe	Pembrolizumabe

**Quadro 2** - Características clínico-laboratoriais de 5 pacientes oncológicos tratados com imunobiológicos em dois serviços de oncologia de Belém (PA).

(conclusão)

<b>Tempo de Tratamento</b>	8 semanas (ciclo 21)	9 semanas (ciclo 21)	96 semanas (ciclo 21)	144 semanas (ciclo 21)	90 semanas (ciclo 21)
<b>Sintomas relacionados</b>	Não há registro em prontuário	Nega queixas	Não há registro em prontuário	Náuseas Fadiga Alteração de apetite Variação de peso	Náuseas Alteração de apetite Variação de peso
LH	34,3	3,85	10,1	8,8	24
FSH	77,39	11,9	28,92	21,47	74,15
Estradiol	16,5	43,86	X	X	68,5
Testosterona	X	789,21	402	381,64	57,66
Prolactina	7,51	7,4	12,86	8,95	5,28
<b>Laboratório</b> TSH	0,98	4,41/7,51/2,9	0,97	2,02	1,09
T4 livre	1,21	1,32	1,28	1,05	1,36
ACTH	27,4	33	16,9	14,6	11,7
Cortisol	18,84	18,5	10,38	11,44	16,67
IGF-1	131	120	266	151	Não disponível
GH	2,43	0,154	<0,05	0,382	0,973
Glicemia	118	80	103	118	83
Sódio	136	141,3	139	139	143
Potássio	4,1	5	Não disponível	4,4	3,8

Fonte: Dados da pesquisa.

### Caso 1

Paciente de 60 anos, do sexo feminino, com diagnóstico de carcinoma escamoso de pulmão, em uso de pembrolizumabe por 8 semanas. Apesar de não haver registro em prontuário de sintomas frequentemente relacionados a endocrinopatias, a paciente apresentou aumento da glicemia de jejum, com valor de 118 mg/dL, identificada em exames laboratoriais realizados durante o tratamento.

### Caso 2

Paciente de 31 anos, do sexo masculino, com diagnóstico de adenocarcinoma de células claras de origem renal em teratoma maligno, em uso de pembrolizumabe por 9 semanas, negando quaisquer sintomas no decorrer do tratamento. O paciente

tinha em seus registros três resultados de exames. Antes de iniciar o tratamento, apresentava TSH de 4,41  $\mu\text{UI/mL}$  e T4 livre de 1,32  $\mu\text{UI/mL}$ . Um mês após iniciada a medicação, passou a apresentar um valor de TSH de 7,51  $\mu\text{UI/mL}$ , sem resultado de T4 livre concomitante. Posteriormente, nos últimos exames realizados na pesquisa, 4 meses após o início do tratamento, houve diminuição do TSH para 2,9  $\mu\text{UI/mL}$ , com níveis de T4 livre de 1,32  $\mu\text{UI/mL}$ . O paciente não foi submetido a tratamento com levotiroxina durante o período dos resultados acima descritos. Ademais, nos últimos exames, identificou-se o valor de FSH de 11,9  $\mu\text{UI/mL}$ .

### **Caso 3**

Paciente de 26 anos, do sexo masculino, com diagnóstico de linfoma de Hodgkin, em uso de nivolumabe, por 96 semanas. Apesar de não haver registro em prontuário de sintomas frequentemente relacionados a endocrinopatias, o paciente apresentou alterações nos níveis de gonadotrofinas, com LH de 10,1  $\mu\text{UI/mL}$  e o FSH de 28,92  $\mu\text{UI/mL}$ , além de glicemia de jejum com valor de 103 mg/dL.

### **Caso 4**

Paciente de 67 anos, do sexo masculino, com diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão, em uso de pembrolizumabe por 144 semanas. Apresentou queixas de náuseas, fadiga, alteração de apetite e variação de peso durante o tratamento. Exames laboratoriais demonstraram alteração nos níveis de FSH e glicemia de jejum, com valores de 21,47  $\mu\text{UI/mL}$  e 118 mg/dL, respectivamente.

### **Caso 5**

Paciente de 80 anos, do sexo feminino, com diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão, em uso de pembrolizumabe por 90 semanas. Apresentou queixas de náuseas, fadiga e variação do peso. Nos exames laboratoriais, houve alteração dos níveis de estradiol com valor de 68,5 pg/mL.

## 5 DISCUSSÃO

O aumento da compreensão do sistema imunológico humano e o surgimento de técnicas de modulação do sistema imunológico trouxeram uma nova era para a terapia do câncer.

Frente ao mecanismo de ação inerente aos imunobiológicos, com o aumento da atividade dos linfócitos T, mecanismos de lesão automediados também podem ser desencadeados, levando ao desenvolvimento dos chamados eventos adversos imunomediados (EAim) dessa terapia, que podem ter como alvo diferentes órgãos e tecidos, como pele, trato gastrointestinal e glândulas endócrinas<sup>5,8,6</sup>.

Em particular, existem vários EAim relacionados ao sistema endócrino. O espectro referente a esse sistema inclui hipopituitarismo causado por hipofisite, afecções tireóideas, insuficiência adrenal primária ou secundária, hiperglicemia devido ao diabetes tipo 1 e, raramente, hipoparatiroidismo<sup>16</sup>.

A disfunção tireóidea é o segundo efeito adverso mais comumente relacionado ao uso de inibidores de CTLA-4 e o primeiro associado ao uso de inibidores de PD-1/PD-L1<sup>17,18</sup>. Uma recente revisão sistemática demonstra que em pacientes em uso isolado de anti-CTLA-4 houve uma incidência de 3,8% de hipotireoidismo e 1,7% de hipertireoidismo, enquanto pacientes em uso isolado de PD-1 demonstraram incidência de 7% de hipotireoidismo e 3,2% de hipertireoidismo<sup>19</sup>. A terapia combinada de anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1, principalmente ipilimumabe associado à nivolumabe, demonstrou maior correlação com o desenvolvimento de tireoideopatias do que o uso desses medicamentos de forma isolada<sup>15,18-20</sup>.

O caso 2, abordado neste trabalho, mostra um paciente com diagnóstico de adenocarcinoma de células claras de origem renal em teratoma maligno, que estava em terapia com pembrolizumabe por 9 semanas. O paciente em questão negou sintomas durante consultas de acompanhamento, porém, apresentava em prontuário o registro de três resultados diferentes de TSH, referentes a momentos distintos da sua terapia oncológica.

O primeiro resultado foi de exame realizado antes do início do tratamento com um TSH de 4,41  $\mu$ UI/mL e T4 livre de 1,32  $\mu$ UI/mL. O segundo registro teve como resultado TSH de 7,51  $\mu$ UI/mL, um mês após o início do tratamento com imunobiológico. O último resultado de TSH foi de 2,9  $\mu$ UI/mL, quatro meses após o início do tratamento, apresentando, novamente, T4 livre de 1,32  $\mu$ UI/mL.

Essa sequência de resultados de TSH pode ser associada a um possível quadro de hipotireoidismo transitório desencadeado pelo tratamento e evidenciado pelo segundo resultado de TSH descrito, com normalização subsequente ainda durante o seu tratamento. Ressaltamos que o paciente não apresentou resultado de T4 livre contemporâneo ao TSH aumentado, logo, não podemos afirmar que houve uma diminuição na produção dos hormônios tireoidianos de forma concomitante ao aumento de TSH observado.

A possibilidade de hipotireoidismo transitório em nossa investigação corrobora o descrito em estudos de Ferrari SM et al.<sup>18</sup>, que demonstrou casos de hiper e hipotireoidismo transitório dentre os pacientes analisados em suas pesquisas. Ademais, estudos demonstram que a instalação de alteração tireoidea pode ocorrer de forma precoce ainda nos primeiros meses de terapia, como observado em nosso relato<sup>21,25</sup>.

As principais disfunções tireoidianas relatadas são a tireotoxicose e o hipotireoidismo<sup>21,22</sup>.

A fisiopatologia dessas disfunções ainda não está claramente estabelecida, porém, estudos sugerem que o principal mecanismo esteja relacionado ao desenvolvimento de tireoidite destrutiva silenciosa. Esse padrão de lesão apresenta um mecanismo de inflamação aguda e posterior destruição da glândula, exibindo padrão clínico de tireotoxicose, que futuramente evolui para hipotireoidismo com sintomas leves ou ausentes<sup>18,19,23,24</sup>.

Ademais, quanto ao mecanismo de lesão glandular durante o uso dos inibidores de PD-1, pesquisas prévias elencaram o protagonismo de resposta autoimune mediada por linfócitos T. As células T são responsáveis pela resposta imunológica contra o câncer, que é restabelecida a partir do início da terapia com o anti-PD-1, e impede a interação entre o receptor PD-1, presente em células do sistema imunológico humano, com o PD-L1 expresso pelas células tumorais, que culminaria com a supressão da resposta antitumoral dos linfócitos e demais células de defesa.

Entretanto, estudos recentes relatam o desenvolvimento de anticorpos antitireoide (antitireoglobulina e antitiroperoxidase) após o início do tratamento oncológico com imunobiológicos, sugerindo que além das células T, esses medicamentos podem também agir em receptores presentes nos linfócitos B, desencadeando o aumento de anticorpos contra tireoide, que possibilita uma importante via de lesão alternativa. Em pesquisa realizada por Osorio et al.<sup>23</sup>, entre

os dez pacientes que apresentaram acometimento tireoidiano, sete desenvolveram esses anticorpos durante terapia com pembrolizumabe<sup>23</sup>. Mais estudos são necessários para elucidar a construção dessa resposta<sup>17,19-21</sup>.

Em pesquisa realizada por Byun et al.<sup>1</sup>, foi observado que em dez pacientes, seis desenvolveram tireoidite identificada durante período de tireotoxicose e quatro apresentaram hipotireoidismo sem tireotoxicose prévia. Os autores sugerem que os pacientes que manifestaram hipotireoidismo sem um período de tireotoxicose podem ter desenvolvido uma fase tireotóxica assintomática.

Assim, a maioria das análises define que o principal efeito adverso tireoidiano relacionado ao uso de imunobiológicos é o estabelecimento de tireoidite que pode se manifestar com uma fase inicial de tireotoxicose que, posteriormente, com o avançar da lesão glandular, acarreta hipotireoidismo ou como hipotireoidismo isolado. Ambas as apresentações tendem a ser leves ou assintomáticas<sup>18,20,21,23</sup>, assim como o caso identificado neste estudo com o paciente 2, o qual não apresentou queixas clínicas, sendo as alterações identificadas apenas ao se fazer a monitorização laboratorial dos níveis circulantes de hormônios tireoidianos.

O hipotireoidismo diagnosticado nesses pacientes pode se tornar permanente, sendo necessário tratamento com hormônio tireoidiano<sup>17,21,23,24</sup>. Entretanto, são também descritos casos subclínicos e transitórios, com posterior eutireoidismo, sem necessidade de tratamento com levotiroxina<sup>17</sup>, fato também observado no caso 2, no qual a disfunção tireoidiana foi identificada somente após a fase de hipotireoidismo, quando o paciente já se apresentava eutireoideo, sem uso de levotiroxina.

Os sinais e sintomas do acometimento tireoideo podem estar ausentes e, quando presentes, são, por muitas vezes, negligenciados, visto que, em sua maioria, são inespecíficos, vagos e facilmente atribuídos ao próprio câncer que está sendo tratado. Dessa forma, a identificação dessa endocrinopatia é prejudicada, sendo subdiagnosticada e, conseqüentemente, não tratada.

Enquanto o comprometimento da tireóide demonstrou ser reversível em alguns pacientes, publicações ressaltam um grupo de pacientes que não obtiveram recuperação da função tireoidiana durante o período de acompanhamento e que precisaram de tratamento a longo prazo. Essa discordância entre possíveis desfechos reforça a importância do acompanhamento prolongado dessa população<sup>18, 23, 26</sup>.

O principal padrão de alteração de hormônios gonadais relacionados ao uso de imunobiológicos é de hipogonadismo hipogonadotrófico secundário ao acometimento

hipofisário que determina diminuição da produção de múltiplos hormônios da hipófise. A hipofisite é o principal efeito adverso relacionado ao uso de medicamentos anti-CTLA-4 e, em geral, manifesta-se como hipopituitarismo, quando pode ocorrer um quadro de déficit de vários hormônios simultaneamente, com consequente ocorrência de manifestações clínicas concernentes aos hormônios deficitários<sup>16,27</sup>.

Tan MH et al.<sup>30</sup> expõem 222 casos de hipopituitarismo, dos quais 53% apresentaram hipogonadismo secundário mediante uso de terapia anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1.

Todos os pacientes deste estudo estavam em uso de anti-PD-1, drogas já conhecidas por desencadearem hipofisite e hipopituitarismo de forma menos comum. Assim, não foram observadas em nenhum dos casos aqui expostos alterações hormonais compatíveis com hipopituitarismo. Ademais, as alterações de gonadotrofinas presentes nos casos 3 e 4 não condizem com as classicamente encontradas na hipofisite, visto que estão aumentados em nossos pacientes.

É importante ressaltar que o hipogonadismo hipogonadotrófico encontrado no hipopituitarismo é seguido de diminuição dos níveis de hormônios sexuais femininos e masculinos, o que não ocorreu nos pacientes analisados em nossa pesquisa, como demonstrado no caso 5, em que a paciente apresentou aumento dos níveis de estradiol<sup>27</sup>.

O aumento de produção de gonadotrofinas não é um efeito adverso comumente relatado, podendo estar associado a outras condições clínicas inerentes aos pacientes descritos neste trabalho.

A incidência de hipofisite e disfunções tireoidianas seguem sendo as mais identificadas. Além disso, alguns casos de diabetes e distúrbios da glicemia também foram relatados após terapia com os medicamentos citados anteriormente<sup>16</sup>.

Nesta pesquisa, o paciente do caso 1 apresentava o diagnóstico de carcinoma escamoso de pulmão e fazia imunoterapia com pembrolizumabe há 8 semanas. O paciente em questão apresentou valores de glicemia de jejum de 118 mg/dL, mas não relatou queixas de sintomas relacionados à hiperglicemia, assim como o paciente 3, com diagnóstico de linfoma de Hodgkin, em uso de nivolumabe por 96 semanas e exames laboratoriais registrando valores de glicemia de jejum de 103 mg/dL durante o tratamento. Já o paciente 4, em uso de pembrolizumabe há 144 semanas para tratamento de adenocarcinoma de pulmão, apresentou queixas de náuseas, fadiga, alteração de apetite e variação de peso durante o tratamento, além de apresentar

valores de glicemia de jejum de 118 mg/dL.

Esses resultados alterados podem estar associados tanto à imunoterapia, cujos mecanismos não são bem elucidados, mas amplamente relatados, quanto às condições clínicas apresentadas pelo paciente.

Em um ensaio para identificar os efeitos colaterais das terapias antitumorais com ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, avelumabe, atezolizumabe e durvalumabe, o diabetes mellitus tipo 1 (DM) não apareceu como um evento adverso frequente, ocorrendo em apenas 0,9% dos pacientes tratados com nivolumabe e em 0,2% dos pacientes tratados com pembrolizumabe<sup>16</sup>. A cetoacidose diabética foi relatada em alguns desses casos e todos apresentaram altos graus de hiperglicemia<sup>16</sup>.

O risco de disfunção endócrina difere de acordo com o uso das diferentes imunoterapias citadas acima. Observou-se que há uma incidência elevada entre os pacientes com combinações de terapia em comparação com os pacientes que estavam sob regime de apenas um imunobiológico<sup>15</sup>. Outros estudos foram feitos na tentativa de identificar mais eventos relacionados ao sistema endócrino.

Em um desses, novos casos de diabetes tipo 1 foram relatados, principalmente após uso da terapêutica com o anti-PD-1 e, mais recentemente, com a combinação de anti-CTLA-4 e anti-PD-L1<sup>28</sup>. Na análise, identificou-se que dos 132 pacientes estudados sob terapia anti-PD-1 (sem conhecimento preexistente de algum tipo de diabetes e glicemia normal antes do tratamento), três desenvolveram "diabetes fulminante", um quadro que consiste em aumento súbito da glicemia associado à cetoacidose, níveis normais de HbA1c e diminuição da secreção de peptídeo-C. Além desses 3 casos, apenas 1 paciente teve um aumento isolado na glicemia, que pode corresponder a jejum inadequado na coleta. 5 pacientes que apresentaram alterações na glicemia receberam previamente corticóide sistêmico para gerenciamento de outros eventos adversos<sup>28</sup>.

Uma série de ocorrências identificou 66 casos de diabetes mellitus induzido por imunobiológicos, sendo o diagnóstico de DM1 baseado nos achados clínicos e bioquímicos (glicose, corpos cetônicos, anticorpos de ilhotas e estado acidótico)<sup>30</sup>. Nos casos em que os anticorpos eram negativos nas ilhotas ou não relatados, o diagnóstico pôde ser feito com base na presença de cetoacidose identificada nesses pacientes, que previamente eram normoglicêmicos e passaram a se apresentar com hiperglicemia grave, além da necessidade de intervenção com insulina em pacientes

com DM tipo 2 conhecida e controlada<sup>30</sup>. Nesses pacientes, os imunobiológicos utilizados foram anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 e algumas combinações entre eles.

Uma meta-análise de ensaios controlados avaliou a incidência de hiperglicemia isolada em pacientes sob a terapia com imunobiológicos e observou esse achado como mais frequente que o próprio diabetes<sup>31</sup>.

Em um ensaio multicêntrico de fase II com um inibidor de PD-L1, foi identificada a hiperglicemia em 7% dos pacientes<sup>32</sup>.

A tendência de aumento da glicemia em pacientes com desordem glicêmica pode ser decorrente de uma menor capacidade de controlar as alterações glicêmicas induzidas, inclusive por outros fatores, como: o efeito da carga tumoral no metabolismo, visto que doenças malignas são frequentemente associadas com estados hiperglicêmicos e hipoglicêmicos<sup>31</sup>, além das complicações relacionadas ao próprio sistema imunológico, as diferenças no comportamento alimentar e os tratamentos de suporte, como a administração de glicocorticóides sistêmicos<sup>28</sup>.

A identificação precoce dos eventos adversos relacionados ao sistema endócrino representa a principal estratégia para o manejo adequado desses pacientes. Portanto, as diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso desses medicamentos recomenda que sejam solicitados exames laboratoriais antes do início do tratamento com imunobiológicos com o objetivo de identificar condições autoimunes existentes, além de utilizar os dados encontrados como parâmetros de comparação para resultados futuros durante a terapia.

É importante que sejam solicitadas, rotineiramente, avaliações hematológicas, de glicemia, de função hepática e renal, de função tireoidiana, análise de sedimento urinário e pesquisa de proteinúria durante o tratamento. Além disso, é válida a pesquisa de eletrólitos, dosagem de ACTH, de cortisol basal, de hormônios luteinizantes e folículo estimulante, e, nos homens, os níveis de testosterona. Aliado à avaliação laboratorial, deve haver um acompanhamento minucioso por meio de anamnese e exame físico, visando identificar manifestações clínicas relacionadas aos efeitos adversos do tratamento<sup>2</sup>.

Sabe-se que no acompanhamento dos pacientes tratados com imunobiológicos é fundamental que haja a colaboração entre os especialistas e uma equipe multidisciplinar capacitada para que o monitoramento se aproxime do ideal. Apenas um trabalho em equipe consolidado já é capaz de permitir ao médico responsável

diagnosticar os EAim precocemente e reduzir seu impacto sobre a saúde dos pacientes durante as terapias<sup>33</sup>.

Entretanto, nos centros de tratamento para pacientes oncológicos visitados neste estudo, não foi observada, de forma rotineira, a avaliação dos mesmos por profissionais de outras especialidades médicas, a exemplo dos endocrinologistas, tornando-se um desafio para a análise desses pacientes. Foi detectado que parte do acompanhamento que se refere à solicitação e interpretação laboratorial, o uso de testes diagnósticos específicos, gestão de medicações e educação completa do paciente e cuidadores, objetivando a identificação dos EAim, não eram realizada e, conseqüentemente, não registrada em prontuário, um fato alarmante, visto que os efeitos adversos endócrinos podem resultar em tolerância reduzida à imunoterapia, redução da qualidade de vida desses pacientes e levá-los a condições que podem ser fatais se não forem reconhecidas.

Na maioria dos casos, esses eventos endócrinos podem ser reversíveis, quando manejados adequadamente, e não contraindicam o uso da imunoterapia. Entretanto, é necessário que a equipe esteja ciente do conjunto de distúrbios que podem ocorrer durante e muitos anos depois do uso de imunobiológicos. Por isso, uma abordagem multidisciplinar entre oncologistas e endocrinologistas é de extrema importância para que a notificação dos sintomas, o correto diagnóstico e o manejo dessas endocrinopatias sejam feitos ainda na fase precoce da doença.

Do ponto de vista do endocrinologista, os EAim oferecem um modelo novo e único para o estudo de doenças autoimunes e doenças endócrinas. À medida que o uso de imunoterapia aumenta, o endocrinologista se torna um membro indispensável da equipe multidisciplinar que maneja esses pacientes<sup>4</sup>.

Além disso, nos pacientes em que a rotina de acompanhamento clínico e laboratorial pode ter sido devidamente realizada, não se identificaram registros nos prontuários de informações, como antecedentes patológicos, procedimentos e manejos de outras comorbidades, bem como relato de queixas clínicas e sinais de doenças não foram descritos, dificultando a coleta de dados, pois eram incompletos, confusos e ineficientes os métodos de registro nesses locais. Isso se traduz no fato de que apenas 5 pacientes, dentre os 27 encontrados, em uso de imunobiológicos nos serviços de oncologia participantes da pesquisa tiveram as informações minimamente suficientes para constituir critérios de inclusão neste estudo.

Acrescentam-se a isso obstáculos alheios à disposição de qualquer um dos

envolvidos neste estudo. Atualmente, enfrenta-se a pandemia da Covid-19, em vista disso, diversas restrições foram impostas, as quais dificultaram ainda mais a realização da coleta de dados. A exemplo, devido à necessidade de isolamento social e períodos prolongados de quarentena, o acompanhamento terapêutico dos pacientes estudados foi prejudicado. Dessa forma, houve grande dificuldade na avaliação dos resultados laboratoriais desses pacientes pela equipe médica dos serviços de saúde consultados pela pesquisa, assim como identificação de queixas relacionadas aos EAim que poderiam estar se desenvolvendo nesse período.

## 6 CONCLUSÃO

As alterações endócrinas e metabólicas ocorridas durante o uso de imunobiológicos em pacientes em tratamento de doenças oncológicas encontradas na casuística deste estudo foram alterações de glicemia, disfunção tireoidiana, aumento dos níveis de gonadotrofinas e aumento do estradiol.

Dada a amplitude da terapia com imunobiológicos emergentes no tratamento de pacientes oncológicos, nota-se o quão necessário vem se tornando a investigação e a identificação dos eventos adversos – endócrinos e metabólicos – relacionados a essa terapia farmacológica.

No que se refere às alterações endócrinas, a hipofisite e a disfunção tireoidiana são as anormalidades mais comumente descritas na literatura, embora se tenha identificado a baixa prevalência desses achados em nosso estudo, o que pode estar relacionado à menor amostra participante do trabalho e à coleta de dados prejudicada pela ineficiência do rastreamento e dos registros nos prontuários.

Portanto, é fundamental garantir o reconhecimento e diagnóstico precoces dessas endocrinopatias para a introdução de terapêutica dirigida. Para isso, é essencial a capacitação da equipe multiprofissional e a incorporação das diretrizes para identificação e manejo eficaz desses distúrbios nos centros responsáveis pelo tratamento de pacientes oncológicos. Dessa forma, pode-se estender o grau de segurança e o sucesso da utilização dessa terapia, assim como proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.

Assim, este trabalho se mostra relevante em discutir uma temática de grande importância, porém, ainda pouco abordada em nosso país, sobretudo em nosso estado, sendo um exemplo para o desenvolvimento de futuras pesquisas mais aprofundadas nesse contexto.

## REFERÊNCIAS

1. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):195-207. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28106152/>.
2. Wainstein AJ, Calabrich A, Melo AC, Buzaid AC, Katz A, Anjos CA, et al. Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. *Braz J Oncol.* 2017;13(43):1-15. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <http://www.brazilianjournalofoncology.com.br/details/6/en-US/brazilian-guidelines-for-the-management-of-immune-related-adverse-events-associated-with-checkpoint-inhibitors>.
3. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016; 19: 82-92. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26186958/>.
4. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *The Oncologist.* 2016; 21(7): 804-16. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306911/>.
5. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American Journal of Clinical Oncology* 2016; 39: 98-106. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558876/>.
6. Percik R, Shoenfeld Y. Check point inhibitors and autoimmunity: Why endocrinopathies and who is prone to? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020; 34(1):101411. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278687/>.
7. Blank CU. The perspective of immunotherapy: new molecules and new mechanisms of action in immune modulation. *Current Opinion in Oncology.* 2014; 26(2):204-14. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24424272/>.
8. Albarel F, Castinetti F, Brue T. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Immune check point inhibitors-induced hypophysitis. *European Journal of Endocrinology.* 2019;181:R107-18. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/181/3/EJE-19-0169.xml>.
9. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. *Clinical Therapeutics.* 2015;37(4):764-82. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4497957/>.
10. Lanzolla G, Coppelli A, Cosottini M, Del Prato S, Marcocci C, Lupi I. Immune checkpoint blockade anti-pd-l1 as a trigger for autoimmune polyendocrine syndrome. *Journal of the Endocrine Society.* 2019; 3(2):496-503. [acessado em

- 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364624/>.
11. Takeno A, Yamamoto M, Morita M, Tanaka S, Kanazawa I, Yamauchi M, et al. Late-onset isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by nivolumab: a case report. *BMC Endocr Disord*. 2019; 19(1):25. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-019-0335-x>.
  12. Ohara N, Kobayashi M, Ohashi K, Ito R, Ikeda Y, Kawaguchi G, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency and thyroiditis associated with nivolumab therapy in a patient with advanced lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2019; 13(1):88. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434613/>.
  13. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, Robert C, Kaehler KC, Berking C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-ctla-4 therapy in metastatic melanoma from the Ipilimumab Network. *PLoS ONE*. 2013; 8(1): e53745. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23341990/>.
  14. Araujo PB, Coelho MCA, Arruda M, Gadelha MR, Neto LV. Ipilimumab- induced hypophysitis: review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38:1159-66. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/25957829>.
  15. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4(2):173. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973656/>.
  16. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Efeitos colaterais endócrinos da imunoterapia contra o câncer. *Endocrine-Related Cancer*. 2017; 24: T331-47. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/12/ERC-17-0358.xml>.
  17. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102:2770-80. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609832/>.
  18. Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, Citi E, Benvenga S, Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19:325-33. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242549/>.
  19. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management: Endocrinopathies Induced by ICIs.

- Cancer. 2018;124:1111-21. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29313945/>.
20. Guaraldi F, La Selva R, Samà MT, D'Angelo V, Gori D, Fava P, et al. Characterization and implications of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors in real-life clinical practice: a long-term prospective study from a referral institution. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:549-56. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29043574/>.
  21. Olsson-Brown A, Lord R, Sacco J, Wagg J, Coles M, Pirmohamed M. Two distinct clinical patterns of checkpoint inhibitor-induced thyroid dysfunction. *Endocrine Connections*. 2020;9:318-25. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32163916/>.
  22. Imblum BA, Baloch ZW, Fraker D, LiVolsi VA. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis. *Endocr Pathol*. 2019;30:163-7. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111437/>.
  23. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2017;28:583-9. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998967/>.
  24. Torino F, Barnabei A, Paragliola R, Baldelli R, Appetecchia M, Corsello SM. Thyroid Dysfunction as an Unintended Side Effect of Anticancer Drugs. *Thyroid*. 2013;23:1345-66. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: [https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2013.0241?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=thy](https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2013.0241?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=thy).
  25. Van KMJ, van den Berg G, Glaudemans AWJM, Hiltermann TJN, Groen HJM, Rutgers A, et al. Transient thyrotoxicosis during nivolumab treatment. *Neth J Med*. 2017;75:204-7. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653941/>.
  26. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, Hu MI, Thosani S, Lavis VR, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid*. 2018;28:1243-51. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132401/>.
  27. Chang L-S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocrine Reviews*. 2019;40:17-65. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30184160/>.
  28. Magis Q, Gaudy-Marqueste C, Basire A, Loundou A, Malissen N, Troin L, et al. Diabetes e distúrbios da glicose no sangue sob Anti-PD1. *J Immunother*. 2018; 41: 232-40. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481423/>.
  29. Lupi I, Brancatella A, Cosottini M, Viola N, Lanzolla G, Sgrò D, et al. Heterogeneidade clínica da hipofisite secundária ao bloqueio PD-1 / PD-L1:

- percepções de quatro casos. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2019a; 2019. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2019/1/EDM19-0102.xml>.
30. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K., Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Espectro de endocrinopatias induzidas por inibidores de checkpoint imunológico em pacientes com câncer: uma revisão de escopo de relatos de caso. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:1. . [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343255/>.
31. Monami M, Naletto L, Nreu B, Dicembrini I, Sesti G, Mannucci E. Inibidores de pontos de verificação imunológicos e hiperglicemia: Uma Meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020; 162:108115. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30365-X/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30365-X/fulltext).
32. Girotra M, Hansen A, Farooki A, Byun DJ, Min L, Creelan BC, et al. A compreensão atual dos efeitos endócrinos dos inibidores do ponto de verificação imunológico e recomendações para o manejo. *JNCI Cancer Spectrum*. 2018; 2: pky021. [acessado em 26 jul. 2021]. Disponível em: <https://academic.oup.com/jncics/article/2/3/pky021/5056360>.
33. Ruggeri RM, Campennì A, Giuffrida G, Trimboli P, Giovanella L, Trimarchi F, et al. Efeitos adversos endócrinos e metabólicos dos inibidores do ponto de controle imunológico: uma visão geral (o que os endocrinologistas devem saber). *J Endocrinol Invest*. 2019;42:745-56. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0984-z>.

## APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

- 1) Nº do prontuário \_\_\_\_\_
- 2) Idade \_\_\_\_\_
- 3) Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino
- 4) Diagnóstico: \_\_\_\_\_
- 5) Imunobiológico em uso: \_\_\_\_\_
- 6) Tempo de tratamento com o medicamento em questão: \_\_\_\_\_
- 7) Posologia: \_\_\_\_\_
- 8) Houve queixa relatada de sintomas inespecíficos (ex.: cefaleia, náusea, fadiga, alteração do apetite, variações de peso, vertigem?)

Não ( )

Se sim, quais: \_\_\_\_\_

### 9) Exames laboratoriais

<b>LH:</b>	<b>FSH:</b>
<b>Estradiol:</b>	<b>Testosterona:</b>
<b>Prolactina:</b>	<b>TSH:</b>
<b>T4 livre:</b>	<b>ACTH:</b>
<b>Cortisol:</b>	<b>IGF-1:</b>
<b>GH:</b>	<b>Glicemia:</b>
<b>Sódio:</b>	<b>Potássio:</b>





## ANEXO – PARECER DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Endócrinopatias em pacientes oncológicos tratados com imunobiológicos

**Pesquisador:** MILENA COELHO FERNANDES CALDATO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 36975620.7.0000.5169

**Instituição Proponente:** Centro Universitário do Pará - CESUPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.246.907

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo analítico, transversal e documental de abordagem qualitativa e quantitativa, que tem como objetivo identificar a ocorrência de distúrbios endócrinos em pacientes oncológicos após tratamento com medicamentos imunobiológicos. A coleta dos dados será realizada por meio da análise de prontuários em serviços de saúde especializados em oncologia na cidade de Belém, tendo como instrumento de coleta um questionário elaborado pelos pesquisadores.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Identificar a existência e a etiologia dos principais distúrbios endócrinos que surgem em decorrência do uso de medicamentos imunobiológicos.

**Objetivo Secundário:**

Identificar quais órgãos endócrinos são mais suscetíveis a sofrer alterações mediante tratamento com os medicamentos em questão; Descrever os principais sinais e sintomas encontrados em pacientes com afecções em órgãos endócrinos após uso de imunobiológicos; Identificar achados laboratoriais evidenciando tais alterações endócrinas após início de tratamento com imunobiológicos.

**Endereço:** Av. Governador José Malcher, 1963  
**Bairro:** São Brás **CEP:** 66.060-232  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**Telefone:** (91)4009-9100 **E-mail:** cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 4.246.907

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O risco evidenciado nesse tipo de pesquisa é que as informações sejam acessadas e divulgadas, revelando a identidade dos participantes. Este risco será controlado por meio da numeração que será atribuída a cada participante preservando a identidade dos mesmos. Os pesquisadores se comprometem em salvaguardar os protocolos de pesquisa e suas respectivas informações, garantindo que os dados sejam utilizados apenas para apresentação e publicação em eventos de caráter científico.

**Benefícios:**

A presente pesquisa tem como benefício a identificação de pacientes que manifestam eventos adversos imunomediados devido ao uso de terapia com imunobiológicos, visto que essas condições podem ser frequentemente subnotificadas e não tratadas corretamente. Portanto, o trabalho proporcionará aos pesquisadores maior conhecimento sobre o tema abordado, gerando a possibilidade de instituir estratégias de detecção precoce desses agravos no Serviço de Oncologia onde o estudo será realizado. Ademais, a pesquisa será importante para a comunidade médica e científica, pois contribui com a evolução do conhecimento dessa população sobre um tema que possui grande impacto na saúde dos pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Factível.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

Nenhuma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

ver acima.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963  
 Bairro: São Brás CEP: 66.060-232  
 UF: PA Município: BELEM  
 Telefone: (91)4009-9100 E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 4.246.907

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1581026.pdf	25/08/2020 17:52:59		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	17/07/2020 15:22:01	Matheus Sousa Alves	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	17/07/2020 15:19:31	Matheus Sousa Alves	Aceito
Outros	Curriculo_Matheus.pdf	17/07/2020 15:17:01	Matheus Sousa Alves	Aceito
Outros	Curriculo_Marcia.pdf	17/07/2020 15:16:17	Matheus Sousa Alves	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_IMUNOBIOLOGICOS.pdf	16/07/2020 23:12:03	Matheus Sousa Alves	Aceito
Outros	TCUD.pdf	16/07/2020 23:07:09	Matheus Sousa Alves	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ACEITE_ORIENTADOR.pdf	16/07/2020 23:05:56	Matheus Sousa Alves	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ACEITE.pdf	16/07/2020 23:04:59	Matheus Sousa Alves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Imunobiologicos.docx	16/07/2020 23:03:14	Matheus Sousa Alves	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	16/07/2020 22:47:34	Matheus Sousa Alves	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELEM, 30 de Agosto de 2020

Assinado por:  
**PATRICK ABDALA FONSECA GOMES**  
 (Coordenador(a))

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963  
 Bairro: São Brás CEP: 66.060-232  
 UF: PA Município: BELEM  
 Telefone: (91)4009-9100 E-mail: cep@cesupa.br