

**Imunoterapia no Cancro do Pulmão de Não
Pequenas Células
– Tolerância e Efeitos secundários**
Versão Final

Madalena Maria Grilo Lourenço

Dissertação para obtenção de Grau de Mestre em

Medicina

(Mestrado Integrado)

Orientador: Dr. Luís Manuel de Matos Silva Ferreira

Co-Orientadora: Dra. Maria De La Saete Beirão Valente

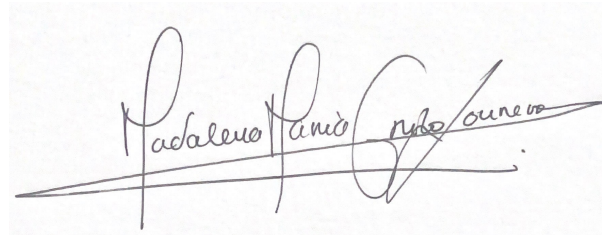
Julho de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Madalena Maria Grilo Lourenço, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 44393 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extractos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 25 /06 /2025

A handwritten signature in black ink on a light background. The signature is written in a cursive style and reads "Madalena Maria Grilo Lourenço". There is a horizontal line drawn across the signature.

(Madalena Maria Grilo Lourenço)

*“Eu não meti o barco ao mar
P’ra ficar pelo caminho.”*

Agradecimentos

Início com um especial agradecimento ao Dr. Luís, pela total disponibilidade, profissionalismo e dedicação, e à Dra. Salete pela sua proatividade e excelência. Aos dois, agradeço todo o apoio e ajuda, e certamente que os levo como exemplo para o meu futuro profissional.

Agradeço também ao Dr. Dário Ferreira pela sua constante disponibilidade e paciência em me ajudar com toda a estatística envolvida neste trabalho de investigação.

Aos meus pais, que não tiram folga do amor e que acreditam sempre em mim. Ao meu Pai, que é exemplo constante e que carrega as palavras mais sábias, nunca me deixando desistir. À minha Mãe, que vive todos os meus momentos e que, como por magia, faz chegar os seus abraços quentes e fortes ao frio da Cidade Neve. Carrego o sossego de poder voltar, porque onde vocês não estiverem, nunca será casa!

Às minhas irmãs, de quem sigo o exemplo de perseverança e luta para conquistar as batalhas da vida. E aos meus cunhados por trazerem mais sabedoria à minha vida.

A quem também é família – Madrinha, Ana, Paulo, João, Clara, Pedro, Tia Maria, Tio Macedo, Ana, e Inês, agradeço por estarem sempre ao meu lado nesta longa e aventureira jornada que se tornou estudar medicina.

Aos amigos que a Covilhã me deu – à Cláudia pelo apoio incondicional, ao Nuno por toda a sabedoria e alegria, à Daniela pela sempre disponibilidade em ajudar, ao André pela coragem, ao Ricardo pela gargalhada contagiante, à Beatriz pelos abraços e ao Amaral por nos ensinar sempre a relativizar, um grande obrigado! E também a todos aqueles com quem cruzei caminho e que fizeram desta jornada uma das mais bonita.

A ti, Francisco, um gigante bem-haja por seres amigo, companheiro, amor e cúmplice destas e de todas as jornadas repletas de altos e baixos, que fazem parte do nosso ontem e do hoje.

Resumo

Introdução:

O cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) representa a maioria dos casos de cancro do pulmão e é uma das principais causas de mortalidade por doença oncológica a nível mundial. A introdução da imunoterapia revolucionou o tratamento destes doentes, apesar dos efeitos adversos que importa conhecer melhor na prática clínica.

Objectivos:

Avaliar a tolerância e os efeitos secundários associados à imunoterapia, em monoterapia ou em associação com a quimioterapia, em doentes com CPNPC em contexto real.

Materiais e Métodos:

Estudo observacional retrospectivo, que incluiu 124 doentes com CPNPC tratados com imunoterapia nos serviços de Pneumologia dos hospitais da Guarda e da Covilhã, entre Julho de 2022 e Outubro de 2024. Foram analisados os efeitos adversos e a sua relação com idade, sexo, hábitos tabágicos, comorbilidades, linha de tratamento e fármaco utilizado.

Resultados:

Verificou-se que, apesar da generalidade dos doentes tolerar bem a terapêutica, uma percentagem relevante apresentou pelo menos um efeito secundário. As toxicidades mais frequentemente observadas foram as cutâneas, endócrinas e respiratórias. A maioria dos efeitos foi de grau ligeiro a moderado. Não se observaram associações estatisticamente significativas entre a ocorrência de efeitos adversos e algumas das variáveis analisadas como a idade, o género, os hábitos tabágicos ou a linha de tratamento. Não se verificou qualquer associação estatisticamente significativa entre a presença de comorbilidades e a ocorrência de efeitos secundários. Ainda assim, algumas podem potenciar o aparecimento dos efeitos secundários pelo que requerem vigilância terapêutica adequada.

Conclusões:

A imunoterapia mostra-se eficaz e globalmente bem tolerada nos doentes com CPNPC. A maximização dos seus benefícios terapêuticos requer uma monitorização atenta e uma gestão precoce dos efeitos secundários. Este estudo reforça ainda a importância de uma abordagem personalizada e multidisciplinar no acompanhamento dos doentes.

Palavras-chave: Cancro do pulmão de não pequenas células; imunoterapia; tolerância; efeitos secundários; PD-1; PD-L1; ICIs; *pembrolizumab*; *nivolumab*; *cemiplimab*

Abstract

Introduction:

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for most of the lung cancer cases, and remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. The introduction of immunotherapy has revolutionized the treatment of these patients, despite the adverse effects that require closer understanding in clinical practice.

Objectives:

To evaluate the tolerance and side effects associated with immunotherapy, either as monotherapy or in combination with chemotherapy, in patients with NSCLC in a real-world setting.

Materials and Methods:

This was a retrospective observational study that included 124 patients with NSCLC treated with immunotherapy in the Pulmonology Departments of the hospitals in Guarda and Covilhã between July 2022 and October 2024. Adverse effects and their relationship with age, sex, smoking status, comorbidities, line of treatment, and drug used were analyzed.

Results:

Although most patients tolerated the therapy well, a relevant proportion experienced at least one side effect. The most frequently observed toxicities were cutaneous, endocrine, and respiratory. Most adverse effects were mild to moderate in severity. No statistically significant associations were found between the occurrence of adverse effects and variables such as age, sex, smoking status, or line of treatment. Likewise, no statistically significant association was observed between comorbidities and the occurrence of side effects. Nevertheless, certain comorbidities may contribute to the development of adverse effects, thus requiring appropriate therapeutic monitoring.

Conclusions:

Immunotherapy appears to be effective and generally well tolerated in patients with NSCLC. Maximizing its therapeutic benefits requires careful monitoring and early management of side effects. This study also highlights the importance of a personalized and multidisciplinary approach in patient care.

Keywords: Non-small cell lung cancer; immunotherapy; tolerance; side effects; PD-1; PD-L1; ICIs; pembrolizumab; nivolumab; cemiplimab

Índice

Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract	xi
Índice.....	xiii
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Gráficos	xix
Lista de Acrónimos	xxi
1 - Introdução.....	1
2 - O Cancro	3
2.1 - O que é o Cancro?	3
2.2 - O Cancro em Números	4
3 - O Cancro do Pulmão.....	7
3.1 - Epidemiologia	7
3.2 - Patologia e Etiologia	8
3.3 - Factores de Risco e Prevenção	9
3.4 - Apresentação Clínica do Cancro do Pulmão	10
3.5 - Diagnóstico e Estadiamento.....	13
3.6 - Tratamento do CPNPC	15
3.6.1 - Opções de Tratamento para o CPNPC no estadio inicial (Estádios I e II)	16
3.6.2 - Opções de Tratamento para o CPNPC localmente avançado (Estadio III).....	17
3.6.3 - Opções de Tratamento para o CPNPC metastático (Estadio IV)	18
3.7 - Imunoterapia	19
3.7.1 - Imunoterapia no CPNPC	22
3.8 - Efeitos Secundários do Tratamento do CPNPC.....	23
3.8.1 - Efeitos Secundários da Cirurgia	23
3.8.2 - Efeitos Secundários da Quimioterapia	24
3.8.3 - Efeitos Secundários da Radioterapia	25
3.8.4 - Efeitos Secundários das Terapêuticas Alvo e Agentes Antiangiogénicos	26
3.8.5 - Efeitos Secundários da Imunoterapia.....	27
4 - Materiais e Métodos	31
5 - Resultados.....	35
6 – Discussão	51
7 – Conclusão.....	57
8 – Referências Bibliográficas	59
9 - Anexos.....	73

Lista de Figuras

Figura 1: Divisão Histológica do Cancro do Pulmão (8)	14
Figura 2: Estadios no Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células (37).....	16
Figura 3: Efeitos secundários frequentes em tratamento com inibidores de checkpoints (56,120)	28
Figura 4: Selecção de participantes do estudo	31

Lista de Tabelas

Tabela 1: Efeitos Secundários das Terapias Alvo no CPNPC (85)	27
Tabela 2: Severidade e frequência de alguns efeitos.....	29
Tabela 3: Descrição do número e tipo de efeitos secundários hematológicos e bioquímicos	38
Tabela 4: Descrição do número e tipo de efeitos secundários cutâneos	38
Tabela 5: Descrição do número e tipo de efeitos secundários endócrinos	39
Tabela 6: Descrição do número e tipo de efeitos secundários hepáticos	39
Tabela 7: Descrição do número e tipo de efeitos secundários renais	39
Tabela 8: Descrição do número e tipo de efeitos secundários gastrointestinais.....	40
Tabela 9: Descrição do número e tipo de efeitos secundários respiratórios	40
Tabela 10: Descrição do número e tipo de casos de toxicidades musculoesqueléticas.....	40
Tabela 11: Descrição do número e tipo de alterações mucosas.....	41
Tabela 12: Descrição do número e tipo de alterações vasculares	41
Tabela 13: Descrição do número e tipo de outros efeitos secundários	41
Tabela 14: Relação entre cada efeito secundário e o número de doentes que o manifestaram por linha de tratamento	42
Tabela 15: Comparação do nº de ciclos entre grupos com / sem efeitos secundários	43
Tabela 16: Distribuição da ausência e presença de efeitos secundários segundo o fármaco utilizado.....	45
Tabela 17: Comorbilidades encontradas na amostra em estudo	46

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Distribuição da totalidade dos doentes por género.....	35
Gráfico 2: Distribuição da totalidade dos doentes por tipo histológico	35
Gráfico 3: Distribuição da totalidade dos doentes por idade.....	36
Gráfico 4: Relação entre idade e tipo histológico.....	37
Gráfico 5: Distribuição da totalidade dos doentes por hábitos tabágicos	38
Gráfico 6: Distribuição do número de efeitos secundários nas diferentes categorias consideradas por linha de tratamento	42
Gráfico 7: Distribuição do número de doentes com e sem efeitos secundários de acordo com o género.....	44
Gráfico 8: Odds Ratio (Exp (B)) das 16 comorbilidades incluídas no modelo de regressão logística binária para prever a ocorrência de efeitos secundários à imunoterapia	47
Gráfico 9: Distribuição da totalidade dos doentes por estadiamento do CPNPC	48

Lista de Acrónimos

ADC: Adenocarcinoma

ALK: *Anaplastic Lymphome Kinase*

ANOVA: Análise de Variância

CHUCB: Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

CPNCP: Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células

CPPC: Cancro do Pulmão de Pequenas Células

CTLA-4: *Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Protein 4*

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

E.U.A.: Estados Unidos da América

EBUS: Ecoendoscopia Brônquica

EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*

EMA: Agência Europeia do Medicamento

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

HTA: Hipertensão Arterial

ICI: Inibidores de Checkpoint Imunológico

IO: Imunoterapia

irAEs: Efeitos Adversos Relacionados com o Sistema Imunitário

KRAS: *Kirsten rat sarcoma vírus*

MIE: Membro Inferior Esquerdo

nAChRs: Receptores Nicotínicos da Acetilcolina

NSCLC: *Non-small Cell Lung Cancer*

PD-1: *Programmed Cell Death-1*

PD-L1: *Programmed Cell Death-1 Ligand*

PET/TC: Tomografia por Emissão de Positrões Associada à Tomografia Computorizada

PTHrP: Proteína Relacionada com a Hormona Paratiroideia

QT: Quimioterapia

ROS1: *Repressor of Silencing 1*

SABR: *Stereotactic Ablative Body Radiotherapy*

SBRT: Radioterapia Corporal Estereotáxica

SCC: Carcinoma de Células Escamosas

SIADH: Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormona Antidiurética

TAC CE: Tomografia Axial Computorizada com Contraste Endovenoso

TMB: Carga Mutacional Tumoral

TNM: Tumor, Nódulo, Metástase

TP53: *Tumor Protein 53*

TVP: Trombose Venosa Profunda

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

O presente trabalho de investigação foi escrito segundo o antigo Acordo Ortográfico da língua portuguesa.

1 - Introdução

O cancro do pulmão é considerado uma das principais causas de morte a nível mundial, sendo que mais de 80% dos cancros do pulmão são de não pequenas células (CPNPC)(1).

Há mais de um século que se acredita que a imunidade tenha um papel fundamental no aparecimento dos tumores, na sua evolução e no seu tratamento (2). Uma das muitas características da célula tumoral é a sua capacidade de evasão à imunidade. O PD-1 (programmed cell death-1) é um receptor coestimulatório negativo que está primariamente expresso na superfície das células T activadas. A sua ligação a um dos seus ligandos, PD-L1 ou PD-L2, pode inibir a resposta citotóxica dos linfócitos T.

Durante muitos anos a opção de tratamento para os doentes diagnosticados com CPNPC limitava-se à quimioterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina), e que apresentava uma sobrevivência global curta e limitada. Na última década, surgiram diferentes classes de medicamentos, incluindo os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), o que resultou numa mudança do paradigma no tratamento destes doentes. Os inibidores de PD-1 (*programmed cell death-1*) e PD-L1 (*programmed cell death-1 ligand*) transformaram o prognóstico dos doentes com CPNPC, contribuindo para a diminuição da mortalidade (1).

Actualmente, são conhecidos pela ciência alguns dos efeitos secundários associados à imunoterapia como linha de tratamento no cancro do pulmão de não pequenas células, e por isso, o principal objectivo desta tese foi o de conhecer, *in loco*, em doentes acompanhados nos serviços de pneumologia da Unidade Local de Saúde da Guarda e do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, qual a tolerância à imunoterapia em monoterapia como primeira linha e linhas subsequentes de tratamento, bem como os efeitos secundários registados. Foram analisados doentes que efectuaram, em algum momento do seu tratamento, imunoterapia com *pembrolizumab*, *nivolumab* ou *cemiplimab*.

Assim, utilizando a casuística existente, procurou-se caracterizar a amostra, conhecer o impacto de hábitos tabágicos, da idade, do género, de comorbilidades e de outros factores, de forma a estabelecer uma relação entre aquilo que é descrito e conhecido pela comunidade científica e médica, e o que corresponde à realidade dos dois grupos de doentes com CPNPC deste estudo.

Acredito que as conclusões deste estudo possibilitem alguns benefícios para o futuro, e que permitam às equipas multidisciplinares que acompanham estes doentes, considerar técnicas que ajudem na redução de efeitos secundários, bem como na melhor adesão e progressão do tratamento.

2 - O Cancro

2.1 - O que é o Cancro?

As incontáveis contribuições da investigação científica e clínica classificam o cancro como um conjunto de doenças caracterizadas pela divisão celular descontrolada e, apontam como fundamental perceber que diferentes tipos de cancro partilham determinadas características conhecidas como *hallmarks of cancer*, nomeadamente: a sustentação do sinal de proliferação, a evasão dos supressores de crescimentos, a resistência à apoptose, o potencial replicativo ilimitado, a promoção da angiogénese, a invasão de tecidos adjacentes e consequente metastização, a desregulação do metabolismo celular e, a evasão da destruição imunitária.

Os *hallmarks*, ou marcadores do cancro, são adquiridos através de mutações no material genético de células saudáveis, que podem ser herdadas, quando transmitidas de geração em geração e que correspondem a 10% de todos os casos de cancro, ou somáticas, correspondentes aos restantes 90% e que, são adquiridas ao longo da vida por erros ocorridos durante a divisão celular, ou por exposição a factores de risco modificáveis como o tabagismo, a radiação UV e/ou outras substâncias químicas cancerígenas (3). Estas características são fundamentais para entender a biologia do cancro e para o desenvolvimento de terapias direccionadas, como a imunoterapia.

O cancro é então uma doença complexa, com processos multifactoriais e, influenciada por alterações que possibilitam às células cancerígenas adquirir características que lhes permitem estabelecer interações com o microambiente tumoral, promovendo a sua sobrevivência. Estas células dependem não só de oncogenes – genes que, quando mutados, promovem a desregulação do crescimento e divisão celular, contribuindo para o desenvolvimento do cancro, mas também de genes não oncogénicos, essenciais para a sua sobrevivência. Estes últimos genes têm como função ajudar as células tumorais a lidar com o stress inerente ao crescimento descontrolado, bem como às condições adversas do microambiente tumoral (4).

Assim, pela sua importância para as células cancerígenas, a compreensão e estudo destas duas entidades é fundamental e promissora para o desenvolvimento de novos tratamentos e para o aumento da sua eficácia.

Felizmente, aliado ao avanço da tecnologia, a compreensão desta doença tem demonstrado que o *cancro de cada doente é único*. Por isso, um estudo mais personalizado que incida nas características moleculares que distinguem diferentes tipos de cancro, permite a implementação de terapias mais eficazes, como o traçar do perfil tumoral (3).

O objectivo da medicina actual é o de oferecer a cada doente a melhor hipótese possível de cura e, conseqüentemente, de uma vida longa e saudável, considerando os desafios a curto e longo prazo de quem sobrevive a esta doença.

2.2 - O Cancro em Números

O cancro, *tumor maligno formado pela multiplicação desordenada de células de um tecido ou de um órgão*, é um dos maiores problemas de saúde a nível mundial, bem como um desafio constante na medicina moderna, já que representa um tão elevado número de mortes. Em 2020, 2,7 milhões de pessoas na União Europeia foram diagnosticadas com cancro, e mais de 1,3 milhões de pessoas perderam a vida, incluindo 2 000 jovens (5).

Ao contrário do que acontecia há algumas décadas, é hoje registada uma maior incidência de cancro em países com rendimento médio a baixo, afectando por isso a generalidade do globo. Estima-se que até 2030, e prevendo um aumento anual de 1% na incidência e mortalidade do cancro, o número de novos casos ultrapasse os 25 milhões e as mortes anuais os 17 milhões (6).

Os custos dos cuidados de saúde relacionados com o cancro têm demonstrado uma tendência substancial de crescimento devido à maior utilização de recursos para introdução de novas técnicas de diagnóstico e, à inovação e implementação de tratamentos mais personalizados. Na União Europeia, os custos associados ao cancro registados em 2009 foram de 126 mil milhões de euros, apresentando uma tendência para aumentar devido ao envelhecimento demográfico e aumento da esperança média de vida. Desta forma, e para assegurar a continuidade de diagnósticos e tratamentos adequados a esta patologia, é crucial garantir-se financiamento a nível mundial (6).

Para um correcto diagnóstico desta doença, deve-se identificar a presença de cancro através de variados exames, assim como a sua extensão para classificação e estadiamento. Os resultados dos exames, em conjunto com factores característicos de cada doente, podem determinar o prognóstico da doença e a sua evolução, desempenhando um papel importante na definição de estratégias terapêuticas.

A detecção precoce desempenha um papel crucial na resposta terapêutica e na sobrevivência, apesar de ter ficado aquém do desejável pela pandemia de COVID-19 que assolou o mundo. Portugal, através dos serviços de cuidados primários, disponibiliza programas de rastreio para os cancros da mama, colo do útero e colorretal, que em 2022 recuperaram a adesão, mas que apontam grandes desigualdades entre diferentes grupos populacionais (7)

Desta forma, com a principal motivação de reduzir a incidência de cancros evitáveis e de melhorar a sobrevivência e qualidade de vida, foi implementada uma *Estratégia Nacional de Luta contra o Cancro* em consonância com o mesmo plano europeu, que assenta em quatro pilares: prevenção, detecção precoce, diagnóstico e tratamento, e sobrevivência.

3 - O Cancro do Pulmão

3.1 - Epidemiologia

Entre os vários tipos de cancro, o cancro do pulmão destaca-se como um dos mais incidentes e letais em ambos os géneros, sendo responsável por elevadas taxa de morbilidade e mortalidade a nível mundial (8).

A Europa, apesar de representar menos de 10% da população mundial, regista 25% de todos os casos de cancro, tendo registado em 2020 um valor de quase três milhões de diagnósticos desta doença, com o cancro do pulmão a ser um dos tipos mais comuns (9).

As taxas de cancro do pulmão nos países em desenvolvimento são inferiores aos países desenvolvidos, cenário que se poderá alterar uma vez que a incidência e a mortalidade apresentaram um ligeiro aumento nos últimos anos (8).

Seria expectável que em Portugal, no ano de 2022, o padrão apresentado de novos casos fosse semelhante ao da União Europeia. Considerando os 677 novos casos de cancro por 100 000 homens, o cancro do pulmão representou 79 casos, um valor inferior ao registado para o cancro da próstata (140 casos) e para o cancro colorretal (114 casos).

No que diz respeito ao género feminino, a incidência prevista de cancro foi muito mais reduzida, uma vez que o número de novos casos por 100 000 habitantes foi de 460, uma taxa 32% inferior à dos homens. As principais localizações foram a mama com 143 casos registados, o colón ou recto, com 63 casos diagnosticados, a tiróide com 31 diagnósticos, e o pulmão com 28 novos casos (7).

O cancro do pulmão é a principal causa de morte por cancro no género masculino na Europa, atingindo o pico no final da década de 1980 e tendo-se observado uma gradual diminuição. No entanto, no género feminino, ao contrário do que acontece nos E.U.A., a mortalidade tem vindo a aumentar, tendência oposta ao cancro da mama (8).

Em Portugal, cerca de 70% a 80% dos casos de cancro do pulmão são diagnosticados tardiamente, o que, para além de limitar a resposta terapêutica às opções de tratamento, tem a sua influência nos valores de mortalidade associados a esta doença (10).

A Organização Mundial da Saúde prevê que as mortes por cancro do pulmão em todo o mundo continuem a aumentar, não só pelo decréscimo da qualidade do ar de alguns países, como pelo aumento da poluição e da exposição a outros factores de risco, mas principalmente devido ao crescimento do consumo global de tabaco, com mais de mil milhões de fumadores (8).

3.2 - Patologia e Etiologia

Os pulmões, que do sistema respiratório fazem parte, têm como função principal a ventilação e a homeostasia que dela advém. O ar inalado com substâncias potencialmente nocivas, atravessa uma rede de brônquios e bronquíolos até aos alvéolos, onde ocorrem as trocas gasosas.

É nos brônquios que estão as células estaminais pluripotentes do pulmão, que são capazes de regenerar o epitélio pulmonar após agressão e lesões, e que, por esse mesmo motivo, são alvo de constantes investigações para melhor se definir o seu papel nas doenças pulmonares, incluindo o cancro do pulmão (11).

Quando há a inalação de um componente cancerígeno, a interacção do mesmo com o epitélio das vias aéreas superiores e inferiores leva à formação de fragmentos de DNA ligados covalentemente a um composto carcinogénico. Estas novas ligações covalentes resultam numa conformação alterada do DNA, provocando a sua adução (8).

Os processos de reparação podem levar à eliminação desta alteração no material genético, restaurando o DNA, ou, em alternativa, estas células modificadas sofrem apoptose. Se, no entanto, os supracitados processos falharem, esta alteração do DNA traduz-se em alterações genómicas. Estes parecem ser eventos-chave na patogénese do cancro do pulmão, especialmente se ocorrerem em oncogenes e genes supressores de tumores (8).

A patogénese do cancro do pulmão também é influenciada pela componente genética, relacionando-se com a susceptibilidade que um indivíduo possui para desenvolver esta patologia, com ou sem exposição a factores de risco.

A etiologia do cancro do pulmão envolve assim múltiplos factores de risco, sendo o tabagismo o principal agente causador desta patologia. O consumo de tabaco é responsável por mais de 80% dos casos de cancro do pulmão. Apesar dos fumadores possuírem um risco 20 a 30 vezes superior ao de não fumadores, o tabagismo passivo também está associado à doença, estimando-se que cerca de 10% a 25% dos cancros do pulmão em todo o mundo digam respeito a pessoas não fumadoras (8), (12).

A exposição à poluição atmosférica e às suas partículas finas em áreas urbanas e industrializadas, o contacto com o radão e exposição a outras substâncias como o amianto (utilizado em materiais de construção e isolamento térmico) aumenta significativamente o risco desta doença (13).

Apesar da maioria dos casos registados estarem associados a factores ambientais, as alterações genéticas em genes como EGFR, TP53 e ALK, embora menos comuns, podem aumentar a predisposição para o desenvolvimento de cancro do pulmão, especialmente em pessoas não fumadoras. A presença de doenças pulmonares crónicas num indivíduo,

nomeadamente a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) e/ou a fibrose pulmonar, também se associam a um aumento do risco para desenvolvimento de cancro do pulmão.

Assim, conclui-se que a etiologia do cancro do pulmão, apesar de ter como principal causa o tabagismo, é multifactorial, e por isso a compreensão de todos estes factores torna-se fundamental para a implementação de estratégias de prevenção e de detecção precoce, fundamentais para a diminuição da incidência e mortalidade da doença (8).

3.3 - Factores de Risco e Prevenção

No início do século XX, o cancro do pulmão era uma doença rara (11). No entanto, o aumento à exposição de fumo de tabaco e a outros factores de risco desencadeadores da doença contribuíram consideravelmente para o aumento do número de casos registados em todo o mundo (14).

Actualmente, e apesar dos múltiplos trabalhos de investigação em curso, não se conhece nenhuma substância que seja eficiente para evitar o aparecimento de cancro do pulmão. Sabe-se, no entanto, que o tabaco é responsável por mais de 80% de todos os casos, observando-se uma relação de proporcionalidade directa entre o número de cigarros fumados por dia, a intensidade de inalação e a duração da prática, com o risco de uma pessoa vir a desenvolver a doença (15).

A Agência Internacional para a Investigação do Cancro identificou pelo menos 50 agentes carcinogénicos no fumo do tabaco, que afectam as vias aéreas na sua totalidade. No entanto, é a nicotina o agente responsável pela dependência ao cigarro, ligando-se aos receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChRs) e aumentando o número de neurotransmissores que resultam no desenvolvimento da forte dependência associada ao tabaco e aos seus produtos (8).

Os factores de risco não relacionados com o tabagismo incluem a exposição ocupacional ao crómio, cádmio, sílica e níquel, bem como a fumo passivo e a poluentes atmosféricos e, a existência de doenças pulmonares prévias, como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) e a fibrose pulmonar (8). No caso particular do amianto, quando este composto se combina com o fumo do tabaco, o risco de se desenvolver cancro do pulmão aumenta em 40 vezes (14).

Na ausência de qualquer dos factores de risco enumerados, a susceptibilidade genética ao cancro do pulmão é um importante parâmetro predisponente para o desenvolvimento da doença, estimando-se que 10 a 25% dos casos em todo o mundo ocorrem em pessoas nunca fumadoras – indivíduos que fumaram menos de 100 cigarros ao

longo da vida. Os cancros que surgem nestas pessoas afectam principalmente as vias aéreas distais, sendo que a histologia de adenocarcinoma tem maior predilecção pelo género feminino (8).

A prevenção do cancro do pulmão passa essencialmente por evitar os factores de risco, principalmente o tabaco. A cessação tabágica reduz significativamente o risco de cancro do pulmão, mesmo após anos de consumo (16).

Adoptar uma alimentação saudável, com uma dieta rica em frutas e vegetais, bem como a prática regular de exercício físico melhorando a função pulmonar e fortalecendo o sistema imunitário, são também medidas fundamentais para a prevenção de esta e qualquer outra patologia.

Fazer rastreios em grupos de risco como fumadores crónicos é também considerada uma medida preventiva e essencial para detectar a neoplasia numa fase precoce e ainda sem sintomas, utilizando-se essencialmente a tomografia computadorizada de baixa dose, tornando as hipóteses de tratamento mais eficazes (16). Os rastreios, como principal função, devem tentar reduzir o número de casos registados a nível mundial, e para isso obedecerem a uma validação científica em termos de sensibilidade e especificidade. Para além disso, de forma a atingirem mais pessoas, é fundamental que sejam baixo risco e acessíveis (8).

Parar de fumar parece então ser a medida mais eficaz para prevenir o cancro do pulmão, sendo por isso premente a contínua sensibilização e literacia sobre os efeitos nocivos do tabaco, especialmente em países onde as taxas de consumo permanecem elevadas. Embora as iniciativas para reduzir o tabagismo tenham sido relativamente bem-sucedidas no mundo ocidental, é necessário um esforço constante para promover a cessação tabágica e minimizar a exposição ao fumo passivo (14).

A implementação de políticas uniformes para restringir o fumo em locais públicos é uma medida fundamental para a saúde pública e, para que seja possível prevenir o maior número de novos casos da doença.

3.4 - Apresentação Clínica do Cancro do Pulmão

A maioria dos doentes com cancro do pulmão apresenta, habitualmente, manifestações clínicas quando a doença já se encontra num estadio avançado, reflectindo a agressividade biológica e a possibilidade de existência de metástases (17).

Os sintomas apresentados pelos doentes podem resultar dos efeitos locais do tumor, da disseminação regional ou à distância, ou de síndromes paraneoplásicas. Um estudo realizado em 2014 concluiu que aproximadamente três quartos dos doentes que nunca

realizaram rastreios apresentam um ou mais sintomas no momento do diagnóstico e que, os mais comuns são a tosse (55%), dispneia (45%), dor (38%) e perda de peso (36%) (18).

Os sintomas associados directamente à localização do tumor primário são: tosse, hemoptises, sibilâncias e dispneia (8).

A tosse *de novo* em fumadores ou ex fumadores pode levantar a suspeita de cancro do pulmão, apresentando-se como um dos principais sintomas no momento do diagnóstico (19).

Já as hemoptises ocorrem em 15 a 30% dos doentes, sendo que a probabilidade de se diagnosticar cancro num doente com um episódio de hemoptises é de 3 a 34%, dependendo da idade e dos hábitos tabágicos (20).

A dispneia, ou falta de ar, é um sintoma comum verificando-se em 25 a 40% dos casos. No entanto, pode estar associada a muitas outras patologias, nomeadamente pneumonia obstrutiva, atelectasia, pneumotórax, derrame pleural ou pericárdico, entre outros (19).

O estridor, a toracalgia, a rouquidão, a disfagia e a paralisia diafragmática, assim como a síndrome da veia cava superior, são sintomas associados à invasão local ou compressão de estruturas adjacentes (8). Estes sintomas podem estar associados a estadios avançados da doença e requerem diagnóstico preciso para determinar o tratamento adequado.

A dor torácica, presente em 20 a 40% dos doentes com cancro do pulmão, é geralmente ipsilateral ao tumor primário e persistente, causada pela extensão para o mediastino, pleura e/ou parede torácica. Pode resultar de um envolvimento directo da pleura ou de uma pneumonia obstrutiva (21), (22).

A rouquidão é mais frequente em fumadores e, pode ser uma consequência quer do cancro laríngeo como do cancro do pulmão, devido ao envolvimento do nervo laríngeo recorrente (23).

O envolvimento pleural manifesta-se por um espessamento pleural ou por efusão pleural maligna e, embora esta última possa causar tosse e falta de ar, estima-se que um quarto dos pacientes com cancro do pulmão e metástases pleurais sejam assintomáticos (24).

O cancro do pulmão pode espalhar-se por qualquer parte do corpo – aquilo que se entende por disseminação metastática, que pode resultar em sintomas iniciais ou ocorrer no curso da doença. Os locais mais comuns das metástases são o cérebro, osso, fígado e glândulas supra-renais, acompanhadas de sintomas constitucionais (6).

A metástase óssea é frequentemente sintomática, apresentando-se com dor dorsal, torácica e/ou membros superiores, bem como níveis séricos de fosfatase alcalina elevados.

Aproximadamente 20% dos doentes com CPNPC apresentam metástases ósseas no momento do diagnóstico (25).

Por outro lado, apesar de raramente apresentarem sintomatologia, as glândulas supra-renais são um local comum de metastização, já que ocorrem em 40% dos casos (26). Habitualmente, não causam insuficiência adrenal, a não ser que ambas as glândulas sejam significativamente afectadas.

As manifestações neurológicas do cancro do pulmão incluem metástases e síndromes paraneoplásicas. Os sintomas das metástases no SNC incluem dor de cabeça, vômitos, perda de campo visual, hemiparesia, défices nos nervos cranianos e convulsões.

As metástases sintomáticas no fígado são raras no início da doença e, por isso, utilizando a tomografia computadorizada (TC) ou exames que indiquem anomalias nas enzimas hepáticas, podem ser detectadas metástases assintomáticas. Alguns estudos realizados em autópsias permitiram concluir que não só a incidência de metástases hepáticas aumenta à medida que a doença avança, como estão presentes em mais de 50% dos doentes com CPNPC (26).

A presença de sintomas constitucionais – perda de peso, anorexia, fraqueza, fadiga, corrobora a premissa de que há um grande número de diagnósticos de cancro do pulmão feitos em estadios mais avançados, isto porque também estes sintomas se associam a muitas outras doenças, sendo por isso altamente inespecíficos. A perda de peso está associada a uma sobrevivência mais curta, e a fadiga é um sintoma que se vai tornando mais prevalente à medida que a doença progride.

Para além dos sintomas relacionados com a localização primária e com as metástases à distância, algumas manifestações clínicas do cancro do pulmão resultam de síndromes paraneoplásicas. A hipercalecémia, um dos primeiros exemplos relevantes, pode resultar da secreção tumoral de uma proteína relacionada com a hormona paratiroideia (PTHrP), ou, menos frequentemente, como consequência de metástases ósseas ou hiperparatiroidismo primário. Por outro lado, a SIADH – Síndrome de Secrecção Inapropriada de Hormona Antidiurética, é uma complicação frequentemente associada ao CPNPC, e que resulta em hiponatremia (27).

Assim, por ter uma manifestação tão variável, é importante fazer um seguimento atento dos doentes que apresentam um maior risco de desenvolverem cancro do pulmão e, continuar a alertar a população mundial do variados factores de risco que acometem o nosso dia a dia.

3.5 - Diagnóstico e Estadiamento

O cancro do pulmão mantém-se como uma das principais causas de mortalidade por doença oncológica a nível global, o que reforça a importância de métodos de diagnóstico, de uma equipa multidisciplinar e de estadiamento eficazes para orientar a decisão terapêutica e seleccionar o tratamento mais adequado, com a perspectiva de melhorar o prognóstico.

Diversas técnicas têm vindo a ser desenvolvidas e aplicadas com o objectivo de detectar precocemente a doença, avaliar a sua extensão e adequar a estratégia de tratamento a cada caso clínico.

A tomografia computadorizada de baixa dose tem-se demonstrado útil na detecção precoce do cancro do pulmão já que permite identificar lesões em estadios iniciais, especialmente em populações de alto risco. No entanto, subsistem algumas preocupações relativamente ao sobrediagnóstico de neoplasias que poderão ter um comportamento indolente e que não comprometem a sobrevida dos doentes. Por este motivo, é necessário um aprofundamento da evidência científica relativamente à utilização desta técnica como método de diagnóstico em indivíduos assintomáticos, mas com factores de risco (28).

A introdução da tomografia por emissão de positrões associada à tomografia computadorizada (PET/TC) permitiu um avanço significativo na avaliação do cancro do pulmão, com impacto positivo no diagnóstico, estadiamento e planeamento terapêutico. Apesar de altamente utilizado na prática clínica, a PET/TC apresenta algumas limitações em contextos específicos, nomeadamente em situações inflamatórias ou infecciosas, o que tem motivado o desenvolvimento de novos radiofármacos com maior sensibilidade e especificidade (29).

A ecoendoscopia brônquica (EBUS) tem vindo a assumir um papel de destaque no estadiamento mediastínico do CPNPC permitindo a excisão de gânglios linfáticos mediastínicos com elevada acuidade e de forma minimamente invasiva, possibilitando o consequente estudo histopatológico. Esta técnica substituiu, em muitos casos, a mediastinoscopia, o que reduziu a necessidade de procedimentos cirúrgicos bem como os custos associados. Contudo, a identificação de todas as metástases ganglionares, nomeadamente nas cadeias N2, continua a representar um desafio clínico (30).

O diagnóstico definitivo requer também a confirmação histológica que permite a distinção entre dois grandes grupos de cancro do pulmão: o de pequenas células (CPPC) e o de não pequenas células (CPNPC). Este último, do qual é foco esta dissertação, engloba vários subtipos histológicos: adenocarcinoma (ADC), carcinoma de células escamosas (SCC), carcinoma adenoescamoso, carcinoma de grandes células e carcinoma sarcomatóide. É frequente que os tumores pulmonares apresentem uma combinação de diferentes histótipos (8).

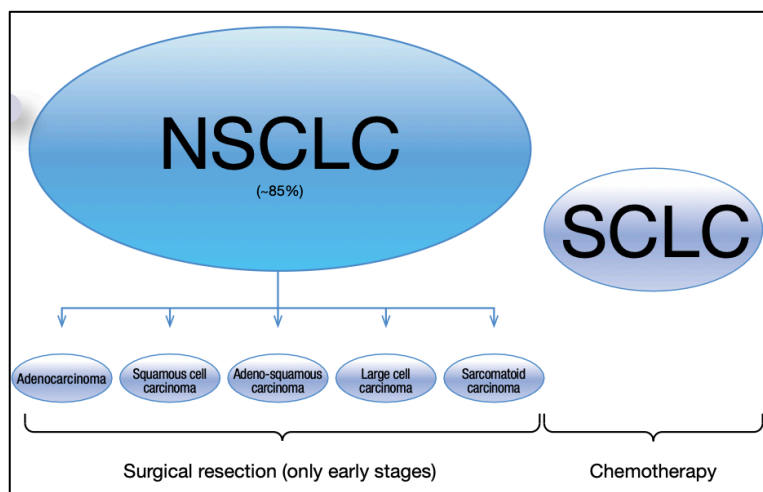


Figura 1: Divisão Histológica do Cancro do Pulmão (8)

Entre estes, o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas são os subtipos mais prevalentes, sendo que o adenocarcinoma tem vindo a tornar-se progressivamente mais frequente, particularmente entre mulheres (31).

Através do seu estudo, parece que os precursores dos adenocarcinomas são diferentes consoante a sua localização. Assim, pensa-se que os ADC localizados centralmente tenham a sua origem no epitélio glandular ou de revestimento dos brônquios, em contraste com os ADC localizados na unidade respiratória terminal, que têm provável origem nas células bronquiolares exócrinas (células de Clara) e/ou nos pneumócitos tipo II (8).

Os SCC geralmente desenvolvem-se após a metaplasia escamosa do epitélio respiratório, com posterior displasia, habitualmente como consequência da inflamação crónica das vias aéreas induzida pelo tabagismo (8).

Nos fumadores, é comum a ocorrência síncrona de múltiplos tipos de CPNPC, fenómeno explicado pela cancerização em campo (*field cancerization*), que reflecte alterações moleculares generalizadas do epitélio respiratório.

Além da caracterização histológica, a análise molecular tornou-se indispensável na prática clínica, especialmente com o advento das terapias-alvo e da imunoterapia. Testes genéticos para investigação de alterações nos genes EGFR, ALK, ROS1, KRAS, bem como a avaliação da expressão de PD-L1, são agora parte integrante do diagnóstico nos casos de CPNPC, influenciando directamente a escolha terapêutica (32).

Relativamente ao estadiamento do cancro do pulmão, este segue o sistema de estadiamento TNM (Tumor, Nódulo, Metástase), actualmente na sua 9ª edição introduzida em 2024 e que continua a ser a principal ferramenta utilizada. Este sistema permite uma descrição pormenorizada da extensão do tumor primário, do envolvimento dos gânglios linfáticos regionais e da presença ou ausência de metástases à distância. A combinação

destes parâmetros define o estadio clínico, que varia de I a IV, sendo que os estadios iniciais são potencialmente curáveis com cirurgia e/ou radioterapia, enquanto que os mais avançados requerem terapias sistémicas, como quimioterapia, imunoterapia e/ou terapias alvo. A correcta aplicação desta classificação é fundamental para a definição do prognóstico e para a selecção da estratégia terapêutica mais adequada (33,34).

Apesar dos clínicos poderem usufruir de todas estas ferramentas para um correcto diagnóstico do cancro do pulmão, um dos principais desafios na imagem oncológica reside na ocorrência de resultados falso-positivos e falso-negativos, especialmente na presença de focos metastáticos de pequenas dimensões. Lesões com menos de 4 mm, frequentemente observadas em metástases ganglionares, podem não ser detectadas pelos métodos de imagem actuais (35).

Adicionalmente, estudos recentes sugerem que a limitação do campo da PET/TC ao tórax e abdómen superior poderá ser suficiente para o estadiamento inicial da doença, com a vantagem de reduzir o tempo de exame, a exposição à radiação e os custos, sem comprometer significativamente a precisão diagnóstica (36).

Em suma, o diagnóstico e o estadiamento do cancro do pulmão representam não só um momento crucial na jornada do doente, mas também uma base importante sobre a qual assenta todo o plano terapêutico.

Apesar dos avanços tecnológicos, persistem limitações significativas, e por isso, a investigação contínua aliada à inovação e à organização de cuidados em centros especializados, serão determinantes para a melhoria dos resultados clínicos e para a personalização da abordagem terapêutica nesta patologia complexa.

3.6 - Tratamento do CPNPC

O tratamento do cancro do pulmão é determinado pelo tipo de cancro e pelo estadio de apresentação. Uma vez que este trabalho se foca no cancro do pulmão de não pequenas células, é importante entender que as diferenças na terapêutica são significativas consoante o estadiamento da doença.

As estratégias terapêuticas no CPNPC incluem cirurgia, quimioterapia que pode ser administrada sozinha ou em combinação com outros tratamentos, terapêutica-alvo, imunoterapia e/ou radioterapia. Os diferentes tipos de tratamento podem ser combinados, mas é imprescindível que seja feito um estudo apropriado do cancro, incluindo o seu estadiamento, o tipo de CPNPC, a condição do doente e a presença de comorbilidades (37).

ESTÁDIO IA (T1-N0-M0)	<ul style="list-style-type: none"> O tumor tem até 3 cm, encontra-se limitado ao pulmão e não atingiu os gânglios linfáticos adjacentes 	CPNPC em estádio inicial
ESTÁDIO IB (T2a-N0-M0)	<ul style="list-style-type: none"> O tumor tem entre 3-4 cm, ainda está limitado ao pulmão e não atingiu os gânglios linfáticos adjacentes 	
ESTÁDIO IIA (T2b-N0-M0)	<ul style="list-style-type: none"> O tumor tem entre 4-5 cm, ainda está limitado ao pulmão e não atingiu os gânglios linfáticos adjacentes 	
ESTÁDIO IIB (T1/2-N1-M0 ou T3-N0-M0)	<ul style="list-style-type: none"> O tumor tem até 5 cm e disseminou-se para os gânglios linfáticos adjacentes, mas não atingiu outras partes do corpo; ou O tumor tem entre 5-7 cm ou há mais que um tumor no mesmo lobo pulmonar; não se espalhou para os gânglios linfáticos adjacentes, mas pode ter invadido outras partes do pulmão, da via aérea ou áreas adjacentes fora do pulmão, como o diafragma 	
ESTÁDIO IIIA (T1/2-N2-M0 ou T3-N1-M0 ou T4-N0/1-M0)	<ul style="list-style-type: none"> O tumor tem até 5 cm, disseminou-se para os gânglios linfáticos mais distantes, mas não atingiu outras partes do corpo; ou O tumor tem entre 5-7 cm ou há mais que um tumor no mesmo lobo; disseminou-se para os gânglios linfáticos adjacentes e pode ter invadido outras partes do pulmão, da via aérea ou áreas adjacentes fora do pulmão, como o diafragma; ou O tumor tem mais que 7 cm e invade outros tecidos e estruturas; como o coração, a traqueia ou o esófago e não se disseminou para outras partes do corpo; ou há mais que um tumor em diferentes lobos do mesmo pulmão. O cancro pode ou não ter disseminado para os gânglios linfáticos adjacentes 	CPNPC localmente avançado
ESTÁDIO IIIB (T1/2-N3-M0 ou T3-N2-M0 ou T4-N2-M0)	<ul style="list-style-type: none"> O tumor tem até 5 cm e disseminou-se para os gânglios linfáticos mais distantes, mas não atingiu outras partes do corpo; ou O tumor tem entre 5-7 cm ou há mais que um tumor no mesmo lobo; disseminou-se para os gânglios linfáticos adjacentes e pode ter invadido outras partes do pulmão, da via aérea ou áreas adjacentes fora do pulmão, como o diafragma; ou O tumor tem mais que 7 cm e invade outros tecidos e estruturas; como o coração, a traqueia ou o esófago, e não se disseminou para outras partes do corpo; ou há mais que um tumor em diferentes lobos do mesmo pulmão. O cancro pode ter atingido os gânglios linfáticos mais distantes 	
ESTÁDIO IV (qualquer T -qualquer N -M1)	<ul style="list-style-type: none"> O tumor pode ser de qualquer tamanho e não ter atingido gânglios linfáticos. O cancro está em ambos os pulmões, disseminou-se para outras partes do corpo (como o fígado, glândulas suprarrenais, cérebro ou ossos) ou causou uma acumulação de líquido no pulmão ou coração com células tumorais 	CPNPC metastático

Figura 2: Estádios no Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células (37)

3.6.1 - Opções de Tratamento para o CPNPC no estadio inicial (Estádios I e II)

Nos estádios iniciais (I e II), quando o cancro está limitado ao pulmão e é considerado curável, a ressecção cirúrgica é o tratamento de primeira linha. A cirurgia pode consistir numa lobectomia ou na ressecção de um segmento do pulmão. É frequentemente seguida de quimioterapia adjuvante, principalmente em estádios II, III e em alguns doentes com estadio IB, com o objectivo de melhorar a taxa de sobrevivência. O estado geral de saúde do doente e a recuperação pós-operatória são fundamentais para a decisão da aplicabilidade e início deste tratamento. Podem combinar-se dois medicamentos diferentes, sendo uma deles a cisplatina e, é provável que sejam administrados três ou quatro ciclos de tratamento (38–40).

A radioterapia apresenta-se como uma possível alternativa quando a cirurgia não puder ser realizada em doentes com CPNPC em estadio I, podendo optar-se pela *SABR* –

Stereotactic Ablative Body Radiotherapy, que utiliza doses elevadas de radiação num curto período. No entanto, se o tumor for superior a 5 cm e/ou de localização central, é preferida a radioterapia radical (38).

3.6.2 - Opções de Tratamento para o CPNPC localmente avançado (Estadio III)

O CPNPC localmente avançado (estadio III) apresenta-se como uma entidade muito diversificada e por isso, não é possível recomendar uma abordagem única como método de tratamento. É por este motivo geralmente tratado com terapêutica multimodal, ou seja, uma combinação de vários tipos de tratamento como a cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia. A escolha terapêutica será determinada pela ressecabilidade do tumor (41–43).

Em doentes com CPNPC em estadio III potencialmente ressecável, a estratégia terapêutica inclui, habitualmente, quimioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvante, seguida de cirurgia. Quando é irressecável, o tratamento preferencial é a quimiorradioterapia que, quando não tolerada em concomitância, administra-se em alternativa quimioterapia sequencial e radioterapia (38).

A quimioterapia representa uma componente central no tratamento do CPNPC em estadio III, sendo habitualmente baseada na combinação de cisplatina com outro agente quimioterápico. Em geral, são administrados dois a quatro ciclos, quer isoladamente, quer em associação com radioterapia. Nos doentes inicialmente classificados como estadio I ou II, mas em que o estadio III é identificado durante a cirurgia, recomenda-se a realização de quimioterapia adjuvante. No contexto da quimiorradioterapia concomitante, a radioterapia deve ser administrada em doses diárias convencionais e concluída num prazo máximo de sete semanas. Em determinados casos, pode ser ponderada uma abordagem acelerada da radioterapia, embora esta estratégia esteja associada a um risco acrescido de toxicidade, exigindo uma avaliação cuidadosa do seu benefício face aos potenciais efeitos adversos (38).

A imunoterapia tem vindo a ser integrada nos esquemas terapêuticos com o objectivo de melhorar os resultados clínicos. Após o tratamento de primeira linha e se os tumores expressarem PD-L1 em $\geq 1\%$ das células tumorais, o agente de imunoterapia *durvalumab* pode ser oferecido a doentes com doença irressecável, que não progrediu após quimiorradioterapia à base de platina (44).

3.6.3 - Opções de Tratamento para o CPNPC metastático (Estadio IV)

O CPNPC metastático é geralmente considerado inoperável. O tratamento sistémico que inclui quimioterapia, terapias alvo e imunoterapia, é o principal tratamento para este estadio, com o objectivo de melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência. Existem diferentes tipos de fármacos sendo que a escolha mais adequada depende do estado de saúde geral bem como do perfil genético do tumor (45).

Nos doentes com CPNPC metastático sem alterações nos genes EGFR ou ALK nem expressão elevada de PD-L1, a quimioterapia intravenosa com combinação de dois fármacos constitui o tratamento de primeira linha. Esta combinação inclui geralmente um composto à base de platina associado a *gemcitabina*, *vinorelbina* ou um taxano, podendo ainda considerar-se a adição de *pemetrexed*, *bevacizumab* ou *pembrolizumab*, quando a histologia do tumor se apresenta não escamosa. Quando os doentes apresentam um estado geral mais frágil, a quimioterapia em monoterapia com *gemcitabina*, *vinorelbina* ou *docetaxel* é uma alternativa (46).

Após 4 a 6 ciclos de quimioterapia dupla, pode ser iniciado tratamento de manutenção com *pemetrexed* em tumores não escamosos e com bom estado funcional, ou com *erlotinib* em casos de mutação EGFR (46).

Para tumores com mutações EGFR ou BRAF ou com rearranjos ALK ou ROS1, a terapêutica alvo oral é recomendada, com opções como *gefitinib*, *erlotinib*, *afatinib*, *osimertinib* ou *erlotinib* em combinação com *bevacizumab* para mutações EGFR. *Dabrafenib* com *trametinib* para mutações BRAF V600E, e *crizotinib*, *ceritinib* ou *alectinib* para rearranjos ALK, sendo o *crizotinib* também indicado para rearranjos ROS1. Já em tumores com expressão elevada de PD-L1, a imunoterapia de primeira linha com *pembrolizumab* é aconselhada (46).

As opções terapêuticas de segunda linha para o CPNPC dependem do tratamento de primeira linha administrado e do estado geral do doente. Entre as alternativas disponíveis incluem-se quimioterapia (*pemetrexed* ou *docetaxel*), imunoterapia (*nivolumab*, *pembrolizumab* ou *atezolizumab*), terapia antiangiogénica (*nintedanib* ou *ramucirumab* em associação com *docetaxel*) e terapêuticas-alvo (*afatinib* ou *erlotinib*) (46).

Em doentes com mutações no gene EGFR, o *osimertinib* é actualmente indicado como tratamento de primeira linha. É utilizado em segunda linha quando, após terapêutica com *erlotinib*, *gefitinib* ou *afatinib*, desenvolve-se resistência pela mutação T790M (46).

Para tumores com mutação V600E no gene BRAF tratados inicialmente com *dabrafenib* e *trametinib*, a quimioterapia baseada em platina é recomendada (46).

Nos casos de rearranjos do gene ALK tratados com *crizotinib*, alternativas de segunda linha incluem *ceritinib*, *alectinib*, *brigatinib* ou *lorlatinib* (46).

Finalmente, doentes com rearranjos do gene ROS1 previamente tratados com *crizotinib* poderão beneficiar de quimioterapia baseada em platina como opção subsequente (46).

É de salientar a importância de uma integração precoce de cuidados paliativos com o intuito de controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida destes doentes (45).

3.7 - Imunoterapia

A evolução terapêutica no CPNPC tem sido marcada pelo advento da imunoterapia, que veio transformar significativamente o prognóstico e as opções de tratamento destes doentes. Baseando-se na estimulação do sistema imunitário para combater as células tumorais, a imunoterapia tem demonstrado vantagens significativas em comparação com os tratamentos convencionais, embora apresente também desafios e limitações.

O sistema imunitário é responsável pela defesa do organismo contra agentes patogénicos e células neoplásicas, através da distinção entre componentes próprios e não-próprios. A resposta imunitária envolve, de forma coordenada, o reconhecimento de antigénios potencialmente patogénicos, a activação e mobilização de células e anticorpos, a eliminação selectiva de células anómalas ou invasoras, e a resolução da resposta após a eliminação da ameaça. Para além das barreiras anatómicas e químicas, a vigilância imunitária é assegurada por diferentes populações de leucócitos, que circulam entre o sangue e os tecidos, desempenhando funções específicas de ataque directo ou de modulação da resposta imunitária (47).

A resposta imune consiste em duas fases: a imunidade inata caracteristicamente rápida, mas não específica, e que é activada em resposta a um agente patogénico potencialmente perigoso como as bactérias e os vírus; e a imunidade adquirida, uma resposta mais lenta, mas mais específica, onde o sistema imune reconhece a célula invasora e ataca-a eficazmente aquando de uma nova invasão. É este último tipo de imunidade que tem sido estudado e manipulado para benefício terapêutico, como na utilização de vacinas ou na abordagem do cancro (48).

Assim, existem muitos cancros a serem prevenidos por vigilância do sistema imune e conseqüente destruição de células anormais quando identificadas. No entanto, as células cancerígenas desenvolveram mecanismos de evasão imunitária, que incluem a redução da expressão de antigénios tumorais, a produção de proteínas que bloqueiam a acção das células imunitárias e a modulação do microambiente tumoral através da indução de

substâncias imunossupressoras por células vizinhas. Desta forma, promovem não só a sua sobrevivência como potenciam e asseguram a sua proliferação (48).

Ao contrário da quimioterapia ou terapêutica alvo, que afectam directamente o crescimento e proliferação das células tumorais, os fármacos imuno-oncológicos utilizam a resposta imune antineoplásica do doente, aumentando assim a capacidade de atacar e destruir o cancro (49).

Conhecem-se dois tipos de abordagem imuno-oncológica: a imunoterapia passiva, que facilita e melhora a resposta imune do organismo, e a imunoterapia activa, que direcciona as células imunes para reconhecimento, ataque e destruição das células tumorais. Os fármacos inibidores de checkpoints são exemplo da primeira, enquanto as vacinas antineoplásicas são exemplo da segunda. Destes, aquele que se tem mostrado mais eficaz até ao momento é a imunoterapia passiva, já que a manipulação dos checkpoints imunes está na vanguarda da imuno-oncologia (49).

Os pontos de controlo imunitário (checkpoints imunes) constituem um mecanismo fisiológico fundamental na regulação da resposta imune, cuja principal função é prevenir a autoimunidade e proteger os tecidos saudáveis de lesões imunitárias. Estes sistemas actuam através da inibição ou eliminação de linfócitos activados, como as células T, após o reconhecimento e destruição de células alvo, incluindo células tumorais ou microrganismos patogénicos, promovendo assim o restabelecimento da homeostasia imunológica (50).

Actualmente, os dois tipos de inibidores de controlo imunitário (ICIs) utilizados na prática clínica são o CTLA-4 e o PD-1/PD-L1. Os inibidores de CTLA-4 actuam no bloqueio da molécula CTLA-4, produzida pelas células T nas fases iniciais da sua activação, prevenindo a desactivação precoce das células T e, amplificando assim a resposta imune contra o tumor. Por outro lado, os inibidores da via PD-1/PD-L1 actuam prevenindo a interacção entre PD-1 nas células T e PD-L1 nas células tumorais, o que permite prolongar e fortalecer a resposta imune antitumoral. Este mecanismo, normalmente utilizado pelo organismo para evitar autoimunidade, é explorado pelos tumores para suprimir a resposta imune, ao produzir excessivas quantidades de PD-L1, dificultando a acção das células T (50).

Vários inibidores de CTLA-4 e de PD-1/PD-L1 foram aprovados para uso clínico em diferentes tipos de cancro e, continuam a ser avaliados em ensaios clínicos para novas indicações. Todos os inibidores disponíveis até ao momento são anticorpos monoclonais, proteínas produzidas em laboratório que se ligam de forma específica às moléculas-alvo.

A administração é feita por injeção ou infusão endovenosa, isoladamente, ou em combinação com quimioterapia ou outros inibidores de checkpoint (51).

Agentes dirigidos ao PD-1 como o *pembrolizumab* ou o *nivolumab*, ao PD-L1, por exemplo o *atezolizumab*, e ao CTLA-4 como o *ipilimumab*, estão aprovados como

tratamento de primeira linha no CPNPC metastático, quer como monoterapia, quer em combinação com quimioterapia, dependendo da expressão de PD-L1 e do subtipo histológico (52–54).

Outras abordagens como as vacinas contra o cancro, não demonstraram benefícios significativos de sobrevivência no CPNPC em fase inicial, quando associadas à cirurgia ou radioterapia, podendo ainda aumentar a incidência de efeitos adversos (55).

É de salientar que os fármacos aprovados e utilizados são aqueles que cumprem as exigências das autoridades reguladoras de saúde num determinado país ou região e por isso, mostram-se suficientemente eficazes e seguros para serem usados na prática clínica diária. Quando não são aprovados, podem ser administrados a doentes que tenham sido recrutados para um ensaio clínico e que são, na verdade, parte da evidência necessária para que um fármaco reconheça aprovação (56).

Para que haja uma optimização dos resultados, para além da utilização de fármacos certificados, é essencial que seja feita a selecção de doentes mais adequados para cada tratamento. A expressão elevada de PD-L1 ($\geq 50\%$) identifica doentes mais propensos a beneficiar da terapia com ICIs em monoterapia, enquanto níveis inferiores podem justificar abordagens combinadas. Já o subtipo histológico, características clínico-patológicas e novos biomarcadores emergentes, assumem uma importância crescente na escolha do regime terapêutico, apesar de continuar a ser um desafio prever quais os doentes que responderão ao tratamento (53,54,57,58).

Assim, é notória que a introdução dos ICIs revolucionou o tratamento do CPNPC avançado, proporcionando respostas duradouras e melhorias significativas na sobrevivência em determinados subgrupos de doentes (57,58). No entanto, a resistência primária ou adquirida continua a ser uma limitação considerável, estando associada a características do microambiente tumoral e a vias moleculares específicas, o que tem impulsionado o desenvolvimento de terapias combinadas com agentes antiangiogénicos ou fármacos direccionados ao metabolismo tumoral (53,59).

Ao contrário da quimioterapia, que actua directamente sobre as células tumorais, ou das terapêuticas alvo, que intervêm em alvos moleculares específicos nas células cancerígenas, a imunoterapia com inibidores de checkpoint exerce a sua acção de forma indirecta, potenciando a resposta imune endógena do doente. Estes fármacos, ao bloquearem os mecanismos reguladores da imunidade, permitem uma resposta imune mais eficaz contra o tumor, tornando-se numa pedra angular no tratamento do CPNPC e oferecendo também benefícios duradouros aos doentes.

Contudo, esta modulação do sistema imune pode comprometer o equilíbrio imunológico e desencadear efeitos adversos autoimunes, distintos dos efeitos secundários

da quimioterapia, desta forma exigindo abordagens de monitorização e gestão específicas (55).

3.7.1 - Imunoterapia no CPNPC

A imunoterapia transformou o panorama do tratamento do CPNPC, e por isso desempenha agora um papel central nas várias linhas de tratamento, integrando-se tanto em contextos de doença ressecável como avançada.

Este método de tratamento do cancro do pulmão tem revolucionado o tratamento de primeira linha do CPNPC, sendo a sua aplicação determinada por diversos factores como a expressão de PD-L1, a presença de mutações oncogénicas e a histologia tumoral.

Nos doentes com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$, a imunoterapia em monoterapia, com agentes como o *pembrolizumab* ou o *atezolizumab*, representa uma opção eficaz. Já nos casos em que a expressão de PD-L1 é inferior a 50%, recomendam-se abordagens combinadas, que podem incluir imunoterapia associada à quimioterapia ou imunoterapia dupla, como a combinação de *nivolumab* e *ipilimumab*. A selecção do regime terapêutico adequado deve ainda considerar outros biomarcadores relevantes e o subtipo histológico do tumor (60–63).

Independentemente da expressão de PD-L1, os doentes sem mutações oncogénicas podem beneficiar da combinação de imunoterapia com quimioterapia baseada em platina, uma vez que tem demonstrado possuir uma elevada eficácia (61,62).

Por outro lado, em doentes com mutações activadoras do EGFR ou reordenações do ALK, a imunoterapia isolada parece ser menos eficaz e a combinação de imunoterapia com agentes alvo pode levantar preocupações de segurança. Nestes casos, a imunoterapia é geralmente considerada após progressão com inibidores da tirosina quinase, por vezes em combinação com quimioterapia e *bevacizumab* (61,64).

Em cancro ressecável e localmente avançado, os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) estão agora aprovados para uso neoadjuvante, adjuvante e perioperatório no CPNPC ressecável, melhorando a sobrevivência livre de eventos e de doença, em comparação com a quimioterapia isolada. Estes regimes não aumentam a morbidade perioperatória (65,66).

O *durvalumab* está aprovado como terapêutica de consolidação após quimiorradioterapia no CPNPC localmente avançado e irressecável (63,65).

A expressão de PD-L1 e a carga mutacional tumoral (TMB) são factores-chave na selecção de doentes para imunoterapia. Doentes com PD-L1 negativo e TMB baixo podem

ter benefícios limitados com a imunoterapia, sendo mais adequados para quimioterapia (61–63,67)

Por tudo isto, a imunoterapia é actualmente um componente fundamental no tratamento do CPNPC, utilizada tanto em primeira linha, como em contextos perioperatórios, com a escolha do regime guiada pela expressão de PD-L1, mutações oncogénicas e outros biomarcadores. Embora proporcione benefícios significativos em termos de sobrevivência, a optimização da selecção de doentes e a superação da resistência permanecem desafios cruciais, bem como a tolerância ao tratamento e a rápida resposta na gestão dos efeitos secundários. Garantir um acesso alargado à imunoterapia na prática clínica e nos ensaios é essencial para melhorar os resultados.

3.8 - Efeitos Secundários do Tratamento do CPNPC

Tal como acontece com qualquer tratamento médico, é possível que os doentes submetidos a terapêuticas oncológicas manifestem efeitos secundários, sendo que a cada tipo de tratamento já se associam algumas manifestações. No entanto, podem surgir outros efeitos que não sejam característicos, pelo que é fundamental discutir com a equipa médica qualquer sintoma ou alteração que surja durante o tratamento.

Os efeitos secundários dos tratamentos oncológicos são classificados em grau, que varia de 1 a 4 consoante a sua gravidade. Desta forma, entende-se por grau 1 um efeito secundário que tenha uma manifestação ligeira e grau 2 um efeito moderado. Já os graus 3 e 4 revelam que o efeito se considera grave ou muito grave respectivamente (37).

Seja qual for o tipo de tratamento em curso e/ou utilizado, o principal objectivo é identificar e tratar precocemente qualquer efeito secundário, evitando a sua progressão e aumento de gravidade.

3.8.1 - Efeitos Secundários da Cirurgia

A cirurgia é uma das principais opções terapêuticas no tratamento do CPNPC. No entanto, está associada a vários efeitos secundários e complicações pós-operatórias, que podem afectar significativamente o processo de recuperação. Assim, os efeitos secundários que podem surgir variam consoante a localização pulmonar e o tipo e técnica cirúrgica, mas também consoante o estado geral de saúde do doente.

Os efeitos mais comuns após ressecção pulmonar são:

-Dor: Praticamente todos os doentes experienciam dor após a cirurgia, sendo mais intensa no primeiro dia do pós-operatório. A dor tende a diminuir gradualmente, regressando aos níveis pré-operatórios cerca de um mês e meio após a intervenção (68).

-Dispneia: É um sintoma frequente e persistente, que pode agravar-se após a cirurgia. Cerca de duas semanas após a operação, pode persistir (68,69).

-Tosse e Fadiga: Ambos os sintomas são comuns. A tosse tende a agravar-se nos dias seguintes à cirurgia, mas geralmente regressa aos níveis de base dentro de uma semana. A fadiga é igualmente frequente, sobretudo nos primeiros dias do pós-operatório (68,69)

-Escape aéreo prolongado: é normal acontecer após uma ressecção pulmonar, mas se a duração for superior a 7 dias aumenta o risco de outras complicações. O cirurgião deverá tomar medidas para minimizar este risco (70).

-Pneumonia: O risco de pneumonia pode ser diminuído com a realização de exercícios de fisioterapia, caminhadas e deambular o mais precocemente possível após a cirurgia. O tabagismo deve também ser totalmente evitado (70).

É importante ensinar ao doente medidas de prevenção de infecção para que tenha em atenção sinais que sejam sugestivos como rubor, calor, aumento da dor e presença de exsudado no local da cicatriz.

A mortalidade a 30 dias após a cirurgia varia entre 0% e 5,4%, dependendo do tipo de procedimento cirúrgico e das características individuais do doente (71,72).

Os internamentos prolongados devem ser evitados, especialmente em doentes idosos, com múltiplas comorbilidades e submetidos a cirurgias extensas, já que, por todos estes motivos, apresentam um maior risco de desenvolverem complicações (71).

Uma vigilância clínica adequada, bem como uma correcta abordagem multidisciplinar, são fundamentais para que os riscos sejam reduzidos e a recuperação segura.

3.8.2 - Efeitos Secundários da Quimioterapia

A quimioterapia continua a ser uma opção terapêutica padrão no tratamento do CPNPC. No entanto, está associada a uma variedade de efeitos secundários que variam de acordo com os medicamentos e as doses usadas e, podem comprometer significativamente a qualidade de vida dos doentes.

Quando submetidos a quimioterapia que combina diferentes fármacos, os doentes apresentam maior susceptibilidade à manifestação de efeitos secundários, em comparação à quimioterapia em monoterapia (73).

As principais áreas do organismo afectadas são as que apresentam elevada taxa de renovação celular, como a medula óssea, os folículos pilosos, o sistema gastrointestinal e o revestimento da cavidade oral, manifestando-se sintomas como náuseas, vômitos, obstipação e/ou diarreia, fadiga, alopecia, entre outros (73).

Alguns agentes quimioterápicos podem afectar a fertilidade pelo que, caso o doente seja do género feminino e em idade fértil, é essencial que esta questão seja previamente discutida e tida em consideração.

Os estudos indicam que mais de 40% dos doentes submetidos a quimioterapia para o CPNPC referem fadiga, dispneia e tosse como efeitos secundários comuns (74,75). Outros sintomas como diminuição do apetite, dor generalizada e parestesias ocorrem em mais de 20% dos casos, sendo frequentemente descritos como particularmente incómodos (74).

As alterações gastrointestinais, incluindo náuseas, obstipação e diarreia, são também frequentes. A obstipação e a diarreia tendem a ser prevalentes quando a quimioterapia é combinada com imunoterapia (74,76).

As toxicidades hematológicas, como a anemia, a neutropenia e a trombocitopenia, são significativas, sobretudo em esquemas combinados, podendo atingir graus de gravidade elevados (grau 3 ou superior) (77).

Há alguns casos reportados de disfunção hepática e episódios de hemorragia, especialmente em terapias combinadas (75).

As taxas de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos variam entre 1,9% e 18% em contextos de prática clínica e ensaios clínicos (78)

Do ponto de vista dos doentes, os efeitos secundários mais indesejáveis são a dispneia, as hemorragias e a fadiga, pelo impacto que têm na vida diária, sendo que mais de 40% dos doentes referem sentir-se bastante incomodados quando os experienciam, identificando a perda de apetite e as parestesias como os mais perturbadores (74,75,79).

A maioria dos efeitos secundários da quimioterapia é transitória e pode ser gerida com medicação de suporte ou alterações no estilo de vida, bem como com o acompanhamento da equipa médica e de enfermagem (73). Desta forma, a implementação de medidas de suporte e uma abordagem centrada no doente são essenciais para uma gestão eficaz destes efeitos.

3.8.3 - Efeitos Secundários da Radioterapia

Os efeitos secundários associados à radioterapia e a respectiva frequência e gravidade variam de acordo com a abordagem terapêutica e combinação com outras

terapias, pelo que alguns doentes podem sentir poucos ou nenhuns efeitos, ao contrário de outros que podem experienciar efeitos graves.

Ocorrem essencialmente porque este método de tratamento pode danificar tecidos saudáveis próximos à área de tratamento e, por isso, a sua ocorrência irá depender da localização e da área de tratamento, assim como da dose de radiação e do estado geral de saúde.

Geralmente, registam-se efeitos secundários após 2 a 3 semanas de tratamento, desaparecendo algumas semanas após o tratamento final (80).

Assim, entre os efeitos secundários mais prevalentes associados a este método terapêutico destacam-se: a agressão cutânea, caracterizada por desidratação, prurido, radiodermite e descamação, que tende a resolver poucas semanas depois do tratamento ter terminado. Se os danos na pele foram muito graves, o médico assistente deve alterar o tratamento elegido (81). A esofagite, que ocorre em 79% dos doentes em qualquer grau e que resulta em dificuldades na deglutição, associando-se uma sensação de queimadura e de indigestão (80,82). A pneumonite rádica, presente na radioterapia convencional e na radioterapia corporal estereotáxica (SBRT), apresenta-se com tosse, febre e opressão no peito, sintomas que podem afectar a qualidade de vida apesar de frequentemente temporários (80,83,84).

Menos frequentes, mas potencialmente graves, são os eventos cardíacos e a fibrose pulmonar, sobretudo em doentes expostos a doses elevadas de radiação ou que apresentem outros factores de risco (80,82).

Os cuidados de suporte são, mais uma vez, essenciais no tratamento de sintomas como esofagite, tosse, dispneia, reacções cutâneas e fadiga, possibilitando uma melhor e mais eficaz gestão do doente e das suas queixas (81,82,84).

3.8.4 - Efeitos Secundários das Terapêuticas Alvo e Agentes Antiangiogénicos

Estas terapêuticas, que vieram também revolucionar o tratamento do cancro do pulmão, estão associadas a perfis de toxicidade particulares e que, exigem vigilância clínica rigorosa. Alguns dos efeitos secundários mais comuns incluem manifestações no sistema gastrointestinal (diarreia, vómitos e náuseas), problemas de pele (como erupções cutâneas, alterações nas unhas e xerose cutânea) e hipertensão (37).

Nas terapêuticas alvo, os efeitos secundários são normalmente partilhados pelo tipo de inibidor e não tanto pelo fármaco utilizado.

Tabela 1: Efeitos Secundários das Terapias Alvo no CPNPC (85)

Inibidores de EGFR (<i>erlotinib</i> , <i>gefitinib</i> , <i>osimertinib</i>)	Exantema cutâneo, diarreia, xerose cutânea, alterações ungueais, hepatotoxicidade, pneumonite intersticial (rara, mas grave)
Inibidores de ALK (<i>crizotinib</i> , <i>alectinib</i> , <i>lorlatinib</i>)	Perturbações visuais, fadiga, bradicardia, edema periférico, hepatotoxicidade, alterações cognitivas e do humor
Inibidores de BRAF e MEK (<i>dafrafenib</i> + <i>trametinib</i>)	Febre, fadiga, exantema, aumento do risco de neoplasias cutâneas secundárias (ex.: carcinoma espinocelular)
Outros alvos moleculares (MET, RET, KRAS, NTRK)	Sintomas gastrointestinais, elevação de enzimas hepáticas, edema, tonturas e efeitos neurológicos

Já nos agentes antiangiogénicos, que incluem anticorpos monoclonais anti-VEGF (*bevacizumab*) e inibidores multiquinase com actividade antiangiogénica (*ramucirumab*, *nintedanib*), os efeitos secundários mais frequentes são: hipertensão arterial, hemorragias como epistaxes, hemoptises e/ou hemorragia gastrointestinal, eventos tromboembólicos, proteinúria, comprometimento de cicatrização, perfuração gastrointestinal (rara, mas potencialmente fatal) e fadiga (85).

A combinação destas terapêuticas com quimioterapia ou imunoterapia pode potenciar as toxicidades relacionadas, sendo por isso muito importante distinguir os efeitos relacionados a estes métodos de tratamento dos eventos adversos imuno-relacionados em contextos combinados. Assim, e mais uma vez, a selecção criteriosa dos doentes e a sua monitorização contínua são fundamentais para a gestão segura destas terapêuticas (85–87).

3.8.5 - Efeitos Secundários da Imunoterapia

A imunoterapia, especialmente no caso dos inibidores dos pontos de controlo imunitário, tornou-se um tratamento de referência para o CPNPC. Apesar de bem tolerada, a imunoterapia pode causar uma grande variedade de efeitos secundários – efeitos adversos relacionados com o sistema imunitário ou irAEs. Podem afectar qualquer órgão ou tecido, mas os mais comumente afectados são a pele, o sistema gastrointestinal, os pulmões e o sistema endócrino (88).

A maioria dos efeitos secundários associados ao sistema imune são ligeiros a moderados e reversíveis se detectados precocemente e abordados adequadamente. Os eventos graves (grau 3 ou superior) são menos frequentes, mas potencialmente graves (89).

De entre os efeitos secundários nos vários sistemas, as diversas pesquisas e estudos têm vindo a revelar algumas manifestações mais prevalentes e, comuns aos vários tipos de fármacos utilizados:

-Alterações cutâneas: erupção cutânea e prurido são frequentes, mas geralmente ligeiros (grau 1 ou grau 2) (90–93);

-Distúrbios endócrinos: disfunções tiroideias e/ou outros desequilíbrios hormonais (90–93);

-Problemas gastrointestinais: colite e hepatite podem ocorrer, sendo a colite uma manifestação mais comumente associada à imunoterapia (91–93);

-Toxicidade pulmonar: a pneumonia imunomediada é um efeito secundário potencialmente grave e com risco de vida, especialmente em doentes com tratamentos pulmonares prévios (91–94)

-Toxicidade cardiovascular: derrame pericárdico e outros eventos cardiovasculares, embora raros, são riscos reconhecidos, e podem requerer um acompanhamento mais especializado (95,96).

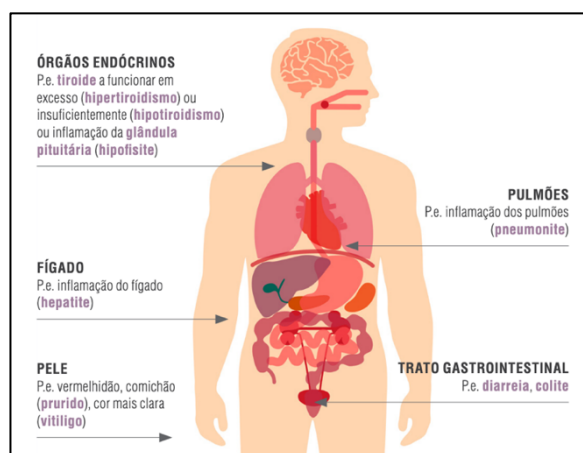


Figura 3: Efeitos secundários frequentes em tratamento com inibidores de checkpoints (56,120)

Ainda assim, é possível identificar para os fármacos até à data mais utilizados no tratamento do CPNPC, alguns efeitos secundários específicos, o que permite à equipa médica estar mais atenta e fazer a melhor gestão do doente possível, considerando também comorbilidades existentes (37).

O *atezolizumab*, como efeitos secundários muito frequentemente associados apresenta: artralgia, astenia, dispneia, fadiga e prurido (97). O *durvalumab* resulta numa maior manifestação de hipotiroidismo, pneumonia e prurido (98). O *nivolumab* apresenta-se com muitos efeitos secundários a nível de alterações iónicas (hipercalcemia, hipocaliemia, hipercaliemia, hipomagnesemia, hiponatremia), bem como anemia, fadiga, leucopenia, linfopenia, neutropenia, prurido e trombocitopenia (99). Já o *pembrolizumab* regista com mais frequência efeitos secundários de artralgias, fadiga e prurido (100).

Eventos adversos ligeiros e precoces estão associados a melhor sobrevivência e resposta ao tratamento, enquanto irAEs graves (grau 3 ou superior) podem piorar os resultados (90,92,93).

Tabela 2: Severidade e frequência de alguns efeitos

Efeitos Secundários	Frequência de sintomas típicos	Frequência de sintomas severos (Grau ≥ 3)	Observações	Ref.
Cutâneos / Endócrinos	Comuns	Raros	Muitas vezes associados a melhores resultados terapêuticos	(90–93)
Gastrointestinais	Menos comuns	< 4% em monoterapia	Mais frequentes em terapias combinadas	(91–93)
Pneumonite	Pouco comum	Pode ser grave	Requer monitorização cuidadosa	(91–94)
Cardiovasculares	Raros	Raros	Prevalência de 3% para eventos cardiovasculares	(95,96)
Hematológicos	Raros em monoterapia	Aumentam com combinação	Risco de trombocitopenia aumenta em terapias combinadas	(101,102)

Muitos dos efeitos secundários da imunoterapia podem ser prevenidos ou geridos de forma eficaz e é por isso que é feito um controlo apertado com hemogramas, análises tiroideias e outros exames, para que qualquer reacção adversa seja identificada numa fase precoce e ainda sem muitos sintomas. No entanto, podem surgir a qualquer momento, durante ou depois do tratamento, sendo por isso fundamental que a equipa de profissionais de saúde possa informar e aconselhar os seus doentes a identificar sintomas e a notificá-los (56).

É também segundo esta premissa que esta dissertação prevê retirar algumas conclusões, comparando um grupo de estudo com as variadas pesquisas a nível mundial, bem como com todos os efeitos secundários já conhecidos e registados na literatura médica, possibilitando assim uma maior e mais eficaz prevenção de reacções adversas à imunoterapia.

4 - Materiais e Métodos

O presente estudo consiste numa investigação observacional retrospectiva que teve como principal objectivo analisar doentes diagnosticados com CPNPC e, cujo tratamento foi, em algum momento, a imunoterapia.

Para o efeito, foram recolhidos dados de doentes acompanhados pelas equipas de pneumologia da Unidade Local de Saúde da Guarda - Hospital Sousa Martins, e do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, localizados nas cidades da Guarda e Covilhã, respectivamente.

Foi definido o período compreendido entre 1 de Julho de 2022 e 31 de Outubro de 2024 como o ideal para verificar, na nossa amostra, a tolerância destes doentes ao tratamento, e manifestação de efeitos secundários.

Para a recolha de dados, foi pedido o parecer à Comissão de Ética para a Saúde da Unidade Local de Saúde da Guarda, solicitando-se também a cooperação dos serviços farmacêuticos para divulgação da terapêutica utilizada e duração do tratamento.

Autorizou-se o acesso aos dados dos vários doentes a 22 de Janeiro de 2025, pelo que a consulta dos processos clínicos no sistema informático do SClínico Hospitalar de ambas as instituições, decorreu respeitando todas as medidas necessárias de forma a assegurar a privacidade e anonimato dos doentes participantes.

Entre os dias 25 de Janeiro e 29 de Abril de 2025, procedeu-se à recolha dos dados de 151 doentes, de onde foram excluídos 27 doentes por um dos três seguintes motivos: não corresponder ao período autorizado para o estudo; ter um diagnóstico diferente de CPNPC; ter-se utilizado um fármaco diferente de *pembrolizumab*, *nivolumab* e *cemiplimab*. Desta forma, a amostra final deste estudo inclui 124 doentes.

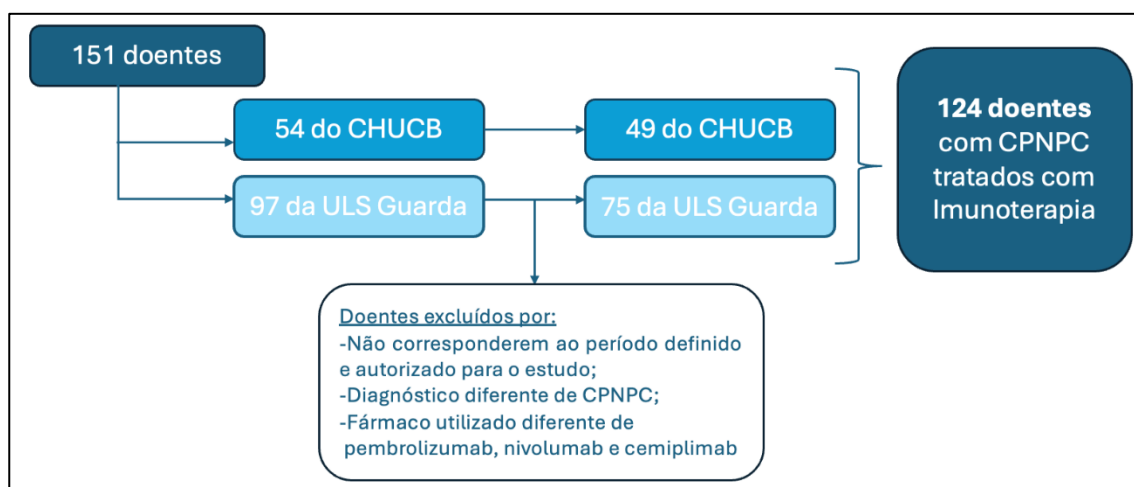


Figura 4: Selecção de participantes do estudo

Foram registados numa tabela de *Microsoft Excel*, os dados para este estudo, que incluem as seguintes variáveis:

- Data do diagnóstico;
- Idade do doente;
- Tipo histológico (epidermóide, adenocarcinoma, outro);
- Expressão de PD-L1 (%);
- Estadiamento, utilizando o sistema internacional de classificação e estadiamento de tumores malignos (TNM);
- *ECOG Performance Status Scale*;
- Fármaco utilizado no tratamento (*pembrolizumab*, *nivolumab* ou *cemiplimab*);
- Linha de Tratamento (IO + QT 1ª linha, IO + QT 2ª linha, IO + QT 3ª linha, IO 1ª linha, IO 2ª linha, IO 3ª linha, IO 4ª linha, IO 5ª linha, IO 6ª linha)
- Género (Feminino / Masculino);
- Duração do Tratamento (nº de ciclos);
- Efeitos secundários (hematológicos e bioquímicos, cutâneos, endócrinos, hepáticos, renais, gastrointestinais, pulmonares, musculoesqueléticos, alterações das mucosas, alterações vasculares e outros);
- Hábitos tabágicos (fumador, ex-fumador, não fumador);
- Comorbilidades (esteatose hepática, depressão, hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência cardíaca, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2, doença renal crónica, síndrome de apneia obstrutiva do sono, hiperplasia benigna da próstata, distúrbios da tiróide, gota, acidente vascular cerebral, doenças auto-imunes, outras neoplasias);
- Óbito.

Desta forma, foram reunidos dados referentes à evolução da doença e decisão terapêutica destes doentes que, atendendo ao seu estadiamento, poderão ter seguido diferentes linhas de tratamento, em monoterapia ou com outros agentes combinados, e que terão ou não manifestado efeitos secundários associadamente. A sua gestão, que passou pela manutenção ou paragem do tratamento em curso, também foi registada, já que importa ter em conta a casualidade dos efeitos secundários manifestados e a sua associação ou não com a imunoterapia.

A análise estatística das variáveis foi realizada com recurso ao *software IBM SPSS Statistics®* versão 29.0.1.1 (244). A análise inicial envolveu estatísticas descritivas para caracterizar a amostra, definida pelos doentes da Guarda e da Covilhã como um todo, já que não há interesse em separar as populações.

Das 49 variáveis em estudo, a maior parte são variáveis qualitativas (ou categóricas) nominais (91,8%). A única variável categórica ordinal é o *ECOG Performance Status*, representando 2% da totalidade das variáveis. Os restantes 6% dizem respeito a variáveis numéricas, nomeadamente a idade, variável quantitativa contínua, e a duração do tratamento avaliada em número de ciclos e que, corresponde a uma variável discreta, mas numérica e contável.

De forma a avaliar a associação entre as diversas variáveis e poderem retirar-se conclusões relativamente à tolerância ao tratamento e presença de efeitos secundários, foram utilizados testes estatísticos adequados como o *teste de Qui-quadrado*, o *teste de Fisher*, *teste de Phi e Cramer*, teste da normalidade, *teste de Levene*, regressão logística e outros que, para melhores resultados, houve necessidade de serem aplicados.

O nível definido de significância foi maioritariamente de $\alpha = 5\% = 0,05$, que perante a amostra e os vários resultados, nas várias relações entre variáveis, os resultados não foram estatisticamente significativos.

5 - Resultados

Entre 1 de Julho de 2022 e 31 de Outubro de 2024 foram diagnosticados com CPNPC no serviço de pneumologia do CHUCB e ULS Guarda – Hospital Sousa Martins, um total de 124 doentes, dos quais 104 do género masculino (83,9%) e 20 do género feminino (16,1%).

De entre os vários tipos histológicos verificou-se um maior registo de carcinoma de não pequenas células de tipo não escamoso (adenocarcinoma), com um total de 72 casos (58,1%). Já o carcinoma de não pequenas células de tipo escamoso totalizou um número de 45 casos (36,3%), tendo-se registado 7 casos (5,6%) de outro tipo, nomeadamente de grandes células.

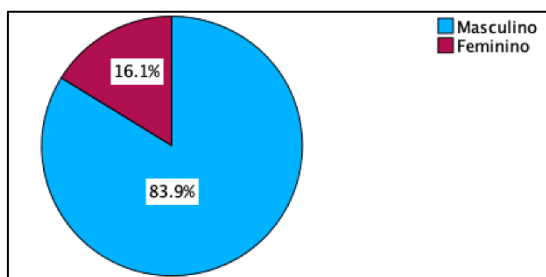


Gráfico 1: Distribuição da totalidade dos doentes por género

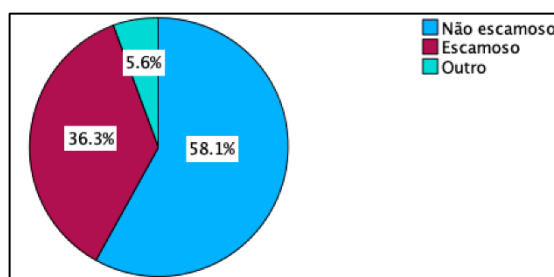


Gráfico 2: Distribuição da totalidade dos doentes por tipo histológico

Realizada uma análise da relação entre estas duas variáveis, verificou-se na presente amostra que o subtipo não escamoso é o mais frequente em ambos os géneros.

O teste do Qui-Quadrado de Pearson revelou um valor de $\chi^2(2) = 4,957$, com um nível de significância de $p = 0,084$. Apesar de não se atingir significância estatística ao nível de 0,05, este valor aproxima-se do limiar, sugerindo uma possível tendência para uma associação entre as variáveis. De salientar que uma célula apresentou uma contagem esperada inferior a 5, o que pode comprometer a robustez do teste.

Não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o género e o tipo histológico, embora a tendência observada possa justificar a realização de análises adicionais, nomeadamente com uma amostra maior ou recorrendo ao teste exacto de Fisher.

O teste exacto de Fisher-Freeman-Halton revelou um valor de $p = 0,054$, ligeiramente acima do nível de significância convencional de 0,05. Assim, não se encontrou uma associação estatisticamente significativa entre o género e o tipo histológico ($p > 0,05$), embora se observe uma tendência não significativa para uma maior proporção de carcinoma escamoso (epidermóide) nos doentes do género masculino.

No grupo amostral, a faixa etária varia entre os 41 anos e os 91 anos, e a média de idades encontra-se nos $68,86 \pm 9,079$, sendo que as idades mais frequentes são de 69 e 70 anos ($n=11$ para ambas).

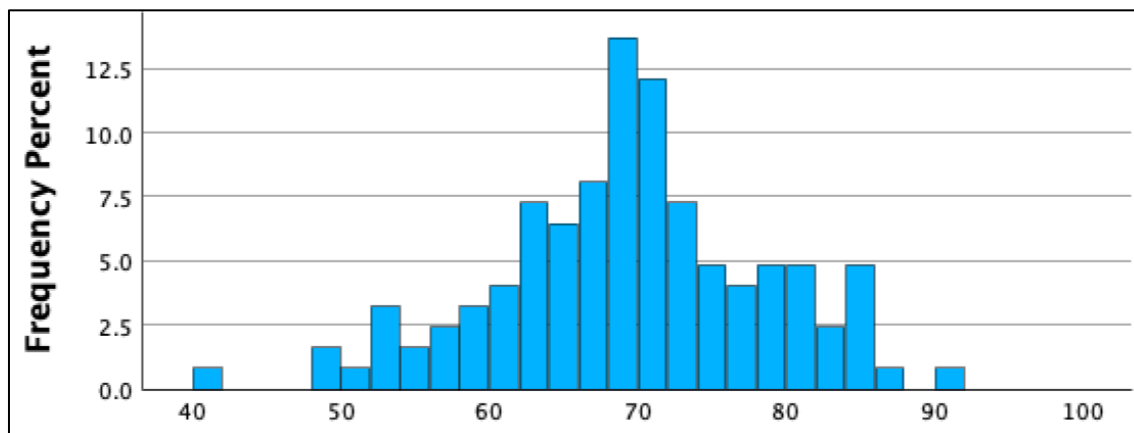


Gráfico 3: Distribuição da totalidade dos doentes por idade

Para se avaliar a presença de diferenças significativas entre a idade e os diferentes tipos histológicos, foi testada a normalidade da variável idade nos três grupos com o *teste de Shapiro-Wilk*: não escamoso com $p = 0,584$; escamoso com valor de $p = 0,505$; e outro com $p = 0,646$.

Em todos os grupos, a distribuição da idade apresentou-se como não significativamente diferente da normal, permitindo o uso de testes paramétricos.

A análise de variância (ANOVA) demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre as idades médias dos diferentes grupos histológicos ($F(2,121) = 3,989$; $p = 0,021$), o que indica que a idade média dos doentes não é igual nos diferentes tipos de carcinoma (103).

Procedeu-se à realização de comparações múltiplas através do *teste de Scheffé*, que demonstrou que a idade média dos doentes com carcinoma escamoso foi significativamente superior à dos doentes classificados no grupo "outro" (diferença média = 10,105 anos; $p = 0,022$; IC 95% [1,18; 19,03]).

Também demonstrou que a comparação entre os grupos não escamoso e outro revelou uma diferença média de 8,210 anos, que não atingiu significância estatística ($p = 0,069$), embora se observe uma tendência nesse sentido.

Por fim, permitiu observar que entre os grupos não escamoso e escamoso, não se observaram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,533$).

Pode concluir-se que existe uma associação significativa entre a idade e o tipo histológico, com os doentes do grupo escamoso a apresentarem, em média, idades mais elevadas.

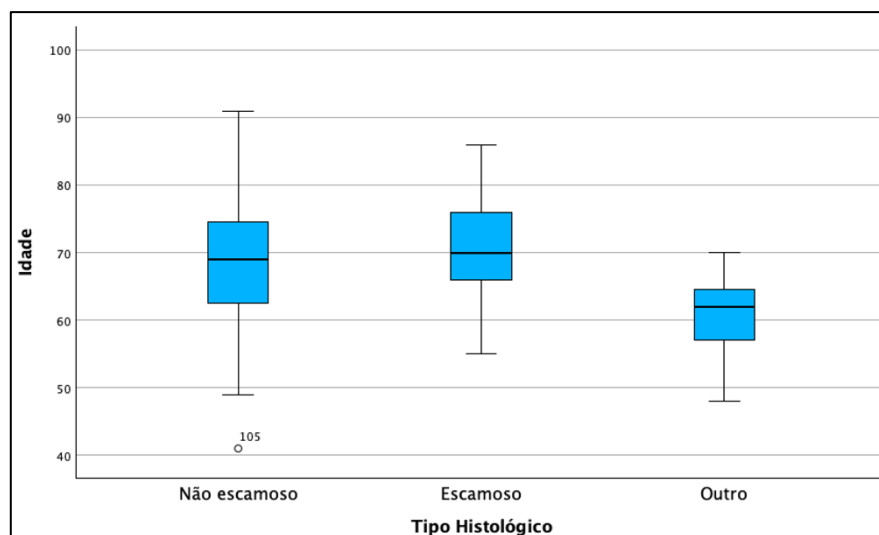


Gráfico 4: Relação entre idade e tipo histológico

De entre as variáveis recolhidas, a expressão de PD-L1 foi registada dada a sua reconhecida relevância como biomarcador preditivo na selecção de candidatos a imunoterapia. Considerando as diferentes linhas de tratamento observadas neste estudo, analisou-se a distribuição da expressão de PD-L1 entre os diversos esquemas terapêuticos aplicados, com particular enfoque na sua associação com a administração de imunoterapia em 1.ª linha.

Apesar do papel estabelecido da expressão de PD-L1 na decisão terapêutica, os resultados obtidos no presente estudo não evidenciaram uma associação estatisticamente significativa entre a percentagem de expressão de PD-L1 e a escolha da imunoterapia como tratamento inicial. Este achado pode reflectir a influência de múltiplos factores clínicos na prática real, como o estado funcional do doente, a carga tumoral, a presença de comorbilidades ou outras características moleculares, que em conjunto condicionam a selecção do esquema terapêutico mais adequado.

Adicionalmente, a ausência de significância estatística poderá estar relacionada com limitações do estudo, como o tamanho reduzido da amostra ou a distribuição assimétrica entre os grupos terapêuticos.

Estes dados sublinham a importância de integrar a expressão de PD-L1 com outros marcadores clínicos e biológicos no processo de decisão terapêutica, em vez de a considerar como critério único.

Os hábitos tabágicos, atendendo a que se trata de uma patologia pulmonar, são uma variável bastante importante a ser tida em conta neste estudo. Registaram-se dos 124 doentes, 56 ex-fumadores (45,2%), 38 fumadores (30,6%) e 30 não fumadores (24,2%).

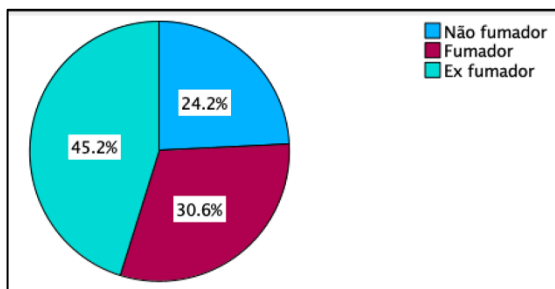


Gráfico 5: Distribuição da totalidade dos doentes por hábitos tabágicos

Relacionando os hábitos tabágicos com os efeitos secundários, o *teste de Qui-quadrado de Pearson* não revelou associação estatisticamente significativa ($\chi^2 = 1.530$; $gl = 2$; $p = 0.465$). O *teste exato de Fisher-Freeman-Halton* confirmou esta ausência de significância ($p = 0.454$). Todas as células da tabela de contingência apresentaram contagens esperadas adequadas, não comprometendo a validade dos testes aplicados.

Os efeitos secundários foram definidos em categorias, nomeadamente: hematológicos e bioquímicos, cutâneos, endócrinos, hepáticos, renais, gastrointestinais, pulmonares, musculoesqueléticos, alterações das mucosas, alterações vasculares e outros, englobando cada grupo efeitos mais específicos e classificados segundo o grau manifestado.

Para os efeitos hematológicos e bioquímicos, 108 (87,1%) dos doentes não tiveram qualquer manifestação, tendo-se registado 16 casos no total (12,8%), descritos na tabela 3.

Tabela 3: Descrição do número e tipo de efeitos secundários hematológicos e bioquímicos

Efeito Hematológico e Bioquímico	Nº de Casos	Percentagem
Anemia	4	3,2%
Trombocitopenia	4	3,2%
Eosinofilia	3	2,4%
Leucocitose	2	1,6%
Pancitopenia	2	1,6%
Hiponatremia G3	1	0,8%
Total	16	12,8%

Em 124 doentes, 99 (79,8%) não apresentaram manifestações cutâneas, enquanto os restantes 25 doentes (20,2%) manifestaram um dos seguintes efeitos:

Tabela 4: Descrição do número e tipo de efeitos secundários cutâneos

Efeito Cutâneo	Nº de Casos	Percentagem
Prurido G1	7	5,6%
Prurido G2	3	2,4%
Rash Cutâneo G1	3	2,4%
Rash Cutâneo G2	3	2,4%

Rash Cutâneo G3	3	2,4%
Rash Cutâneo G4	2	1,6%
Eritema Não Pruriginoso G1	1	0,8%
Equimoses Cutâneas G1	1	0,8%
Lesões Descamativas G1	1	0,8%
Vitiligo G1	1	0,8
Total	25	20,2%

Relativamente a manifestações do sistema endócrino, 108 doentes (87,1%) não apresentaram qualquer alteração, em contraste com 16 doentes (12,9%).

Tabela 5: Descrição do número e tipo de efeitos secundários endócrinos

Efeito Endócrino	Nº de Casos	Percentagem
Hipotiroidismo G1	3	2,4%
Hipotiroidismo G2	5	4,0%
Hipotiroidismo G3	1	0,8%
Hipertiroidismo G1	2	1,6%
Hipertiroidismo G2	2	1,6%
Hipertiroidismo G3	2	1,6%
Insuf. Adrenal G3	1	0,8%
Total	16	12,9%

Na amostra em estudo, apenas 3 doentes (2,4%) apresentaram efeitos hepáticos, sendo que os restantes 121 doentes (97,6%) não tiveram qualquer tipo de complicação a nível do fígado.

Tabela 6: Descrição do número e tipo de efeitos secundários hepáticos

Efeito Hepático	Nº de Casos	Percentagem
Hepatite Imune G1	1	0,8%
Hepatite Imune G3	2	1,6%
Total	3	2,4%

Também houve alterações a nível renal, mas a única registada foi a nefrite de grau 2, totalizando apenas 6 casos (4,8%). Os restantes 118 doentes (95,2%) não manifestaram alterações renais.

Tabela 7: Descrição do número e tipo de efeitos secundários renais

Efeito Renal	Nº de Casos	Percentagem
Nefrite G2	6	4,8%
Total	6	4,8%

De efeitos gastrointestinais sofreram 9 doentes (7,3%), sendo que em 115 doentes (92,7%) não houve qualquer manifestação ao nível intestinal.

Tabela 8: Descrição do número e tipo de efeitos secundários gastrointestinais

Efeito Gastrointestinal	Nº de Casos	Percentagem
RGE G1	1	0,8%
Colite Imune G1	2	1,6%
Colite Imune G2	2	1,6%
Colite Imune G3	3	2,4%
Colangite G1	1	0,8%
Total	9	7,3%

Registaram-se 8 doentes (6,4%) com efeitos secundários ao nível pulmonar em contraste com os restantes 116 doentes (93,5%) que não tiveram qualquer queixa respiratória.

Tabela 9: Descrição do número e tipo de efeitos secundários respiratórios

Efeito Pulmonar	Nº de Casos	Percentagem
Pneumonite G1	3	2,4%
Pneumonite G2	1	0,8%
Pneumonite G3	3	2,4%
Pneumonite G4	1	0,8%
Total	8	6,4%

Consideram-se também algumas toxicidades musculoesqueléticas, onde para além das artralguas e mialgias, foi considerado o cansaço fácil. Numa amostra de 124 doentes, registaram-se 19 casos (15,2%) de manifestações a nível muscular, ósseo e de bem-estar geral, em contraste com os 105 doentes (84,8%) que não tiveram nenhuma destas complicações.

Tabela 10: Descrição do número e tipo de casos de toxicidades musculoesqueléticas

Toxicidades Musculoesqueléticas	Nº de Casos	Percentagem
Artralgia G1	2	1,6%
Artralgia G2	6	4,8%
Mialgia G1	2	1,6%
Mialgia G2	2	1,6%
Cansaço fácil G1	4	3,2%
Cansaço fácil G2	1	0,8%
Total	19	15,2%

Foram ainda registados efeitos secundários como alterações mucosas (tabela 11), alterações vasculares (tabela 12) e outros (tabela 13).

Tabela 11: Descrição do número e tipo de alterações mucosas

Alterações da Mucosa	Nº de Casos	Percentagem
Estomatite G1	2	1,6%
Estomatite G3	1	0,8%
Vulvovaginite G1	1	0,8%
Total	4	3,2%

Tabela 12: Descrição do número e tipo de alterações vasculares

Alterações Vasculares	Nº de Casos	Percentagem
Edema dos Mis G2	2	1,6%
Edema dos Mis G3	1	0,8%
Edema Palpebral G3	1	0,8%
Edema Labial G4	1	0,8%
TVP MIE	1	0,8%
Total	6	4,8%

Tabela 13: Descrição do número e tipo de outros efeitos secundários

Outros Efeitos Sec.	Nº de Casos	Percentagem
Síndrome Febril G1	2	1,6%
Parestesia G1	2	1,6%
Depressão	1	0,8%
Total	5	4,0%

No presente estudo, a imunoterapia foi administrada em diferentes linhas de tratamento, tanto em monoterapia como em combinação com quimioterapia. A sua utilização em monoterapia ocorreu com maior frequência em 1^a e 2^a linhas, representando, respectivamente 33,9% e 31,5% dos casos. A frequência de utilização da IO nas restantes linhas foi bastante inferior: 4,8% na 3^a linha; 0,8% na 4^a e 6^a linhas, e inexistente na 5^a linha.

A associação de imunoterapia com quimioterapia foi predominantemente observada na 1^a linha, onde esteve presente em 25,0% dos casos. Nas linhas subsequentes, esta combinação foi pouco frequente, tendo sido registada em apenas 1,6% dos doentes na 3^a linha, e ausente na 2^a linha.

Esta caracterização da distribuição dos esquemas terapêuticos ao longo das diferentes linhas de tratamento permite contextualizar o uso da imunoterapia em

monoterapia e em combinação, servindo de base à análise da sua relação com os efeitos adversos registados.

Tabela 14: Relação entre cada efeito secundário e o número de doentes que o manifestaram por linha de tratamento

Linha de Tx Efeito	IO 1 ^a linha	IO 2 ^a linha	IO 3 ^a linha	IO 4 ^a linha	IO 5 ^a linha	IO 6 ^a linha	IO + QT 1 ^a linha	IO + QT 2 ^a linha	IO + QT 3 ^a linha
Hemat. e Bioq.	5	4	1	0	0	0	6	0	0
Cutâneo	11	6	1	0	0	1	6	0	0
Endócrino	7	3	0	0	0	0	6	0	0
Hepático	0	2	0	0	0	0	1	0	0
Renal	2	1	0	0	0	0	3	0	0
Gastrointestinal	3	4	0	0	0	0	1	0	1
Respiratório	4	2	0	0	0	0	2	0	0
Musc. Esquelético	5	6	1	0	0	0	5	0	0
Alt. da Mucosa	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Alt. Vasculares	2	2	0	0	0	0	2	0	0
Outros	1	0	0	0	0	0	3	0	1

Analisando os efeitos secundários por tipo e por linha de tratamento, observou-se uma predominância de toxicidades nos doentes tratados com imunoterapia em monoterapia em primeira linha, especialmente ao nível cutâneo (n=11), endócrino (n=7) e hematológico e bioquímico (n=5).

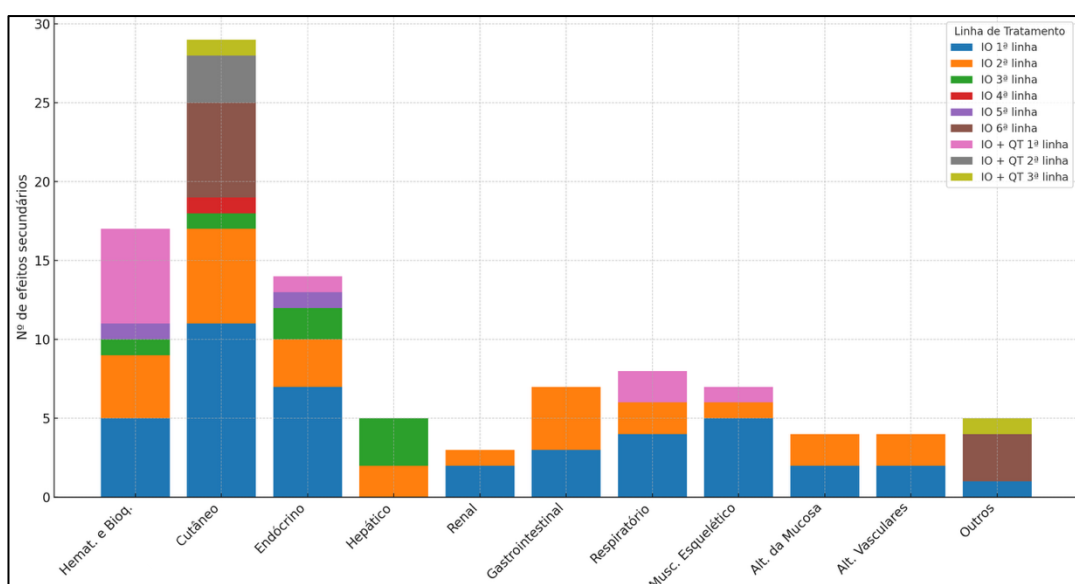


Gráfico 6: Distribuição do número de efeitos secundários nas diferentes categorias consideradas por linha de tratamento

A combinação de imunoterapia com quimioterapia em primeira linha destacou-se também no mesmo tipo de efeitos, com registo relevante de efeitos cutâneos (n=6), endócrinos (n=6) e hematológicos e bioquímicos (n=6). As linhas de tratamento mais avançadas, de imunoterapia em 3^a linha a 6^a linha, apresentaram uma frequência muito reduzida de efeitos, o que poderá reflectir não só o menor número de doentes tratados nesses contextos, mas também um eventual sub-registo de eventos ou menor exposição cumulativa ao fármaco. Estes dados reforçam a importância de uma vigilância mais apertada durante as fases iniciais da imunoterapia, particularmente nos regimes combinados, onde a carga inflamatória e a toxicidade podem ser potencialmente mais acentuadas.

Para além das linhas, também o número de ciclos de um tratamento e a sua relação com a presença de efeitos secundários foi avaliada, realizando-se uma regressão logística. No modelo inicial (Step 0), apenas com a constante, verificou-se existir significância estatística ($B = 0,742$; $p < 0,001$; $\text{Exp}(B) = 2,100$), indicando a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários sem considerar o número de ciclos. Após inclusão do número de ciclos (Step 1), o coeficiente correspondente não atingiu significância estatística ($B = 0,025$; $p = 0,166$; $\text{Exp}(B) = 1,025$).

Portanto, nesta amostra, cada ciclo adicional de tratamento não se associou de forma significativa ao aumento (ou diminuição) das hipóteses de desenvolver efeitos secundários.

Completando a análise anterior com o objectivo de comparar o número médio de ciclos entre os doentes com e sem efeitos secundários, foi realizado um teste t para amostras independentes.

Os doentes com efeitos secundários apresentaram uma média de 12,99 ciclos, enquanto os sem efeitos tiveram uma média de 9,78 ciclos.

A diferença não foi estatisticamente significativa ($t(122) = -1.405$; $p = 0.162$), com um tamanho de efeito pequeno (*Cohen's d* = -0.270), o que indica que a diferença entre os grupos tem pouca relevância clínica (103).

Estes resultados mostram então que a ocorrência de efeitos secundários não esteve associada a um número significativamente diferente de ciclos de tratamento.

Tabela 15: Comparação do nº de ciclos entre grupos com / sem efeitos secundários

Grupo	n	Média de Ciclos	Desvio Padrão
Sem efeitos sec.	40	9,78	11,59
Com efeitos sec.	84	12,99	12,05

Foi analisada a possível associação entre o género dos doentes e a ocorrência de efeitos secundários ao tratamento. A amostra incluía 124 doentes, dos quais 104 (83,9%)

eram do género masculino e 20 (16,1%) do género feminino. Verificou-se que 80,0% das mulheres (n=16) e 65,4% dos homens (n=68) apresentaram efeitos secundários.

Apesar da diferença observada entre os grupos, esta não se revelou estatisticamente significativa (*teste do Qui-quadrado de Pearson*: $\chi^2 = 1,640$; $p = 0,200$; *teste exacto de Fisher*: $p = 0,297$).

A medida de associação ($\Phi = 0,115$) indicou uma associação fraca. Assim, não foi encontrada evidência de que o género se relacione com a presença de efeitos secundários nesta amostra.

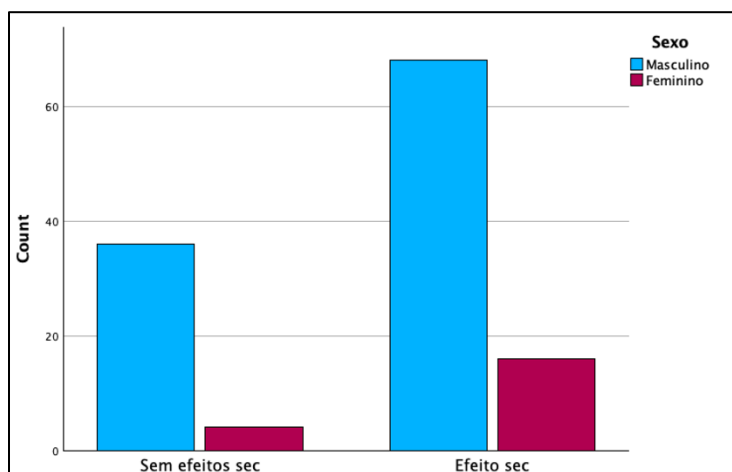


Gráfico 7: Distribuição do número de doentes com e sem efeitos secundários de acordo com o género

Atendendo às diferentes categorias de efeitos secundários, foi analisada a sua relação com o género dos doentes. Em nenhum dos domínios avaliados foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o género e o tipo de efeito secundário. A maioria dos *testes de Qui-quadrado* apresentou valores de p superiores a 0,20; e apesar de alguns valores de Φ e *Cramer's V* sugerirem uma associação de intensidade fraca a moderada (por exemplo, nos efeitos secundários cutâneos, $\Phi = 0,313$), nenhum destes testes de associação atingiu significância estatística ($p > 0,05$), pelo que não se pode afirmar a existência de uma relação significativa entre o género e este tipo de efeitos secundários (103).

Este estudo considerou o registo de doentes com diagnóstico de CPNPC submetidos a imunoterapia com um dos três seguintes fármacos: *pembrolizumab*, *nivolumab* e *cemiplimab*. Com o objectivo de avaliar se existia uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de fármaco utilizado e a ocorrência de efeitos secundários, foi realizada uma análise entre estas variáveis.

Tabela 16: Distribuição da ausência e presença de efeitos secundários segundo o fármaco utilizado

Fármaco	Sem efeitos sec.	Com efeitos sec.	Total
Pembrolizumab	30	68	98
Nivolumab	9	15	24
Cemiplimab	1	1	2

A distribuição dos efeitos secundários por fármaco revelou que, embora numericamente se observe uma maior frequência de efeitos secundários entre os doentes tratados com *pembrolizumab* (68 em 98), os testes estatísticos não demonstraram uma associação significativa entre as variáveis. O teste do *Qui-quadrado de Pearson* apresentou um valor de $\chi^2(2) = 0,711$, com um valor de $p = 0,701$. Adicionalmente, o teste exacto de *Fisher-Freeman-Halton*, confirmou esta ausência de significância ($p = 0,593$).

As medidas de associação, nomeadamente o *coeficiente Phi* e o *Cramer's V*, apresentaram ambos um valor de 0,076, indicando uma associação muito fraca entre as variáveis em estudo (103).

Estes resultados sugerem que, na presente amostra, o tipo de fármaco utilizado não se associou de forma significativa à presença ou ausência de efeitos secundários, não sendo possível afirmar que determinado agente de imunoterapia esteja mais associado a efeitos adversos do que outro.

Para além disto, avaliou-se a possibilidade de existir uma relação entre o tipo de fármaco utilizado no tratamento e os tipos específicos de efeitos secundários registados. Os resultados não revelaram associações estatisticamente significativas entre a terapêutica utilizada e os efeitos secundários manifestados ($p > 0,05$ em todos os casos). O *pembrolizumab* foi o fármaco mais frequentemente associado à presença de efeitos adversos, apesar de ter sido também o mais utilizado na amostra, o que poderá justificar a maior frequência absoluta.

Os dados sugerem que, na presente amostra, não se verifica uma associação significativa entre o tipo de fármaco utilizado e o padrão de efeitos secundários observados. A ausência de significância estatística poderá estar relacionada com o tamanho reduzido da amostra em alguns grupos, nomeadamente no caso do *cemiplimab* (registo de apenas dois doentes).

Na Tabela 17 encontra-se descrita a distribuição das comorbilidades presentes na amostra deste estudo. Verificou-se que a maioria dos doentes apresentava pelo menos uma condição clínica associada. As comorbilidades mais prevalentes foram a hipertensão arterial (HTA), presente em 48,4% dos doentes, a dislipidemia (33,9%) e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), com 30,3%.

Outras condições registadas incluíram *diabetes mellitus tipo 2* (DM 2) (15,3%), insuficiência cardíaca (IC) (12,9%), doença renal crónica (DRC) (11,3%) e neoplasias prévias

(14,5%). Algumas comorbilidades menos frequentes incluíram doenças autoimunes (5,6%) e distúrbios da tiróide (4%). Estes dados reflectem a elevada carga de doença concomitante nesta população, compatível com o perfil clínico habitualmente observado em doentes com cancro do pulmão.

Tabela 17: Comorbilidades encontradas na amostra em estudo

Comorbilidade	Presente (nº de doentes)	Ausente (nº de doentes)
Esteatose Hepática	14 doentes (11,3%)	110 doentes (88,7%)
Depressão	9 doentes (7,3%)	115 doentes (92,7%)
HTA	60 doentes (48,4%)	64 doentes (51,6%)
DPOC	38 doentes (30,3%)	86 doentes (69,4%)
IC	16 doentes (12,9%)	108 doentes (87,1%)
Dislipidemia	42 doentes (33,9%)	82 doentes (66,1%)
DM 2	19 doentes (15,3%)	105 doentes (84,7%)
DRC	14 doentes (11,3%)	110 doentes (88,7%)
SAOS	7 doentes (5,6%)	117 doentes (94,4%)
HBP	16 doentes (12,9%)	108 doentes (87,1%)
Distúrbios Tiróide	5 doentes (4%)	119 doentes (96%)
Gota	6 doentes (4,8%)	118 doentes (95,2%)
AVC	9 doentes (7,3%)	115 doentes (92,7%)
Doença Autoimune	7 doentes (5,6%)	117 doentes (94,4%)
Neoplasia	18 doentes (14,5%)	106 doentes (85,5%)

Para investigar se a presença de comorbilidades se associava ao desenvolvimento de efeitos secundários à imunoterapia, foi realizada uma regressão logística binária. A variável dependente foi a ocorrência de efeitos secundários (0 = sem efeitos; 1 = com efeitos), e as variáveis independentes corresponderam às 15 comorbilidades identificadas nos doentes.

Numa análise inicial (Step 0), sem inclusão de variáveis predictoras, o modelo previu correctamente 67,7% dos casos, baseando-se apenas na proporção global de doentes com efeitos secundários. A constante do modelo ($B = 0,742$; $p < 0,001$) sugere uma maior probabilidade global de ocorrência de efeitos adversos na amostra estudada.

No modelo final (Step 1), foram incluídas as 15 comorbilidades como variáveis explicativas. Observou-se uma ligeira melhoria na capacidade preditiva do modelo, com uma taxa de classificação correcta de 72,6%. No entanto, a maioria das comorbilidades não se associou de forma estatisticamente significativa à ocorrência de efeitos secundários ($p > 0,05$). As variáveis com valores de p mais próximos do limiar de significância foram os distúrbios da tiróide ($p = 0,114$), as doenças autoimunes ($p = 0,100$) e a síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS; $p = 0,127$).

O modelo global não apresentou significância estatística (*Omnibus Test*: $\chi^2(18) = 20,246$; $p = 0,319$) e revelou um poder explicativo reduzido, com valores de R^2 de Cox & Snell = 0,151 e de Nagelkerke = 0,210.

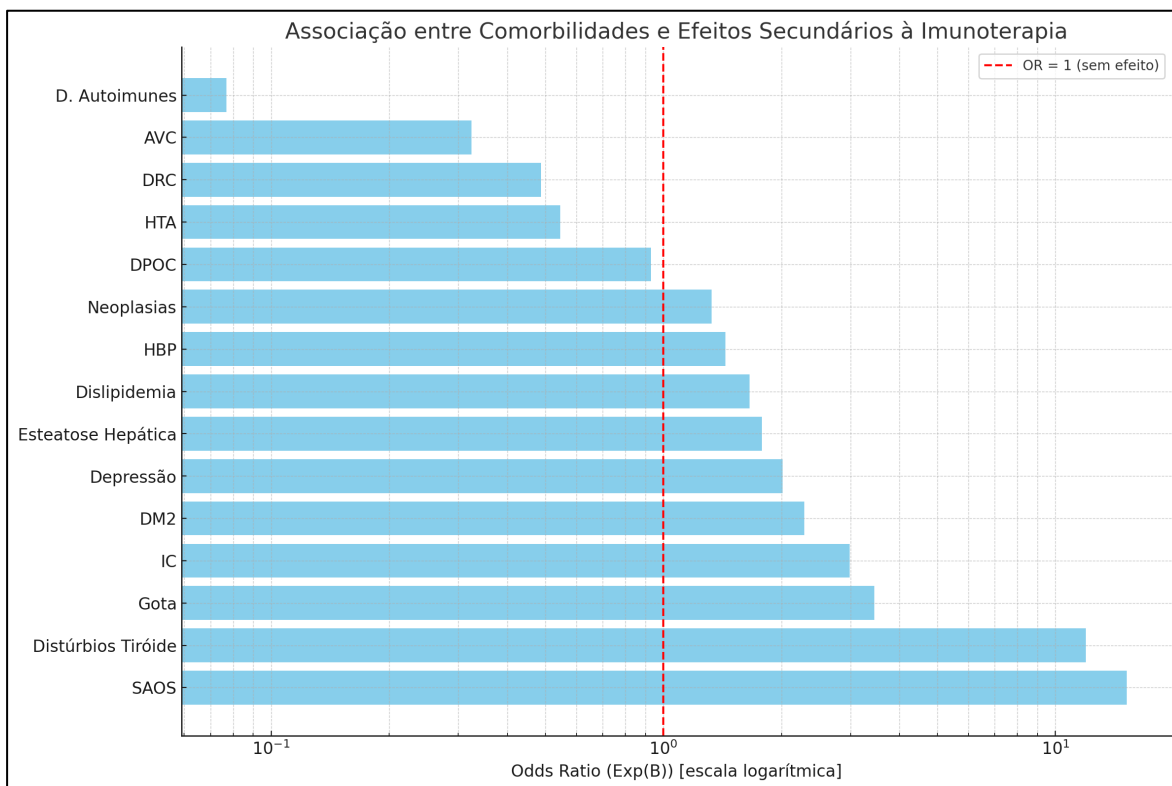


Gráfico 8: Odds Ratio (Exp (B)) das 15 comorbilidades incluídas no modelo de regressão logística binária para prever a ocorrência de efeitos secundários à imunoterapia

O gráfico 8 representa os resultados obtidos, apresentando as razões de probabilidades (odds ratio) para o desenvolvimento de efeitos secundários associados a cada comorbilidade, estimadas a partir do modelo de regressão logística. A linha vertical vermelha marca o ponto de neutralidade (OR = 1), correspondente à ausência de efeito. Valores superiores a 1 indicam uma maior probabilidade de efeitos secundários, enquanto valores inferiores sugerem uma menor probabilidade. A utilização de uma escala logarítmica permitiu uma melhor visualização da dispersão dos valores.

Embora nenhuma das comorbilidades tenha atingido significância estatística, algumas tendências observadas poderão justificar investigação futura com amostras maiores e mais homogêneas. Por exemplo, os distúrbios da tiróide e a SAOS apresentaram odds ratio mais elevadas, sugerindo uma possível associação com maior risco de efeitos secundários. Por outro lado, as doenças autoimunes apresentaram o odds ratio mais baixo, o que poderá indicar uma menor probabilidade de desenvolvimento de efeitos, embora essa tendência deva ser interpretada com cautela, dada a ausência de significância estatística.

Da amostra deste estudo, 88 doentes (71%) tinham o seu óbito confirmado nos dados hospitalares, enquanto 36 (29%) estavam vivos. Esta distribuição demonstra uma elevada taxa de mortalidade na população estudada, compatível com o prognóstico reservado associado ao cancro do pulmão em fases avançadas ou com outras comorbilidades presentes nos doentes incluídos.

Posto isto, e atendendo a um número tão elevado de mortes, foi estudada a relação desta variável com outras, nomeadamente o *ECOG Performance Status*, o estadiamento (TNM), a linha de tratamento em que é utilizada a imunoterapia e o número de ciclos associados ao tratamento de cada doente.

Foi realizada uma regressão logística para avaliar a associação entre o *ECOG Performance Status* e a ocorrência de morte. Verificou-se que o ECOG foi um preditor estatisticamente significativo ($B = 0.736$; $p = 0.048$), com um *odds ratio* de 2.087. Este resultado indica que, para cada ponto adicional no ECOG, a probabilidade de morte aumentou aproximadamente duas vezes, sugerindo que um pior estado funcional está associado a um maior risco de mortalidade.

A maioria dos doentes deste estudo teve o diagnóstico de CPNPC em estadios IVA (46,8%), seguido de IVB (32,3%), reflectindo a predominância de casos diagnosticados em fase avançada da doença. Os restantes doentes estavam distribuídos pelos estadios IIIB (11,3%), IIIC (7,3%) e IIIA (2,4%).

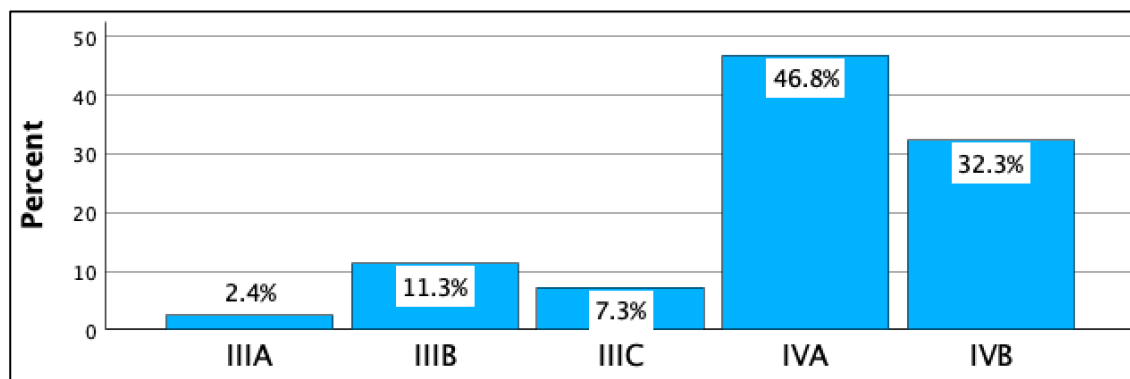


Gráfico 9: Distribuição da totalidade dos doentes por estadiamento do CPNPC

Em alguns doentes, o estadiamento inicial da doença era mais baixo; contudo, verificou-se uma progressão da doença ou ocorrência de recidiva ao longo do tempo, resultando num aumento do estadio clínico, justificando-se a utilização de imunoterapia como opção terapêutica.

Avaliou-se então a relação entre o estadiamento e a mortalidade, onde se verificou uma associação estatisticamente significativa ($\chi^2(4) = 11,502$; $p = 0,021$), sugerindo que estadios mais avançados estão associados a uma maior proporção de óbitos. Esta associação foi confirmada pelo teste do quociente de verossimilhança (*Likelihood Ratio* = 12,063; $p =$

0,017). A medida de associação nominal (*Cramér's V* = 0,305; $p = 0,021$) indica uma relação de intensidade moderada entre as variáveis.

Do ponto de vista clínico, esta associação que se revelou estatisticamente significativa, reforça a importância do diagnóstico precoce e da intervenção atempada no prognóstico destes doentes.

Para avaliar a associação entre a linha de tratamento e a mortalidade, realizou-se uma regressão logística onde se verificou que nenhuma das linhas de tratamento testadas apresentou associação estatisticamente significativa com o desfecho de morte ($p \geq 0.999$ para todas as variáveis). O modelo revelou elevada instabilidade, com erros padrão muito amplos e *odds ratios* não fiáveis, sugerindo que a distribuição dos doentes por grupos de tratamento poderá ter condicionado a robustez estatística da análise.

Ainda considerando o número de mortes, foi também realizada uma regressão logística com o objectivo de avaliar a sua associação com a duração do tratamento, medida pelo número de ciclos, e mortalidade.

Os resultados demonstraram que o número de ciclos está significativamente associado a uma menor probabilidade de morte ($B = -0.057$; $p < 0.001$). O *odds ratio* obtido ($\text{Exp}(B) = 0.945$) indica que a cada ciclo adicional de tratamento, a razão de chances (*odds*) de falecimento diminui cerca de 5,5%. Como valor de $\text{Exp}(B)$ é inferior a 1, significa que um aumento no número de ciclos está associado a uma redução na probabilidade de falecimento. Considerando como referência os 10 ciclos, um indivíduo que tenha realizado 11 ciclos apresenta 94,5% das *odds* de falecimento, o que corresponde a uma redução relativa de 5,5%. Já um indivíduo com 15 ciclos, tem apenas 73,5% das *odds* de falecer face a um com 10 ciclos, ou seja, uma redução de 26,5%.

É importante distinguir entre *odds* e probabilidade, já que não são sinónimos. Embora as *odds* diminuam 5,5% por cada ciclo adicional, a redução na probabilidade real de falecimento é mais modesta. Por exemplo, um indivíduo com 10 ciclos apresenta uma probabilidade estimada de falecimento de 74,6%, enquanto com 11 ciclos a probabilidade é de 73,4%, uma redução correspondente a 1,2%. Esta diferença mostra que alterações nas *odds* nem sempre correspondem a reduções proporcionais na probabilidade.

O modelo apresentou uma taxa de classificação correcta global de 75%, com elevada precisão na previsão de casos de falecimento (93,2%), sugerindo uma boa capacidade discriminativa.

6 – Discussão

A imunoterapia revolucionou o tratamento do CPNPC, particularmente nos estadios mais avançados da doença.

Os inibidores de checkpoints imunológicos, como os anticorpos anti-PD-1/PD-L1, permitiram ganhos significativos na sobrevida global e livre de progressão, com um perfil de toxicidade mais favorável em comparação com a quimioterapia convencional (105,106).

O presente trabalho analisou a tolerância e os efeitos secundários de três dos principais agentes terapêuticos utilizados na imunoterapia nesta neoplasia: *pembrolizumab*, *nivolumab* e *cemiplimab*. A escolha destes fármacos baseou-se nas autorizações de introdução no mercado pelo INFARMED e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), sendo todos aprovados como agentes de tratamento, de acordo com a expressão tumoral de PD-L1 e o estado clínico do doente (107–109).

De acordo com os dados oficiais, o *pembrolizumab* demonstrou benefícios robustos em monoterapia como primeira linha em doentes com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$, bem como em combinação com quimioterapia, independentemente da expressão tumoral (110). O *nivolumab* foi um dos primeiros ICIs a ser aprovado para o CPNPC localmente avançado ou metastático, inicialmente em monoterapia após progressão à quimioterapia baseada em platina (111). Por fim, o *cemiplimab* recebeu aprovação mais recente, e está indicado como opção de primeira linha para doentes com expressão tumoral de PD-L1 elevada, apresentando um perfil de segurança semelhante ao dos restantes ICIs (112).

Para organizar a análise dos efeitos secundários, foram seguidas as recomendações da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), que orienta a classificação dos efeitos adversos por sistema/órgãos afectados e por grau de severidade (graus 1 a 4), facilitando a sua identificação, monitorização e comparação com a literatura (51,113). Esta metodologia foi essencial para estruturar a recolha dos dados e a interpretação dos resultados.

Os dados obtidos na população estudada foram analisados à luz da literatura científica actual, procurando identificar padrões de tolerância e incidência de efeitos adversos que se alinhem ou contrastem com os reportados em ensaios clínicos e outros estudos realizados até à data.

Neste estudo, os efeitos adversos mais frequentemente observados foram os de natureza endócrina (hipotireoidismo), cutânea (*rash*), pulmonar (pneumonite) e gastrointestinal, estando maioritariamente limitados aos graus 1 e 2 de toxicidade. Esta distribuição é congruente com a literatura, que identifica os mesmos sistemas como os mais afectados pelas toxicidades imuno-relacionadas (80,114–116).

Numa revisão sistemática publicada pela ESMO e da autoria de *Khoja et al.*, é evidenciada a incidência de efeitos secundários de uma maior severidade, grau 3 e 4, nos

inibidores de PD-L1 face aos CTLA-4, destacando nos primeiros a pneumonite, o hipertiroidismo e as artralguas como manifestações adversas mais comuns (117).

Se compararmos os resultados obtidos nos doentes do CHUCB e da ULS Guarda - Hospital Sousa Martins, com o estudo supracitado, é reforçado o perfil de toxicidade dos ICIs (118).

É importante salientar a presença de alguns efeitos secundários que são consequência da gestão da toxicidade imunológica, e por isso considerados como resultado da corticoterapia ou outra medicação utilizada. Exemplo disso é a fáceis cushingóide, presente num doente em monoterapia com *nivolumab* em 2^a linha, que desenvolveu ao 3^o ciclo queixas álgicas muito intensas, e por isso medicado com *dexametasona*.

Por outro lado, os dois casos de leucocitose identificados ocorreram em doentes submetidos a imunoterapia em segunda linha, um com *pembrolizumab* e outro com *nivolumab*.

Adicionalmente, foram registados três casos de edema dos membros inferiores (MIs) associados a imunoterapia em segunda linha com *pembrolizumab* em monoterapia: dois casos de grau 2 e um caso de grau 3. Para além destes, identificaram-se ainda manifestações edematosas em doentes submetidos a regimes combinados de quimioterapia e imunoterapia em primeira linha: um caso de edema palpebral com *pembrolizumab* e um caso de edema labial com *nivolumab*. A presença de edema em diferentes localizações, particularmente nos doentes tratados com esquemas combinados, pode reflectir o contributo da quimioterapia para o desenvolvimento destes efeitos adversos. De facto, a quimioterapia é um agente conhecido pela sua toxicidade endotelial e capacidade de induzir alterações na permeabilidade vascular, podendo originar fenómenos edematosos, sobretudo quando associada a outros agentes com potencial inflamatório, como os ICIs.

Em relação ao *pembrolizumab*, os resultados evidenciaram que a maioria dos doentes em estudo desenvolveu algum tipo de efeito secundário ao longo do tratamento, revelando-se uma elevada incidência de alterações tiroideias e toxicidade cutânea, achados que se alinham com estudos internacionais e com dados de prática clínica real (109). Estes efeitos ocorrem então pela activação imunitária sustentada e pela infiltração de células T nos tecidos endócrinos e epiteliais.

Este foi também o fármaco mais utilizado, e aquele com maior número de eventos adversos. No entanto, esta elevada frequência poderá estar relacionada com o maior número de doentes tratados com este fármaco, e não necessariamente com um perfil de toxicidade mais acentuado.

O *nivolumab* apresentou um perfil de tolerância relativamente homogéneo, com registo de pneumonite em alguns doentes — efeito adverso considerado dos mais relevantes do ponto de vista clínico (119). A pneumonite associada a ICIs, apesar de menos frequente,

exige vigilância rigorosa devido ao risco de progressão rápida e necessidade de corticoterapia.

No que diz respeito ao *cemiplimab*, foi possível observar um perfil de toxicidade favorável, com escassa incidência de eventos grau 3 ou superior. Este padrão é consistente com os dados de ensaios clínicos que sustentaram a sua aprovação e que, indicam boa tolerabilidade em doentes com expressão elevada de PD-L1 (108,114).

Contudo, neste estudo, não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de fármaco utilizado e os tipos de efeitos secundários apresentados ($p > 0,05$ para todas as categorias analisadas). Esta ausência de significância poderá dever-se ao tamanho amostral reduzido, sobretudo no caso do *cemiplimab*, cuja utilização foi registada apenas em dois doentes. Desta forma, na presente amostra, não é possível afirmar que determinada imunoterapia está mais associada à ocorrência de efeitos secundários do que outra.

O estadiamento clínico da doença, baseado na classificação TNM, é determinante para a definição da estratégia terapêutica e, para decisão de elegibilidade à imunoterapia. Nos estadios iniciais (II–IIIA), pode ser utilizada em contexto adjuvante, após cirurgia e quimioterapia, em doentes com PD-L1 $\geq 1\%$ e sem mutações accionáveis. Em estadios localmente avançados (IIIB/C), está recomendada como terapêutica de consolidação com *durvalumab* após quimiorradioterapia, desde que não exista progressão. No estadio IV, é utilizada como tratamento de primeira linha, isoladamente ou em combinação com quimioterapia, consoante a expressão de PD-L1 (120).

Na presente amostra, existem apenas três doentes com cancro do pulmão em estadio IIIA, e cuja ressecabilidade tumoral foi contraindicada devido à presença de comorbilidades significativas. Desta forma, foram discutidos em reunião de decisão terapêutica multidisciplinar, e decidido iniciar tratamento *off-label* com imunoterapia adaptado ao contexto clínico individual. Um dos doentes iniciou imunoterapia em monoterapia com *pembrolizumab*, tendo completado 16 ciclos com boa tolerância global, apesar do surgimento de cansaço fácil a partir do 12.º ciclo. Outro doente iniciou tratamento combinado com quimioterapia (carboplatino e nab-paclitaxel) e imunoterapia com *pembrolizumab*. No terceiro caso, foi instituído tratamento com quimioterapia e imunoterapia com *nivolumab* em primeira linha, também em contexto *off-label*.

No estadio IIIB, tradicionalmente considerado localmente avançado e frequentemente não ressecável, a imunoterapia tem vindo a assumir um papel progressivamente mais relevante, seja em monoterapia, seja em combinação com quimioterapia. Na prática clínica, a abordagem é frequentemente adaptada às características individuais dos doentes, nomeadamente à expressão de PD-L1, à presença de comorbilidades e à tolerabilidade esperada dos esquemas terapêuticos.

Na amostra em análise, observou-se uma grande heterogeneidade no tratamento dos doentes com estadió IIIB. Quatro doentes iniciaram imunoterapia com *nivolumab* em segunda linha, após progressão da doença. Por outro lado, em vários casos, a imunoterapia foi utilizada já em primeira linha, isoladamente (com *pembrolizumab* ou *cemiplimab*) em doentes com expressão de PD-L1 superior a 50%, ou em combinação com quimioterapia (*carboplatino + nab-paclitaxel* ou *pemetrexedo*), de acordo com o perfil clínico e molecular. Esta diversidade terapêutica reflecte a crescente integração da imunoterapia em diferentes fases do tratamento do CPNPC avançado, nomeadamente em contexto de estadió IIIB, permitindo personalizar a abordagem terapêutica e optimizar o controlo da doença.

Relativamente aos restantes estadiamentos mais avançados (IIIC, IVA e IVB), a imunoterapia foi também amplamente utilizada, quer em monoterapia, quer em combinação com quimioterapia, conforme a expressão de PD-L1 e o estado geral dos doentes. Estas abordagens encontram-se alinhadas com as recomendações internacionais actuais para o tratamento de primeira linha da doença metastática ou localmente avançada não ressecável, reforçando o papel central da imunoterapia na gestão do CPNPC em fases avançadas.

A análise do estadiamento permitiu compreender o enquadramento clínico dos doentes e a lógica subjacente à escolha da imunoterapia, isoladamente ou em combinação. Contudo, para além da fase da doença, importa também considerar o número de linhas de tratamento realizadas e a tolerabilidade às diferentes estratégias terapêuticas, nomeadamente no que respeita ao desenvolvimento de efeitos secundários.

Na presente amostra, observou-se que a imunoterapia administrada em 1ª linha foi o regime associado a um maior número de efeitos secundários, abrangendo praticamente todas as categorias analisadas (cutâneos, endócrinos, hematológicos, entre outros). A combinação de imunoterapia com quimioterapia em 1ª linha revelou também uma incidência considerável de toxicidades, com destaque para os efeitos cutâneos e endócrinos. Por outro lado, a imunoterapia utilizada em linhas mais tardias (terceira a sexta) apresentou uma frequência bastante inferior de eventos adversos, o que poderá reflectir, em parte, o menor número de doentes expostos a estes esquemas.

Entre os vários factores considerados neste estudo, incluiu-se o *ECOG Performance Status*, avaliado no momento do diagnóstico e ao longo do seguimento clínico dos doentes.

Um ECOG mais elevado reflecte uma maior limitação nas actividades diárias, o que pode traduzir-se numa menor reserva funcional e numa maior vulnerabilidade a complicações clínicas. Assim, não surpreende que doentes com pior *performance* tenham apresentado maior probabilidade de morte. Estes dados reforçam a importância de uma avaliação funcional cuidada no momento da decisão terapêutica, sobretudo em contextos

em que a toxicidade e a intensidade do tratamento devem ser ponderadas com base no estado geral do doente.

Também o número de ciclos de tratamento dos doentes, com qualquer um dos três fármacos utilizados neste estudo, foi avaliado. Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o número de ciclos de tratamento e a probabilidade de morte, sendo que um maior número de ciclos esteve associado a uma menor mortalidade. Este resultado poderá reflectir, por um lado, a eficácia cumulativa dos tratamentos administrados ao longo do tempo e, por outro, a melhor tolerância e estado clínico dos doentes que conseguiram manter o tratamento por mais tempo.

De facto, doentes com menor resposta clínica, pior estado funcional ou progressão precoce da doença, tendem a interromper o tratamento mais cedo, o que poderá justificar a associação entre menor número de ciclos e maior taxa de mortalidade.

É importante reconhecer, no entanto, que esta relação pode ser influenciada por um viés de sobrevivência, dado que apenas os doentes que sobreviveram tempo suficiente puderam receber um maior número de ciclos. Ainda assim, estes dados reforçam a importância do seguimento clínico rigoroso e da optimização da tolerância ao tratamento, com vista à sua continuidade, sempre que clinicamente possível.

Os hábitos tabágicos foram outra variável importante a considerar neste estudo já que é o tabaco um dos principais agentes causadores de cancro do pulmão (12).

A análise da associação entre os hábitos tabágicos e a ocorrência de efeitos secundários não revelou resultados estatisticamente significativos. Tanto o teste de Qui-quadrado de Pearson como o teste exacto de Fisher-Freeman-Halton apresentaram *p values* elevados, sugerindo que, nesta amostra, o facto de o doente ser fumador, ex-fumador ou não fumador à data do diagnóstico, não influenciou significativamente a probabilidade de desenvolver efeitos adversos relacionados com o tratamento.

Estes dados poderão indicar que a toxicidade dos fármacos utilizados não está directamente relacionada com o perfil tabágico, mas sim com outros factores clínicos e biológicos, como o estado funcional, o tipo de tratamento administrado, a genética individual ou comorbilidades associadas.

É ainda possível que a amostra disponível não tenha potência estatística suficiente para detectar diferenças subtis entre os grupos, ou que a classificação dos hábitos tabágicos não capte adequadamente a exposição cumulativa ao tabaco. Assim, embora os resultados não indiquem uma associação clara, não excluem totalmente a possibilidade de um efeito clínico relevante em subgrupos específicos.

No que respeita à influência das comorbilidades, também não se verificaram associações significativas entre nenhuma das patologias avaliadas e o risco de se desenvolverem efeitos secundários à imunoterapia.

No entanto, o presente estudo evidenciou que doentes com comorbilidades pré-existent, nomeadamente endócrinas (distúrbios da tiróide) e pulmonares (SAOS), apresentaram uma tendência para manifestar mais efeitos adversos imuno-relacionados, concordante com análises retrospectivas disponíveis na literatura (115,121).

A confirmação de um perfil de toxicidade previsível e maioritariamente ligeiro nos ICIs analisados, sustenta a sua crescente adopção como terapêutica de primeira linha, especialmente em doentes com expressão elevada de PD-L1. Estes resultados reforçam a importância de realizar uma monitorização rigorosa, nomeadamente dos parâmetros tiroideus e respiratórios, e de promover uma abordagem multidisciplinar no seguimento dos doentes.

Apesar dos resultados promissores, este estudo apresenta algumas limitações. O número reduzido de doentes tratados com *cemiplimab* condiciona a generalização dos resultados relativos a este fármaco. Além disso, sendo um estudo retrospectivo e observacional, está sujeito a viés de selecção e à dependência da qualidade dos registos clínicos disponíveis. O tempo limitado de seguimento poderá ainda não ter permitido observar todos os efeitos adversos de início tardio, ou avaliar plenamente os resultados em termos de sobrevida global e progressão da doença.

Este estudo contribui para o corpo de evidência nacional sobre a utilização de imunoterapia no CPNPC, uma vez que os resultados obtidos demonstram uma boa tolerância à imunoterapia nos doentes acompanhados nos dois centros hospitalares envolvidos, coerentes com os dados internacionais. O perfil de efeitos secundários registados é também consistente com a evidência actual, o que reforça a validade do uso destes agentes em contexto clínico e real.

A uniformização da abordagem à monitorização e gestão dos efeitos adversos é fundamental para maximizar os benefícios desta estratégia terapêutica. Estudos prospectivos, com maior número de doentes e tempo de seguimento alargado, serão essenciais para aprofundar o conhecimento sobre a segurança e eficácia a longo prazo destes fármacos em contexto real.

7 – Conclusão

A presente investigação permitiu caracterizar a tolerância e os efeitos secundários associados à utilização de imunoterapia com inibidores de checkpoints imunológicos em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células, tratados em dois centros hospitalares portugueses. Os resultados obtidos revelam uma boa tolerância global aos fármacos *pembrolizumab*, *nivolumab* e *cemiplimab*, com predominância de efeitos adversos ligeiros a moderados e baixa incidência de toxicidades graves.

As semelhanças observadas entre os dados deste estudo e a evidência já publicada e disponível na literatura nacional e internacional, reforçam a segurança e eficácia da imunoterapia em contexto real, validando a sua aplicação em doentes com diferentes perfis clínicos.

À luz dos *hallmarks of cancer*, é reconhecido que a evasão à destruição imunitária constitui um dos mecanismos centrais da progressão tumoral, pelo que a imunoterapia se destaca como uma estratégia inovadora que restabelece a capacidade do sistema imune em identificar e eliminar células cancerígenas. Esta realidade torna ainda mais relevante o conhecimento aprofundado dos seus efeitos, especialmente quando aplicada fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos.

A estruturação da análise dos efeitos adversos segundo as *guidelines* da ESMO revelou-se uma ferramenta eficaz na sistematização da abordagem clínica, promovendo uma vigilância mais rigorosa e uma actuação precoce sobre as toxicidades. Este trabalho reforça a importância da monitorização atenta de efeitos imuno-relacionados, especialmente em doentes com comorbilidades e, sublinha a necessidade de um seguimento multidisciplinar e prolongado.

Trabalhos desta natureza revestem-se de particular importância, pois permitem às equipas multidisciplinares adoptarem ferramentas mais práticas e contextualizadas para a monitorização e gestão dos efeitos imuno-relacionados. Este conhecimento não só reforça a confiança dos profissionais na terapêutica, como também confere maior segurança aos próprios doentes, que se tornam mais informados sobre os potenciais efeitos secundários e, melhor preparados para os enfrentar.

Apesar das limitações inerentes ao carácter retrospectivo do estudo e ao reduzido número de doentes com *cemiplimab*, os achados contribuem para consolidar o conhecimento nacional sobre a imunoterapia no CPNPC. A continuidade da investigação, através de estudos prospectivos com maior dimensão amostral e seguimento mais prolongado, serão fundamentais para aprofundar o conhecimento sobre a segurança e eficácia a longo prazo destes fármacos em ambiente hospitalar.

8 – Referências Bibliográficas

1. Initial systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-lacking-a-driver-mutation>
2. Fry TJ. Introduction: Immunological Reviews volume 290. Immunol Rev [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Feb 17];290(1):4–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355490/>
3. CANCER PROGRESS REPORT 2024 Spotlight on CANCER IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS.
4. Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of Cancer Therapy: Oncogene and Non-oncogene Addiction. Cell [Internet]. 2009 Mar 6 [cited 2025 Feb 17];136(5):823. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2894612/>
5. Um plano de luta contra o cancro na Europa - Comissão Europeia [Internet]. [cited 2025 Feb 17]. Available from: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe_pt
6. Society for Medical Oncology E. ESMO Handbook of Cancer Diagnosis and Treatment Evaluation 2ND EDITION EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY.
7. Perfis do cancro por país 2025.
8. Stahel RA, Peters S, Garassino M, Ghilmini M. Thoracic Tumours: Essentials for Clinician, 2nd edition [Internet]. Available from: www.esmo.org
www.esmo.org/ESMOPress/THORACICTUMOURS
9. Lutar contra o cancro na UE: estatísticas e ação (infografias) | Temas | Parlamento Europeu [Internet]. [cited 2025 Feb 18]. Available from: https://www.europarl.europa.eu/topics/pt/article/20200131STO71517/lutar-contra-o-cancro-na-ue-estatisticas-e-acao-infografias?utm_source=chatgpt.com
10. 80% dos tumores em estado avançado - IPO Lisboa [Internet]. [cited 2025 Feb 18]. Available from: https://www.ipolisboa.min-saude.pt/noticias/80-dos-cancros-do-pulmao-detetados-em-estado-avancado/?utm_source=chatgpt.com
11. Miller YE. Pathogenesis of Lung Cancer: 100 Year Report. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2005 Sep [cited 2025 Feb 18];33(3):216. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2715312/>
12. Lung Cancer Risk Factors | Lung Cancer | CDC [Internet]. [cited 2025 Feb 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/lung-cancer/risk->

- factors/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm
13. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Elsevier; 2018.
 14. Cancro do pulmão - European Lung Foundation [Internet]. [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://europeanlung.org/pt-pt/information-hub/lung-conditions/cancro-do-pulmao/>
 15. Apoio ao doente - Cancro do Pulmão [Internet]. [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/apoio-ao-doente/cancro-do-pulmao#153>
 16. Reducing Risk for Lung Cancer | Lung Cancer | CDC [Internet]. [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/lung-cancer/prevention/index.html>
 17. Clinical manifestations of lung cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Mar 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-lung-cancer/print>
 18. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer [Internet]. 2015 [cited 2025 Mar 14];87(2):193–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25564398/>
 19. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. Chest [Internet]. 1974 [cited 2025 Mar 14];65(3):299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4813837/>
 20. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. Chest [Internet]. 1997 [cited 2025 Mar 14];111(4):877–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9106564/>
 21. Long DA, Long B, Koyfman A. Clinical mimics: an emergency medicine focused review of pneumonia mimics. Intern Emerg Med. 2018 Jun 1;13(4):539–47.
 22. Simmons CPL, Macleod N, Laird BJA. Clinical management of pain in advanced lung cancer. Clin Med Insights Oncol [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 14];6:331–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115483>
 23. Chen HC, Jen YM, Wang CH, Lee JC, Lin YS. Etiology of vocal cord paralysis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec [Internet]. 2007 Apr [cited 2025 Apr 7];69(3):167–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17264533/>
 24. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. Am J Med [Internet]. 1977 [cited 2025 Apr 16];63(5):695–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/930945/>

25. Roberts JR, Blum MG, Arildsen R, Drinkwater DC, Christian KR, Powers TA, et al. Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1999 Oct [cited 2025 Apr 7];68(4):1154–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10543472/>
26. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung--a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. *Acta Oncol* [Internet]. 1997 [cited 2025 Apr 7];36(3):301–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9208901/>
27. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1986 [cited 2025 Apr 16];4(8):1191–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3016206/>
28. Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for Lung Cancer*: A Review of the Current Literature. *Chest* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2025 Apr 22];123(1):72S–82S. Available from: <https://journal.chestnet.org/action/showFullText?pii=S0012369215329846>
29. Krarup MMK, Fischer BM, Christensen TN. New PET Tracers: Current Knowledge and Perspectives in Lung Cancer. *Semin Nucl Med*. 2022 Nov 1;52(6):781–96.
30. Visser MPJ, van Grimbergen I, Hölter J, Barendregt WB, Vermeer LC, Vreuls W, et al. Performance insights of endobronchial ultrasonography (EBUS) and mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Apr 22];156:122–8. Available from: <https://www.lungcancerjournal.info/action/showFullText?pii=So16950022100132X>
31. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, Bross I, Takita ~hiroshi, Houten L, et al. THE CHANGING HISTOPATHOLOGY OF LUNG CANCER A Review of 7682Cases. *Cancer* [Internet]. 1977 [cited 2025 Apr 22];39:1647–55. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142>
32. Ekin Z, Nart D, Savaş P, Veral A. Comparison of PD-L1, EGFR, ALK, and ROS1 Status Between Surgical Samples and Cytological Samples in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Balkan Med J* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Apr 22];38(5):287. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8880835/>
33. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung cancer. *AMERJROENTGENOL* [Internet]. 1974 Nov 23 [cited 2025 Apr 22];120(1):130–8. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.120.1.130>

34. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Apr 22];19(7):1007–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38447919/>
35. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2025 Apr 22];127(4):1087–92. Available from: <https://www.jtcvs.org/action/showFullText?pii=S0022522303014454>
36. Schulz L, Funk GC, Kirchbacher K, Egger E, Müser N, Mirzaei S. Comparison of whole-body 18F-FDG-PET/CT with 18F-FDG-PET/CT limited to skull base to upper abdomen for primary staging of lung cancer – a retrospective explorative analysis. *Nuklearmedizin - NuclearMedicine* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 22];64(02):150–5. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-2438-7278>
37. Society for Medical Oncology E. PT Cancro do Pulmao de Nao Pequenas Celulas Guia para o Doente.
38. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 26];28(suppl_4):iv1–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881918/>
39. Friedlaender A, Addeo A, Russo A, Gregorc V, Cortinovis D, Rolfo CD. Targeted Therapies in Early Stage NSCLC: Hype or Hope? *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 6329 [Internet]. 2020 Aug 31 [cited 2025 Apr 26];21(17):6329. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6329/htm>
40. Lee JM, McNamee CJ, Toloza E, Negrao M V., Lin J, Shum E, et al. Neoadjuvant Targeted Therapy in Resectable NSCLC: Current and Future Perspectives. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Apr 26];18(11):1458–77. Available from: <https://www.jto.org/action/showFullText?pii=S1556086423006718>
41. Catania C, Filippi AR, Sangalli C, Piperno G, Russano M, Greco C, et al. New options and open issues in the management of unresectable stage III and in early-stage

- NSCLC: A report from an expert panel of Italian medical and radiation oncologists – INTERACTION group. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Oct 1;190:104108.
42. Evison M. The current treatment landscape in the UK for stage III NSCLC. *British Journal of Cancer* 2020 123:1 [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2025 Apr 26];123(1):3–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41416-020-01069-z>
 43. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2022 Apr 20 [cited 2025 Apr 26];40(12):1356–84. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02528>
 44. Imfinzi | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2025 Apr 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
 45. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Van Dam Sequist L, Ireland B, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2025 Apr 26];143(5 SUPPL):e341S–e368S. Available from: <https://journal.chestnet.org/action/showFullText?pii=S0012369213603001>
 46. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Apr 26];29(Suppl 4):iv192–237. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285222/>
 47. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Ninth edition. Elsevier; 2017.
 48. Arosa FA, Cardoso EM, Pacheco FC. *Fundamentos de Imunologia*. Second edition. Lidel; 2012.
 49. Kamta J, Chaar M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. *Front Oncol* [Internet]. 2017 Apr 18 [cited 2025 May 7];7(APR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459041/>
 50. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 May 7];13(8):473–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141885/>
 51. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025

- Feb 19];33(12):1217–38. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753422041874/fulltext>
52. Nasser NJ, Gorenberg M, Agbarya A. First line Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceuticals* 2020, Vol 13, Page 373 [Internet]. 2020 Nov 8 [cited 2025 May 7];13(11):373. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/11/373/htm>
53. Moya-Horno I, Viteri S, Karachaliou N, Rosell R. Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 May 7];10. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1758834017745012>
54. Mogavero A, Cantale O, Mollica V, Anpalakhan S, Addeo A, Mountzios G, et al. First-line immunotherapy in non-small cell lung cancer: how to select and where to go. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2023 Dec 2 [cited 2025 May 7];17(12):1191–206. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17476348.2024.2302356>
55. Zhu J, Li R, Tiselius E, Roudi R, Teghararian O, Suo C, et al. Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Dec 16 [cited 2025 May 7];2017(12). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011300.pub2/full>
56. Society for Medical Oncologica E. PT | Efeitos Adversos Relacionado com a Imunoterapia: Guia para o Doente.
57. Grant MJ, Herbst RS, Goldberg SB. Selecting the optimal immunotherapy regimen in driver-negative metastatic NSCLC. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021 18:10 [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2025 May 7];18(10):625–44. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00520-1>
58. Mamdani H, Matosevic S, Khalid AB, Durm G, Jalal SI. Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Feb 9 [cited 2025 May 7];13:823618. Available from: www.frontiersin.org
59. Horvath L, Thienpont B, Zhao L, Wolf D, Pircher A. Overcoming immunotherapy resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC) - novel approaches and future outlook. *Molecular Cancer* 2020 19:1 [Internet]. 2020 Sep 11 [cited 2025 May 7];19(1):1–15. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-020-01260-z>
60. Nasser NJ, Gorenberg M, Agbarya A. First line Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceuticals* 2020, Vol 13, Page 373 [Internet]. 2020 Nov 8 [cited

- 2025 May 19];13(11):373. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/11/373/htm>
61. Proto C, Ferrara R, Signorelli D, Lo Russo G, Galli G, Imbimbo M, et al. Choosing wisely first line immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): what to add and what to leave out. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 May 19];75:39–51. Available from: <https://www.cancertreatmentreviews.com/action/showFullText?pii=S0305737219300520>
 62. Grant MJ, Herbst RS, Goldberg SB. Selecting the optimal immunotherapy regimen in driver-negative metastatic NSCLC. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021 18:10 [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2025 May 19];18(10):625–44. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00520-1>
 63. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, Antonia SJ, Sagorsky S, Davies MJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 May 19];6(1):75. Available from: <https://jitc.bmj.com/content/6/1/75>
 64. Foffano L, Bertoli E, Bortolot M, Torresan S, De Carlo E, Stanzione B, et al. Immunotherapy in Oncogene-Addicted NSCLC: Evidence and Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences* 2025, Vol 26, Page 583 [Internet]. 2025 Jan 11 [cited 2025 May 19];26(2):583. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/2/583/htm>
 65. Mamdani H, Matosevic S, Khalid AB, Durm G, Jalal SI. Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Feb 9 [cited 2025 May 19];13:823618. Available from: www.frontiersin.org
 66. Dunne EG, Fick CN, Isbell JM, Chaft JE, Altorki N, Park BJ, et al. The Emerging Role of Immunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 May 19];118(1):119–29. Available from: <https://www.annalsthoracicsurgery.org/action/showFullText?pii=S0003497524000808>
 67. Mogavero A, Cantale O, Mollica V, Anpalakhan S, Addeo A, Mountzios G, et al. First-line immunotherapy in non-small cell lung cancer: how to select and where to go. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2023 Dec 2 [cited 2025 May 19];17(12):1191–206. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17476348.2024.2302356>
 68. Wang X, Liu G, He J, Zhuang X. Surgical outcomes and patient-reported outcomes of unresectable stage III non-small cell lung cancer patients who underwent PD-1

- inhibitor plus chemo as induction therapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 May 19];41(16_suppl):e20570–e20570. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e20570
69. Mohamed S, Bertolaccini L, Casiraghi M, Petrella F, Galetta D, Guarize J, et al. Predictors, surrogate, and patient-reported outcomes in immunotherapy and salvage surgery for unresectable lung cancer: a single-center retrospective study. *Updates Surg* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 May 19];75(8):2355–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13304-023-01644-y>
70. Ziarnik E, Grogan EL. Postlobectomy Early Complications. *Thorac Surg Clin* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 May 19];25(3):355–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210931/>
71. Rosen JE, Hancock JG, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ. Predictors of mortality after surgical management of lung cancer in the National Cancer Database. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 May 19];98(6):1953–60. Available from: <https://www.annalsthoracicsurgery.org/action/showFullText?pii=S0003497514014350>
72. Takada K, Takamori S, Brunetti L, Crucitti P, Cortellini A. Impact of Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors on Surgery and Perioperative Complications in Patients With Non–small-cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 May 19];24(7):581-590.e5. Available from: <https://www.clinical-lung-cancer.com/action/showFullText?pii=S1525730423001821>
73. Chemotherapy side effects | Macmillan Cancer Support [Internet]. [cited 2025 May 19]. Available from: <https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatment/types-of-treatment/chemotherapy/side-effects-of-chemotherapy>
74. Galaznik A, Rusli E, Holt T, Kramer M, Trask P. A real-world assessment of the treatment-related symptoms and associated burden among patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 May 19];42(16_suppl):e23159–e23159. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e23159
75. Islam KM, Anggondowati T, Deviany PE, Ryan JE, Fetrick A, Bagenda D, et al. Patient preferences of chemotherapy treatment options and tolerance of chemotherapy side effects in advanced stage lung cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Aug 27 [cited 2025 May 19];19(1):1–9. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-6054-x>

76. Khosla A, Mukherjee S, Koka JM, Shore SA. Meta-analysis of gastrointestinal adverse effects in patients with non-small cell lung cancer treated with a combination therapy of pembrolizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 May 19];41(16_suppl):e14634–e14634. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e14634
77. Wang S, Cai M, Xiong Y, Guo T, Niu X, Chen Y, et al. Grade ≥ 3 hematologic adverse events of immunotherapy in advanced NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 May 19];81(4):479–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-025-03803-z>
78. Soon YY, Furnback W, Kim J, Chuang PY, Chavez G, Proescholdt C, et al. Clinical Trial and Real-World Outcomes of Patients With Metastatic NSCLC in the Post-Platinum–Based Chemotherapy Failure Setting. *JTO Clin Res Rep* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 May 19];4(11):100579. Available from: <https://www.jtocrr.org/action/showFullText?pii=S2666364323001224>
79. Zubair HM, Khan MA, Gulzar F, Alkholief M, Malik A, Akhtar S, et al. Patient Perspectives and Side-Effects Experience on Chemotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer: A Qualitative Study. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2023 May 25 [cited 2025 May 19];15:449–60. Available from: <https://www.dovepress.com/patient-perspectives-and-side-effects-experience-on-chemotherapy-of-no-peer-reviewed-fulltext-article-CMAR>
80. Or M, Liu B, Lam J, Vinod S, Xuan W, Yeghiaian-Alvandi R, et al. A systematic review and meta-analysis of treatment-related toxicities of curative and palliative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Mar 15 [cited 2025 May 26];11(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85131-7>
81. Side Effects of Radiation Therapy | Radiation Effects on Body | American Cancer Society [Internet]. [cited 2025 May 26]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/radiation/effects-on-different-parts-of-body.html>
82. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Nackaerts K, Jordan K, Arends J, Douillard JY, et al. Recommendation for supportive care in patients receiving concurrent chemotherapy and radiotherapy for lung cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 May 26];31(1):41–9. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753419354092>
83. Nyman J, Hallqvist A, Lund JÅ, Brustugun OT, Bergman B, Bergström P, et al. SPACE – A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in

- medically inoperable stage I NSCLC. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 May 26];121(1):1–8. Available from: <https://www.thegreenjournal.com/action/showFullText?pii=S0167814016342797>
84. Collen C, Christian N, Schallier D, Meysman M, Duchateau M, Storme G, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Annals of Oncology* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 May 26];25(10):1954–9. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753419366281>
 85. Herbst RS. Toxicities of antiangiogenic therapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2006 [cited 2025 May 28];8 Suppl 1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17239287/>
 86. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 May 28];29:iv192–237. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753419317107>
 87. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 28];33(12):1217–38. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753422041874>
 88. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 29];33(12):1217–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270461/>
 89. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 May 31];27(4):559–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715621/>
 90. Cortellini A, Chiari R, Ricciuti B, Metro G, Perrone F, Tiseo M, et al. Correlations Between the Immune-related Adverse Events Spectrum and Efficacy of Anti-PD1 Immunotherapy in NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 29];20(4):237-247.e1. Available from: <https://www.clinical-lung-cancer.com/action/showFullText?pii=S1525730419300257>
 91. Zhou C, Li M, Wang Z, An D, Li B. Adverse events of immunotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2022 Jan 1;102:108353.

92. Chen J, Chen S, Luo H, Long S, Yang X, He W, et al. The negative effect of concomitant medications on immunotherapy in non-small cell lung cancer: An umbrella review. *Int Immunopharmacol*. 2023 Nov 1;124:110919.
93. Liang Y, Xu H, Liu F, Li L, Lin CX, Zhang Y, et al. Immune-related adverse events and their effects on survival outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2024 Jun 3 [cited 2025 May 29];14:1281645. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>,
94. Naidoo J, Nishino M, Patel SP, Shankar B, Rekhtman N, Illei P, et al. Immune-Related Pneumonitis After Chemoradiotherapy and Subsequent Immune Checkpoint Blockade in Unresectable Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 May 31];21(5):e435–44. Available from: <https://www.clinical-lung-cancer.com/action/showFullText?pii=S1525730420300760>
95. Canale ML, Camerini A, Casolo G, Lilli A, Bisceglia I, Parrini I, et al. Incidence of Pericardial Effusion in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Immunotherapy. *Adv Ther* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 May 31];37(7):3178–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-020-01386-y>
96. Sabaté-Ortega J, Teixidor-Vilà E, Sais È, Hernandez-Martínez A, Montañés-Ferrer C, Coma N, et al. Cardiovascular toxicity induced by immunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front Oncol*. 2025 Feb 24;15:1528950.
97. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
98. DURVULUMAB - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
99. CHMP. NIVOLUMAB - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
100. PEMBROLIZUMAB - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
101. Zhou L, Wang XL, Deng QL, Du YQ, Zhao NQ. The efficacy and safety of immunotherapy in patients with advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2016 6:1 [Internet]. 2016 Aug 25 [cited 2025 May 31];6(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep32020>
102. Wang S, Cai M, Xiong Y, Guo T, Niu X, Chen Y, et al. Grade ≥ 3 hematologic adverse events of immunotherapy in advanced NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 May 31];81(4):479–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-025-03803-z>

103. Kotrlik JW, Atherton JC, Williams HA, Khata Jabor M. Reporting and Interpreting Effect Size in Quantitative Agricultural Education Research. *J Agric Educ.* 52(1):132–42.
104. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX, Army Academy US. *Applied Logistic Regression Third Edition.* 2013 [cited 2025 Jun 3]; Available from: www.wiley.com.
105. Jing W, Li M, Zhang Y, Teng F, Han A, Kong L, et al. PD-1/PD-L1 blockades in non-small-cell lung cancer therapy. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2016 Jan 25 [cited 2024 Oct 10];9:489–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26889087/>
106. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Oct 10];30(8):1321–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125062/>
107. O’Byrne K, Popoff E, Badin F, Lee A, Yuan Y, Lozano-Ortega G, et al. Long-term comparative efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab relative to other first-line therapies for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic literature review and network meta-analysis. *Lung Cancer* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Oct 10];177:11–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36669321/>
108. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Oct 10];28(11):2374–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36008722/>
109. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 May 21 [cited 2025 Feb 17];372(21):2018–28. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501824>
110. Relatório Público de Avaliação, KEYTRUDA (Pembrolizumab). 2024 Oct.
111. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO OPDIVO (NIVOLUMAB).
112. Libtayo (Cemiplimab) 2.
113. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up SUPPLEMENTARY MATERIAL SUPPLEMENTARY TEXT SECTION 1. GENERAL ASPECTS OF IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT MANAGEMENT Providing patient education.
114. Yu Y, Chen N, Yu S, Shen W, Zhai W, Li H, et al. Association of Immune-Related Adverse Events and the Efficacy of Anti-PD-(L)1 Monotherapy in Non-Small Cell

- Lung Cancer: Adjusting for Immortal-Time Bias. *Cancer Res Treat*. 2024 Jul 1;56(3):751–64.
115. Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, et al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Oct 10];156:41–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894493/>
 116. Sui H, Ma N, Wang Y, Li H, Liu X, Su Y, et al. Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Toward Personalized Medicine and Combination Strategies. *J Immunol Res* [Internet]. 2018 [cited 2024 Oct 10];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30159341/>
 117. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Oct 10];28(10):2377–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945858/>
 118. Chen H, Xu Y, Liu J, Yang S, Jiang H, Chen Z. Analysis of the association between immune-related adverse events and the effectiveness in patients with advanced non-small-cell-lung cancer. *Discover oncology* [Internet]. 2024 Oct 8 [cited 2024 Oct 10];15(1):534. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39379639>
 119. Brody R, Zhang Y, Ballas M, Siddiqui MK, Gupta P, Barker C, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Oct 10];112:200–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191596/>
 120. Gregory K, Lisa Hang M, Aisner DL, Axtell AL, Bauman JR, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Version 5.2025 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN. 2025 [cited 2025 Jun 24]; Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
 121. Negro M V., Skoulidis F, Montesion M, Schulze K, Bara I, Shen V, et al. Oncogene-specific differences in tumor mutational burden, PD-L1 expression, and outcomes from immunotherapy in non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2021 Aug 10;9(8).

9 – Anexos

Anexo 1: Parece da Comissão de Ética da ULS da Guarda



REPÚBLICA
PORTUGUESA

SAÚDE



SNS
SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
GUARDA

Ata N.º 04/2025, data 22-01-2025

Autorizado

Assinado por: **RITA SOFIA GUERRA DA CRUZ TEIMÃO FIGUEIREDO**
Data: 2025.01.22 19:41:39+00'00'
Localização: Guarda, Portugal

Rita Teimão Figueiredo
Presidente do Conselho de Administração

Assinado por: **MARIA IMACULADA CONCEIÇÃO PONCIANO**
Num. de Identificação: 11999302
Data: 2025.01.22 19:47:07+00'00'
Localização: Guarda, Portugal

Imaculada Ponciano
Vogal Executiva

Assinado por: **BRUNO MIGUEL MORGADO MORRÃO**
Num. de Identificação: 13248899
Data: 2025.01.22 19:52:06+00'00'
Localização: Guarda, Portugal

Dr. Bruno Morrão
Diretor Clínico para os C. S. Primários

Assinado por: **NUNO MIGUEL ALEXANDRE DE SOUSA**
Num. de Identificação: 11460610
Data: 2025.01.22 19:21:44+00'00'
Localização: Guarda, Portugal

Dr. Nuno Sousa
Diretor Clínico para os C. S. Hospitalares

Assinado por: **HUGO MIGUEL BERNARDO TERRAS**
Num. de Identificação: 12087599
Data: 2025.01.22 19:33:28+00'00'
Localização: Guarda, Portugal

Hugo Terras
Enfermeiro Diretor