

**U.** PORTO

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2019/2020

Filipe António Oliveira Veiga

Resposta terapêutica e efeitos  
laterais da imunoterapia em doentes  
com carcinoma pulmonar de células  
não pequenas /

Therapeutic response and side  
effects of immunotherapy in patients  
with non-small cell lung carcinoma

Março, 2020

FMUP

**U.** PORTO

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Filipe António Oliveira Veiga  
Resposta terapêutica e efeitos laterais da  
imunoterapia em doentes com carcinoma  
pulmonar de células não pequenas /  
Therapeutic response and side effects of  
immunotherapy in patients with non-small cell  
lung carcinoma

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Pneumologia**

**Tipologia: Dissertação**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Professor Doutor José Luís Costa**

**E sob a Coorientação de:**

**Professora Doutora Gabriela Fernandes e Doutora Cláudia Freitas**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista: Acta Médica Portuguesa**

**Março, 2020**

**FMUP**

Eu, Filipe António Oliveira Veiga, abaixo assinado, nº mecanográfico 201403502, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23 / 03 / 2020

Assinatura conforme cartão de identificação:

Filipe António Oliveira Veiga

NOME

Filipe António Oliveira Veiga

NÚMERO DE ESTUDANTE

201403502

E-MAIL

f\_veiga1@hotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Pneumologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Resposta terapêutica e efeitos laterais da imunoterapia em doentes com carcinoma pulmonar de células não pequenas

ORIENTADOR

Prof. Dr. José Luís Costa

COORDENADOR (se aplicável)

Drª. Gabriela Fernandes, Drª. Cláudia Freitas

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA OBRA APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA OBRA (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA OBRA.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 30/04/2020

Assinatura conforme cartão de identificação: Filipe António Oliveira Veiga

*A António Veiga e Fernanda Veiga, meus pais*

*A todos os meus amigos*

*Ao Orfeão Universitário do Porto*

**Resposta terapêutica e efeitos laterais da imunoterapia em doentes com carcinoma pulmonar de células não pequenas**

**Therapeutic response and side effects of immunotherapy in patients with non-small cell lung carcinoma**

Filipe Veiga<sup>1</sup>, José Luís Costa<sup>1,2</sup>, Cláudia Freitas<sup>1,3</sup>, Gabriela Fernandes<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

<sup>2</sup> Instituto de Investigação e Inovação em Saúde – i3S, Porto, Portugal

<sup>3</sup> Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário São João, Porto, Portugal

Correspondência:

Filipe Veiga

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

E-mail: [f\\_veigal@hotmail.com](mailto:f_veigal@hotmail.com)

# **Therapeutic response and side effects of immunotherapy in patients with non-small cell lung carcinoma**

## **Resumo**

**Introdução:** A imunoterapia é um dos tratamentos mais usados na oncologia, não sendo, contudo, isenta de efeitos adversos imunomediados (EA). Neste estudo, pretendemos analisar a resposta terapêutica e os EA da imunoterapia numa amostra de doentes com carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) tratados com nivolumab ou pembrolizumab.

**Material e Métodos:** Neste estudo retrospectivo, foram colhidos dados clínicos de doentes com diagnóstico de CPCNP metastizado, tratados com pembrolizumab ou nivolumab, entre junho de 2015 e janeiro de 2020, no Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário São João, Porto, Portugal.

**Resultados:** De uma amostra de 147 doentes, 77 foram tratados com nivolumab e 70 com pembrolizumab. Os EA imunomediados ocorreram em 38 doentes (25,9%), sendo a maioria de grau 1 ou 2 (n=30). Os eventos mais comuns foram colite (n=9), *rash* cutâneo (n=7) e hipertiroidismo (n=6).

Nos doentes tratados com imunoterapia em 1ª linha (n=26), PFS e OS foram, respetivamente, 7,3 (IC (95%): 4,1-11,2) e 8,7 meses (IC (95%): 5,1-13,2); nos doentes tratados em 2ª linha ou superior (n=121), PFS e OS foram 8,1 (IC (95%): 6,3-10,1) e 11,3 meses (IC (95%): 9,3-13,4), respetivamente.

PFS e OS foram estatisticamente superiores no grupo com EA relativamente ao grupo de doentes sem EA nos doentes tratados em 1ª linha (PFS: 18,2 meses (IC (95%): 5,0-31,5) vs. 4,8 meses (IC (95%): 2,6-6,9); OS: 20,2 meses (IC (95%): 7,5-34,5) vs. 6,0 meses (IC

(95%): 3,4-9,0)) e em 2ª linha ou superior (PFS: 14,1 meses (IC (95%): 10,1-18,4) vs. 5,9 meses (IC (95%): 4,3-7,6); OS: 18,3 meses (IC (95%): 14,1-22,4) vs. 8,6 meses (IC (95%): 6,8-10,6)),  $p < 0,05$ .

**Discussão e Conclusão:** Os resultados sugerem uma associação entre a ocorrência de EA e uma melhor resposta terapêutica. Porém, mais estudos deverão ser levados a cabo para perceber melhor quais os fatores de risco para o aparecimento de eventos adversos e quais os preditores da resposta terapêutica.

**Palavras-chave:** carcinoma pulmonar de não pequenas células; imunoterapia; efeitos adversos; nivolumab; pembrolizumab.

## **Abstract**

**Introduction:** Immunotherapy is nowadays one of the most used treatments in oncology, although it is not free of immune-related adverse effects (irAEs). In this study, we intended to analyse therapeutic response and irAEs of immunotherapy in a sample of patients with non-small lung cell carcinoma (NSCLC) treated with pembrolizumab or nivolumab.

**Material and methods:** In this retrospective study, clinical data from patients with diagnose of metastasized NSCLC, treated with pembrolizumab or nivolumab, were collected between June 2015 and January 2020 at the Pulmonology Department of Centro Hospitalar e Universitário São João, Porto, Portugal.

**Results:** Of a sample of 147 patients, 77 were treated with nivolumab and 70 with pembrolizumab. IrAEs occurred in 38 patients (25,9%), the majority being grade 1 or 2



(n=30). The most common events were colitis (n=9), skin rash (n=7) and hyperthyroidism (n=6).

In patients treated with first-line immunotherapy (n=26), PFS and OS were, respectively, 7,3 (CI (95%): 4,1-11,2) and 8,7 months (CI (95%) : 5,1-13,2); in patients treated in 2nd line or higher (n=121), PFS and OS were 8,1 (CI (95%): 6,3-10,1) and 11,3 months (CI (95%): 9,3-13,4), respectively.

PFS and OS were statistically higher in the group with irAEs compared to the group of patients without irAEs among patients treated in 1<sup>st</sup> line (PFS: 18,2 months (CI (95%): 5,0-31,5) vs. 4,8 months (CI (95%): 2,6-6,9); OS: 20,2 months (CI (95%): 7,5-34,5) vs. 6,0 months (CI (95%): 3,4-9,0)) and in 2<sup>nd</sup> line or higher (PFS: 14,1 months (CI (95%): 10,1-18,4) vs. 5,9 months (CI (95%): 4,3-7,6); OS: 18,3 months (CI (95%): 14,1-22,4) vs. 8,6 months (CI (95%): 6,8-10,6)), p<0,05.

**Discussion and Conclusion:** Results suggest an association between the occurrence of irAEs and a better therapeutic response. However, further studies should be carried out for a better understanding of risk factors for the emergence of adverse events and the predictors of therapeutic response.

**Keywords:** non-small cell lung carcinoma; immunotherapy; adverse effects; nivolumab; pembrolizumab.

## Introduction

Immunotherapy is the therapeutic strategy that enhances the destructive action of immune system against neoplastic cells blocking the inhibition of the immune cells activity on the tumor<sup>1</sup>.

Tumour cells often present neoantigens due to the genetic modifications which are involved in the oncogenesis, so that dendritic cells, specifically, antigen-presenting cells (APC), are able to capture those neoantigens and present them to T cells, binding the antigen associated with the major histocompatibility complex (MHC) to the T-cell receptor (TCR), with the aim of activating the immunologic reaction against the tumour – the cancer-immunity cycle<sup>2</sup>. However, that activation may be impaired by the action of mediators that confer immunologic tolerance to the tumour, constituting the immunological checkpoints<sup>2</sup>. The two main immunological checkpoints are the following:

- CTLA-4 pathway – this receptor, belonging to T lymphocyte, is a CD28 analogue, a co-stimulatory receptor of the lymphocyte activation, and B7 ligand (belonging to APC) binds to it, creating an opposite answer to the T lymphocyte stimulation, i. e. inhibiting the immune activation<sup>3</sup>;
- PD-1/PD-L1 axis – PD-1 receptor is one of B7/CD28 co-stimulators and, just like CTLA-4 pathway, the PD-L1 binding to the receptor inhibits T cell proliferation<sup>3</sup>.

The activation of the inhibitory mechanisms depends on multiple factors, being hypothesized that effective activity of PD-1/PD-L1 axis is a consequence of elevated T lymphocyte stimulation levels<sup>3</sup>.

The use of immunological checkpoint (ICP) inhibitors in immunotherapy is based on the application of antibodies that bind to CTLA-4 (e.g. ipilimumab) or to PD-1/PD-L1 (e.g.

pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab or durvalumab), inhibiting these targets and impeding the immunological tolerance<sup>4</sup>.

In this context, ICP inhibitors are one of the newest advances in clinical oncology, being employed in urinary tract cancers (urothelial and renal carcinoma), melanoma, Hodgkin lymphomas, head and neck carcinomas and non-small cell lung cancer (NSCLC)<sup>5</sup>.

But, and despite the undoubted utility of the immunotherapy in clinical practice, this therapeutic way is not free of adverse effects (AEs). Even though the amount of information available in scientific literature is not large, we know that fatigue is probably the most usual secondary effects associated with immunotherapy<sup>5</sup>.

In the sphere of this project, immune related adverse effects (irAEs) are the most relevant and probably are a consequence of the indiscriminate lymphocyte activation as a result of the treatment's mechanism of action<sup>6</sup>. Rash, among other cutaneous manifestations, like vitiligo, dermatosis, pruritus and toxic epidermal necrolysis, colitis, pneumonitis, vasculitis or osteoarticular and muscular effects (e.g. arthritis, myositis and tenosynovitis) are examples of irAEs due to immunotherapy<sup>6</sup>. Scientific literature also highlights the effects over the endocrine system, like hypophysitis, primary or secondary dysthyroidism, primary adrenal insufficiency and type 1 diabetes mellitus<sup>7</sup>. Hepatitis, uveitis, pancreatitis, central and peripheral neuropathies are considered less common forms of secondary effects<sup>6</sup>.

Between 60% and 85% of the cancer patients treated with ipilimumab, an anti-CTLA-4 antibody, experience irAEs, and although the majority are low grade events (grades 1 or 2), 10% to 27% have more serious effects (grades 3 or 4), registering 2,1% deaths related to this drug<sup>5</sup>. Between 12% and 37% of the patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors develop fatigue, the most frequent effect<sup>5</sup>. However high grade toxicity is more probable

to occur with ipilimumab than with pembrolizumab or nivolumab, PD-1 blockers<sup>5</sup>. The documented risk for grade 3 or 4 adverse events related to nivolumab in advanced or metastatic NSCLC is 7-10% and for low grade events is 58-69%<sup>5</sup>. In the Keynote-010 study, 63-66% of the NSCLC patients treated with pembrolizumab have adverse effects of any grade and it was reported high grade events in 13-16%<sup>8</sup>.

In clinical trials, skin irAEs are observed in 34% of the cancer patients treated with pembrolizumab or nivolumab, which makes them probably the most common irAEs<sup>5</sup>. For those drugs the frequency of reported irAEs is 5-10% for thyroid dysfunction and hepatitis; 11-19% is the estimated frequency of diarrhoea and 1-4% for high grade colitis but scientific data is missing in this area<sup>5,9</sup>; cough and dyspnoea are reported in 20-40% of the cases and pneumonitis is identified, among NSCLC patients and according to a 2017 meta-analysis, in 3,6% of the patients<sup>10</sup>; neurological irAEs occur in 6,1% of the patients receiving those PD-1 inhibitors although severe events like meningoencephalitis, myopathies, myasthenia gravis or demyelinating diseases are very rare comparing with mild neurological symptoms like headaches or sensory neuropathies<sup>5</sup>; arthralgia and myalgia, common manifestations of osteoarticular and muscular inflammatory processes, appear in 2-12% of the cases but these values may be underestimated<sup>5,9</sup>. In addition to these documented effects, cardiac, renal, ocular and haematological toxicities may develop with an incidence inferior to 1%<sup>5</sup>.

With about 2,1 million cases diagnosed worldwide in 2018, according to GLOBOCAN, lung cancer continues to be the most common malignant disease and the main cause of death related to oncologic disease (1,8 million deaths due to lung cancer worldwide)<sup>11</sup>. Despite the decreasing trend of the incidence rate among men, incidence and mortality rates in female sex is increasing<sup>11</sup>. The panorama in Portugal is in line with the rest of the industrialized countries: in 2017, 27.503 people died due to malignant tumours, the

second cause of death in this country, and 3,8% of deaths were related to lung cancer (25,4 deaths/100 000 persons)<sup>12</sup>. NSCLCs are 80 to 90% of all lung cancers and adenocarcinoma is the histologic subtype with the biggest incidence in men and women<sup>13</sup>.

According to ESMO guidelines for NSCLC treatment, pembrolizumab in monotherapy is considered the first choice for advanced (TNM stage IV) and strong PD-L1 expression (i. e., PD-L1 expression  $\geq 50\%$ ) tumours and is used in chemotherapy combination in metastatic neoplasms with intermediate or low PD-L1 expression and nivolumab is approved for use in tumours in progression after chemotherapy<sup>13</sup>. Other immunotherapy agents, such as atezolizumab and durvalumab, are also targets of study and increasingly emerge as drugs with clinical application<sup>13</sup>. Therefore, immunotherapy growing relevance in cancer treatment, the risk of adverse effects due to immune checkpoint blockers and epidemiologic relevance of lung cancer, particularly, its elevated incidence, poor prognostic and still high mortality rates, justify more detailed studies on response to immunotherapy and analysis of irAEs in terms of type, frequency and evolution.

The main objectives of this retrospective study are the analysis of the adverse events of anti-PD-1 immunotherapy (nivolumab and pembrolizumab), focusing on immune related ones, and evaluation of treatment response and survival in a sample of patients with metastasized NSCLC.

## **Material and methods**

### *Patients*

Retrospectively, we reviewed the clinical data from patients diagnosed with metastatic NSCLC, who were treated with anti-PD1 ICP inhibitors, either nivolumab or

pembrolizumab, between June 2015 and January 2020 at the Pulmonology Department of Centro Hospitalar e Universitário de São João (CHUSJ), a tertiary hospital in Porto, Portugal. All enrolled patients were followed-up until the end of data collection (January 2020). This study had approval from the CHUSJ Ethics Committee.

### *Clinical data*

Recorded clinical data consisted of: gender, age, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), smoking status, comorbidities, date of NSCLC diagnosis, TNM 8<sup>th</sup> edition stage at diagnosis and at the beginning of anti-PD1 therapy, number of metastatic sites, previous and concurrent treatments (chemotherapy, radiotherapy, surgery), tumour histology or cytology, and, when available, PD-L1 immunohistochemistry (22C3 DAKO) and next-generation sequencing (NGS). IrAEs were graded using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v.5.0<sup>14</sup>.

### *Outcomes*

Objective tumour responses to immunotherapy were assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), v.1.1<sup>15</sup>.

Overall Survival (OS) was defined as the time from immunotherapy initiation to patient's death. Progression-Free Survival (PFS) was defined as the time from immunotherapy initiation to disease progression or death.

### *Statistics*

Categorical and continuous variables were described as absolute (n) and relative frequencies, and median and minimum and maximum values, respectively. Survival was estimated with Kaplan-Meier method and curves were compared by log-rank.

All data were analysed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM Corp.) software, v. 25.0, with an alpha set at 0.05.

## Results

### *Patient and tumour characteristics*

A total of 147 patients were included in this study, with a median age of 66 years (range: 44 to 94 years) and 78,2% were males (**Table 1**). Most of patients (83%, n=122) had previous smoking history. One hundred and twenty-two patients (83%) had an ECOG PS 0-1 and the remainders an ECOG PS 2 or higher (17%). One hundred and twenty patients (81,6%) had comorbidities, being arterial hypertension (41,5%, n=61) and dyslipidaemia (32%, n=47) the most common ones; twenty-one patients (14,3%) presented history of other tumours and the most frequent were urothelial carcinoma (3,4%, n=5), gastric (2%, n=3) and colorectal carcinomas (2%, n=3).

Regarding tumour characteristics, 94 (63,9%) were adenocarcinoma, 46 (31,3%) were squamous-cell carcinoma and the remaining cases were carcinoma of no-special type (2%), adenosquamous carcinoma (1,4%), large-cell (0,7%) and pleomorphic tumours (0,7%). Forty-eight patients (32,7%) had a strong PD-L1 expression ( $\geq 50\%$ ) and 16 (10,9%) were PD-L1 negative ( $< 1\%$ ); twenty-eight patients (19%) had PD-L1 intermediate expression (1-50%) and 55 (37,4%) were not tested for PD-L1 expression. Sixty-six patients (44,9%) were tested for driver mutations and 26 (17,7%) had a driver

mutation, being KRAS mutation the most detected (12,9%, n=19). The majority of the patients were in TNM stage IV at the time of diagnosis (59,9%, n=88) and all (100%) were in stage IV when anti-PD-1 treatment was instituted. Pulmonary metastasis from NSCLC were the most common metastasis (53,7%, n=79) at the beginning of immunotherapy; twenty-six patients (27,7%) had liver, 60 (40,8%) bone and 21 (14,3%) brain metastasis, and 83 (56,5%) had more than one metastatic site.

**Table 1** summarizes patients and tumour characteristics.

#### *Anti-PD1 treatment and adverse events*

Looking at anti-PD1 treatment (**Table 1**), most of patients (82,3%, n=121) had received at least one prior systemic therapy. Twenty-two patients (15%) have undergone surgery, 29 (19,7%) received chemoradiotherapy and 3 (2%) received stereotactic body radiotherapy before anti-PD-1 therapy (**Table 1**).

One hundred and twenty-one patients (82,3%) received ICP inhibitors as second or superior line therapy, and 26 (17,7%) as first line treatment (**Table 1**). Seventy-seven patients (52,4%) were treated with nivolumab (all in second or superior line) and 70 (47,6%) with pembrolizumab (26 as 1<sup>st</sup> line and 44 as 2<sup>nd</sup> or superior line). For nivolumab, the median number of treatment cycles was 10 (range: 1 to 53 cycles) and for pembrolizumab was 5,5 (range: 1 to 35 cycles). Ninety-nine patients (67,3%) suspended immunotherapy permanently or temporarily, being the most frequent reason disease progression or worsening of the clinical condition (40,1% overall patients) and treatment irAEs the second reason (18,4%, n=27); six patients affected by pembrolizumab toxicity had to discontinue the treatment due to irAEs and four of them definitely interrupted it, contrasting with nivolumab toxicity, which led nineteen patients to suspend



immunotherapy due to irAEs, being twelve the number of cases in which the suspension was final.

IrAEs occurred in 38 patients (25,9%), 30 cases (20,4%) were grade 1-2 and 8 (5,4%) were grade 3-4. Among nivolumab patients, 22 had irAEs (28,6% of all nivolumab treated; 16 low grade and 6 high grade irAEs) (**Table 3**); sixteen patients treated with pembrolizumab (22,9% of all pembrolizumab treated) had irAEs (14 low grade and 2 high grade irAEs) (**Table 4**). Among nivolumab related irAEs, colitis was the most common (n=6), followed by hyperthyroidism (n=5), while skin rash was the most frequent among pembrolizumab related irAEs (n=5), followed by hypothyroidism (n=2), pneumonitis (n=2) and colitis (n=2) (**Tables 3 and 4**).

It was registered a median of 149 days (range: 14 to 870 days) from the onset of anti-PD1 treatment until occurrence for nivolumab and 67 days (range: 2 to 361 days) for pembrolizumab. Nivolumab-induced irAEs mostly happened in the first 15 cycles (63,6%) and more than 50% (56,3%) of the pembrolizumab-induced irAEs occurred in the first five cycles. Seven patients (4,8%) had more than one adverse event related to immunotherapy.

Median age of patients with irAEs was 68 years (range: 50 to 91 years) and the median age in patients without irAEs was 65 years (range: 44 to 94 years),  $p>0,05$ .

### *Treatment responses*

One hundred and twenty-two patients (83%) were evaluated in terms of immunotherapy response during the clinical course of the disease; the remaining patients (17%) were not evaluated due to short time of cancer evolution leading to death before appreciation of

therapeutic response (in 96% of non-evaluated patients) or due to death from another cause (1 case).

Considering the best response obtained, partial response was achieved in 40 patients (27.2%) and stable disease in 34 (23,1%); 2 patients (1,4%) had pseudoprogression and 46 (31,3%) only had disease progression; among nivolumab treated patients, 19 achieved partial response, 23 stability and 26 progression; among pembrolizumab treated patients, 21 reached partial response, 11 stability and 20 progression. However tumour progression during clinical course occurred in 91 patients (61,9%), 54 (70,1%) with nivolumab treatment and 37 (52,9%) with pembrolizumab.

Death was registered in 101 patients (68,7%); death among nivolumab patients occurred in 57 persons (74%) while 44 deaths (62,9%) happened among pembrolizumab patients. Fatality occurred in 50% and in 75,2% of patients with and without irAEs, respectively. Disease progression was the most common death cause (n=86, 58,5% of all deaths); 49 nivolumab patients and 37 pembrolizumab patients died due to tumour progression. One pembrolizumab patient died as consequence of encephalitis, an irAE, being the only case of death due to irAEs<sup>16</sup>.

Considering all patients treated with pembrolizumab as first line therapy, progression free survival (PFS) was 7,3 months (CI (95%): 4,1-11,2) and overall survival (OS) was 8,7 months (CI (95%): 5,1-13,2).

Considering all patients treated with ICP inhibitors as a second or superior line therapy, PFS was 8,1 months (CI (95%): 6,3-10,1) and OS was 11,3 months (CI (95%): 9,3-13,4); in nivolumab patients, PFS and OS were, respectively, 9,3 (CI (95%): 6,9-11,9) and 12,3 months (CI (95%): 9,7-15,1); in pembrolizumab patients, the respective values were 6,2

(CI (95%): 4,4-8,0) and 9,5 months (CI (95%): 7,5-11,6). There were no statistically significant differences between the two ICP blockers,  $p>0,05$  (**Figures 1 and 2**).

PFS and OS values differed statistically between patients with irAEs and without irAEs among patients under first line treatment; PFS was 18,2 months (CI (95%): 5,0-31,5) for patients affected by pembrolizumab toxicity and 4,8 months (CI (95%): 2,6-6,9) for patients who were not affected by irAEs; OS values for the first patients and for the latter ones were, respectively, 20,2 (CI (95%): 7,5-34,5) and 6,0 months (CI (95%): 3,4-9,0),  $p<0,05$  (**Figure 3 and 4**).

In patients under second or superior line therapy, PFS for patients affected by immunotherapy toxicity was 14,1 months (CI (95%): 10,1-18,4) and for patients without irAEs was 5,9 months (CI (95%): 4,3-7,6),  $p<0,05$  (**Figure 5**). In relation to OS values, we also observed a statistically significant difference among patients who received immunotherapy as second or higher line treatment (18,3 months (CI (95%): 14,1-22,4) in patients with irAEs vs. 8,6 months (CI (95%): 6,8-10,6) in patients without irAEs,  $p<0,05$ ) (**Figures 6**).

In adenocarcinoma cases treated as first line treatment, PFS was 7,9 months (CI (95%): 3,4-13,9) and OS was 8,8 months (CI (95%): 4,2-15,4), and in squamous carcinoma, PFS and OS were, respectively, 6,1 (CI (95%): 2,0-11,0) and 9,1 months (CI (95%): 2,5-16,1),  $p>0,05$ . In patients under second or superior line treatment, PFS and OS values were, respectively, 8,5 (CI (95%): 6,3-11,0) and 11,8 months (CI (95%): 9,5-14,5) for adenocarcinoma, and, for squamous carcinoma, PFS was 7,8 months (CI (95%): 5,1-11,3) and OS was 10,5 months (CI (95%): 7,4-14,0). No statistically significant differences were observed in survival outcomes depending on histological type,  $p>0,05$ .

Treatment responses are summarized in **Table 5**.

## Discussion

The relative frequency of patients with irAEs due to PD-1 blockers is very inferior comparing with some data available in scientific literature. Despite the scarcity of information about the general risk of AEs and irAEs, some clinical trials relate a risk of 63-66% for pembrolizumab adverse events and 58-69% for nivolumab low grade events in advanced stage of NSCLC and other studies report an incidence of nearly 80% among patients treated with ICP inhibitors<sup>8,17,18</sup>. However, we found that the frequencies detected in the present study are closer in relation to data from observational studies, which report percentages of 15,2% with pembrolizumab, 26,7% and 30% with nivolumab, in lung cancer patients<sup>18-20</sup>. The difference between the results from clinical trials and the results from observational studies are probably due to the greater attention and rigour of the investigators in reporting possible adverse effects in the context of an experimental study, which contrasts with the physicians' daily practice, who could be less focused in recording any adverse effect or are not aware that simple events, as fatigue or arthralgia, may occur<sup>18</sup>. In addition, adverse events are mostly low grade and do not require therapeutic action, escaping registration in clinical files, where information is often lacking, and some events related to immunotherapy can be interpreted as adverse reactions of other drugs that patients may be taking<sup>18</sup>.

As expected, the majority of the patients had grade 1 or 2 adverse effects, either for nivolumab or pembrolizumab (**Tables 2-4**). Although ESMO guidelines refer to cutaneous effects as being the most frequent irAEs, this was only verified among patients treated with pembrolizumab, in whom it was detected a cutaneous rash frequency of 7,1%<sup>5</sup>. In fact, colitis was the most observed irAE (6,1%) overall patients and in patients receiving nivolumab (7,8%). The underdiagnosis of cutaneous effects, small sample size (147 patients) and the lack of concrete numbers in literature about colitis and diarrhoea

incidence in patients under anti-PD1 treatment may explain this slight discrepancy between our results and data from other studies<sup>5</sup>.

As advocated by ESMO guidelines, irAEs were predominantly observed early in the treatment<sup>5</sup>. However, the hypothesis of number of pembrolizumab cycles as a risk factor for irAEs is raised by a 2019 Korean study<sup>18</sup>.

Median age was not significantly higher in patients with irAEs, which means age was not a differentiating parameter between individuals who developed irAEs and those who not.

Despite not being considered as adverse events for the final count, two patients with a history of autoimmune pathologies, ulcerative colitis and psoriasis, both receiving pembrolizumab, experienced worsening of their diseases during immunotherapy, although therapeutic optimization of the underlying autoimmune diseases prevented immunotherapy from being stopped. This type of association is described in scientific literature and is proven to be a cause-effect relationship<sup>21</sup>.

Another case that aroused us particular interest is the unique fatal irAE detected in this study, which was a pembrolizumab-induced encephalopathy with beginning after two cycles of immunotherapy and leading to death within one month of hospitalization<sup>16</sup>. Although rare, there are other cases of severe immunotherapy induced neurotoxicity, but the pathophysiologic processes are still unknown<sup>22</sup>.

A comparison of survival outcomes between patients with irAEs and without irAEs demonstrated higher PFS and OS values among patients with irAEs than in patients without, a difference that is statistically significant ( $p < 0,05$ ) (**Figures 3 to 6**). In fact, various studies confirm this trend in the context of advanced/metastatic NSCLC, and time on therapy may be a possible bias that influences PD1 blockers efficacy, i.e., patients who develop irAEs are receiving immunotherapy for longer periods of time and subsequently

have better responses; nevertheless, in our study, as mentioned, the majority of irAEs appeared in the beginning of immunotherapy, which excludes the bias hypothesis<sup>23</sup>. One pathophysiologic explanation for this phenomenon relates the emergence of irAEs with increased T-cell activity thus this immunological activity leads to better therapeutic responses<sup>24</sup>.

There were no statistical differences in survival outcomes between adenocarcinoma and squamous carcinoma, i.e., histologic type was not a predictive factor for treatment response.

The lack of knowledge about the doses of the anti-PD-1 drugs administered to patients and the inexistence of data about height and weight of the patients are limitations of this study because it did not allow us to explore some of the documented risk factors for irAEs, as drug dose and BMI<sup>5,18</sup>. Other limitations are the small sample size and the existence of missing data in some variables (like mutations, PD-L1 expression and therapeutic response) hindering the achievement of more robust results. The recorded clinical data might be a source of misinterpretations since sometimes physicians' daily records lack accuracy, namely in the attribution of some symptoms and signals to immunotherapy, as mentioned above.

The study of irAEs will necessarily undergo a laboratory approach in order to discover potential biomarkers predictive of the appearance of these events<sup>25</sup>. In this field, one of the hypotheses that will deserve more attention by researchers is the influence of the polymorphisms of the T cell receptor variable (TRBV) gene on the autoimmune toxicity of immunotherapy<sup>25</sup>.

## **Conclusion**

We did not identify variables related to patients and the disease that can be assumed as potential risk factors for the development of adverse effects, as well as statistically relevant differences in the evolution of the tumour and in the response to treatment between pembrolizumab and nivolumab. However survival outcomes were better among patients with irAEs comparing with patients without side effects, a difference that was statistically significant, consolidating the thesis that the occurrence of adverse effects, particularly the immunomediated ones, may be correlated with better responses to immunotherapy.

## **Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests.

## **References**

- <sup>1</sup> Dougan M, Dranoff G, Doughan S. Cancer Immunotherapy: Beyond Checkpoint Blockade. *Annual Review of Cancer Biology*. 2018; 3:55-75.
- <sup>2</sup> Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39:1-10.
- <sup>3</sup> Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016; 39:98-106.
- <sup>4</sup> Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018; 8:86.

- <sup>5</sup> Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl\_4):119-142.
- <sup>6</sup> Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO. Immune-Related Adverse Effects of Cancer Immunotherapy- Implications for Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43(1):65-78.
- <sup>7</sup> Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24(12):331-347.
- <sup>8</sup> Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027):1540-1550.
- <sup>9</sup> Majem M, García-Martinez E, Martínez M, Muñoz-Couselo E, Rodríguez-Abreu D, Alvarez R, et al. SEOM clinical guideline for the management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Clinical and Translational Oncology.* 2019; 22:213–222.
- <sup>10</sup> Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest.* 2017; 152(2):271-281.
- <sup>11</sup> Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394-424.



<sup>12</sup> Instituto Nacional de Estatística, I.P. Causas de Morte 2017. Lisboa, Portugal: INE, Instituto Nacional de Estatística; 2019.

<sup>13</sup> 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.* 2018; 29(Suppl 4):192-237.

<sup>14</sup> Cancer Therapy Evaluation Program [<https://ctep.cancer.gov/>]. National Cancer Institute; 2017; [consulted on March 2020]. Available in: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).

<sup>15</sup> Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2):228-47.

<sup>16</sup> Freitas C, Sampaio L, Fernandes G. Fatal encephalopathy after pembrolizumab treatment for advanced non-small cell lung carcinoma. *J Neurooncol.* 2019; 145(2):399-402.

<sup>17</sup> Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2):123-35.

<sup>18</sup> Eun Y, Kim IY, Sun JM, Lee J, Cha HS, Koh EM, et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab. *Sci Rep.* 2019; 9(1):14039.

<sup>19</sup> Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell

lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019; 145(2):479-485.

<sup>20</sup> Owen DH, Wei L, Bertino EM, Edd T, Villalona-Calero MA, He K, et al. Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018; 19(6):893-900.

<sup>21</sup> Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2019; 7(4):405-418.

<sup>22</sup> Feng S, Coward J, McCaffrey E, Coucher J, Kalokerinos P, O'Byrne K. Pembrolizumab-Induced Encephalopathy: A Review of Neurological Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(11):1626-1635.

<sup>23</sup> Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1):306.

<sup>24</sup> Passat T, Touchefeu Y, Gervois N, Jarry A, Bossard C, Bennouna J. Physiopathological mechanisms of immune-related adverse events induced by anti-CTLA-4, anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies in cancer treatment. *Bull Cancer*. 2018; 105(11):1033-1041.

<sup>25</sup> Looney T, Linch E, Lowman G, Miller L, Zheng J, Topacio-Hall D. Evaluating the link between T cell receptor beta variable gene polymorphism and immune mediated adverse events during checkpoint blockade immunotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 15:71-75.

## Tables/figures

**Table 1.** Patients and tumour characteristics.

Characteristics	Total (n=)
Age (years), median (range)	66 (44-94)
Gender, n (%)	
<i>Male</i>	115 (78,2)
<i>Female</i>	32 (21,8)
ECOG, n (%)	
0-1	122 (83)
2-3	25 (17)
Smoking status, n (%)	
<i>Active/former smoker</i>	122 (83)
<i>Non-smoker</i>	21 (14,3)
<i>Missing data</i>	4 (2,7)
Pack-years, median (range)	46 (0-168)
Comorbidities, n (%)	120 (81,6)
Histology, n (%)	
<i>Adenocarcinoma</i>	94 (63,9)
<i>Squamous cell carcinoma</i>	46 (31,3)
<i>Other</i>	7 (4,8)
PD-L1, n (%)	
<i>Negative</i>	16 (10,9)
<i>Intermediate (1-50%)</i>	28 (19)
<i>Strong (&gt;50%)</i>	48 (32,7)
<i>Not evaluated</i>	55 (37,4)
NGS, n (%)	63 (42,9)
Driver mutations, n (%)	
<i>EGFR</i>	3 (2)
<i>ALK</i>	2 (1,4)
<i>KRAS</i>	19 (12,9)
<i>BRAF</i>	3 (2)
<i>MET amplification</i>	1 (0,7)
Initial stage, n (%)	
<i>I</i>	10 (6,8)
<i>II</i>	7 (4,8)
<i>III</i>	42 (28,6)
<i>IV</i>	88 (59,9)
Stage before immunotherapy, n (%)	
<i>IVa</i>	69 (46,9)
<i>IVb</i>	78 (53,1)
Number metastatic sites, n (%)	

<i>1</i>	64 (43,5)
<i>2</i>	43 (29,3)
$\geq 3$	40 (27,2)
Metastases, n (%)	
<i>Lung</i>	79 (53,7)
<i>Brain</i>	21 (14,3)
<i>Liver</i>	26 (17,7)
<i>Bone</i>	60 (40,8)
Surgery, n (%)	22 (15)
Chemoradiotherapy	29 (19,7)
SBRT	3 (2)
Immunotherapy, n (%)	
<i>Nivolumab</i>	77 (52,4)
<i>Pembrolizumab</i>	70 (47,6)
Number of cycles, median (range)	7 (1-53)
<i>Nivolumab</i>	10 (1-53)
<i>Pembrolizumab</i>	5,5 (1-35)
Line of treatment, n (%)	
<i>1</i>	21 (14,3)
$\geq 2$	126 (85,7)
Immunotherapy suspension, n (%)	99 (67,3)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD-L1, Programmed Death-Ligand 1; NGS, Next-Generation Sequencing; SBRT, Stereotactic Body Radiotherapy

**Table 2.** Immunotherapy-related adverse events.

	<b>All</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
Number of affected patients, n (%)	38 (25,9)	14 (9,5)	16 (10,9)	5 (3,4)	3 (2)
Hepatitis, n (%)	4 (2,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0)
Peripheral neuropathy, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Hypophysitis, n (%)	3 (2)	2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Rash, n (%)	7 (4,8)	4 (2,7)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
Pneumonitis, n (%)	5 (3,4)	1 (0,7)	2 (1,4)	2 (1,4)	0 (0)
Colitis, n (%)	9 (6,1)	3 (2)	3 (2)	1 (0,7)	2 (1,4)
Hypothyroidism, n (%)	3 (2)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Hyperthyroidism, n (%)	6 (4,1)	1 (0,7)	5 (3,4)	0 (0)	0 (0)
Adrenal insufficiency, n (%)	3 (2)	0 (0)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0)
Encephalitis, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)

Thrombocytopenia, n (%)	2 (1,4)	0 (0)	2 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Anaemia, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Myalgia, n (%)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Table 3.** Nivolumab-related adverse events.

	All	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Number of affected patients, n (%)	22 (28,6)	6 (7,8)	10 (13,0)	4 (5,2)	2 (2,6)
Hepatitis, n (%)	3 (3,9)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0)
Peripheral neuropathy, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypophysitis, n (%)	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)
Rash, n (%)	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)
Pneumonitis, n (%)	3 (3,9)	0 (0)	1 (1,3)	2 (2,6)	0 (0)
Colitis, n (%)	6 (7,8)	2 (2,6)	2 (2,6)	0 (0)	2 (2,6)
Hypothyroidism, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)
Hyperthyroidism, n (%)	5 (6,5)	1 (1,3)	4 (5,2)	0 (0)	0 (0)
Adrenal insufficiency, n (%)	2 (2,6)	0 (0)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0)
Encephalitis, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)
Anaemia, n (%)	1 (1,3)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)
Myalgia, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Table 4.** Pembrolizumab-related adverse events.

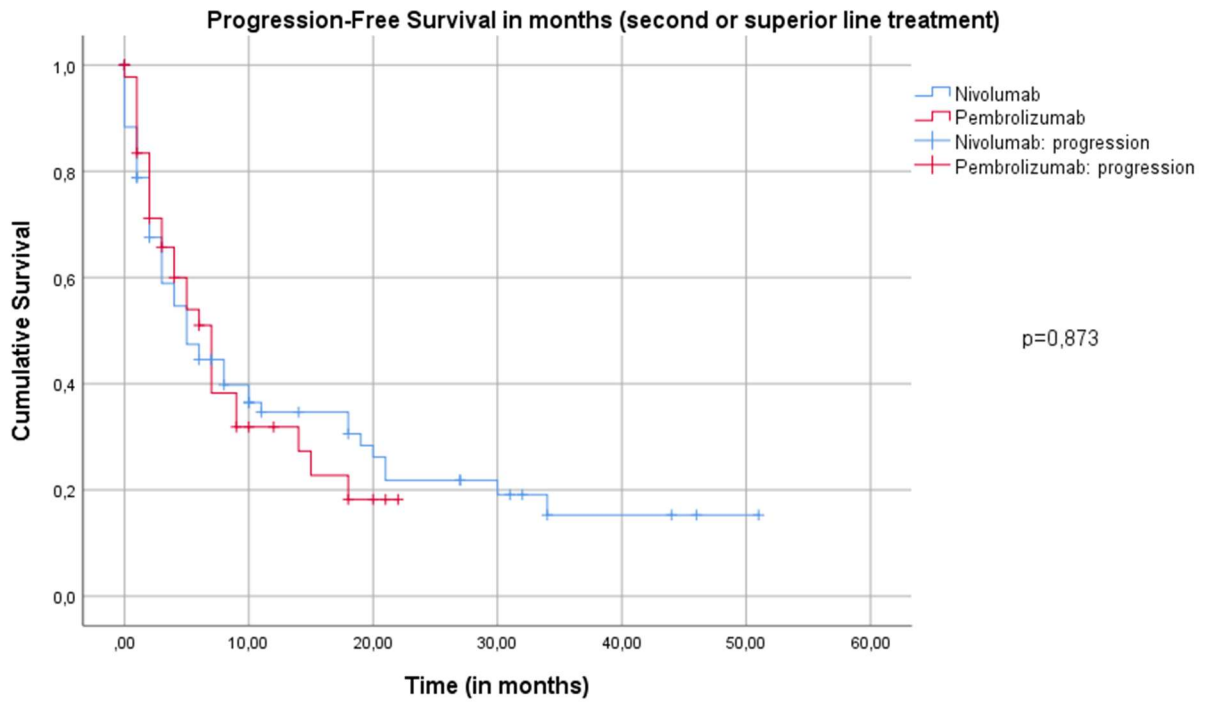
	All	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Number of affected patients, n (%)	16 (22,9)	8 (11,4)	6 (8,6)	1 (1,4)	1 (1,4)
Hepatitis, n (%)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peripheral neuropathy, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Hypophysitis, n (%)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rash, n (%)	5 (7,1)	3 (4,3)	2 (2,9)	0 (0)	0 (0)
Pneumonitis, n (%)	2 (2,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Colitis, n (%)	3 (4,3)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0)
Hypothyroidism, n (%)	2 (2,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Hyperthyroidism, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Adrenal insufficiency, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)
Encephalitis, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)
Thrombocytopenia, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Anaemia, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Myalgia, n (%)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Table 5.** Treatment responses

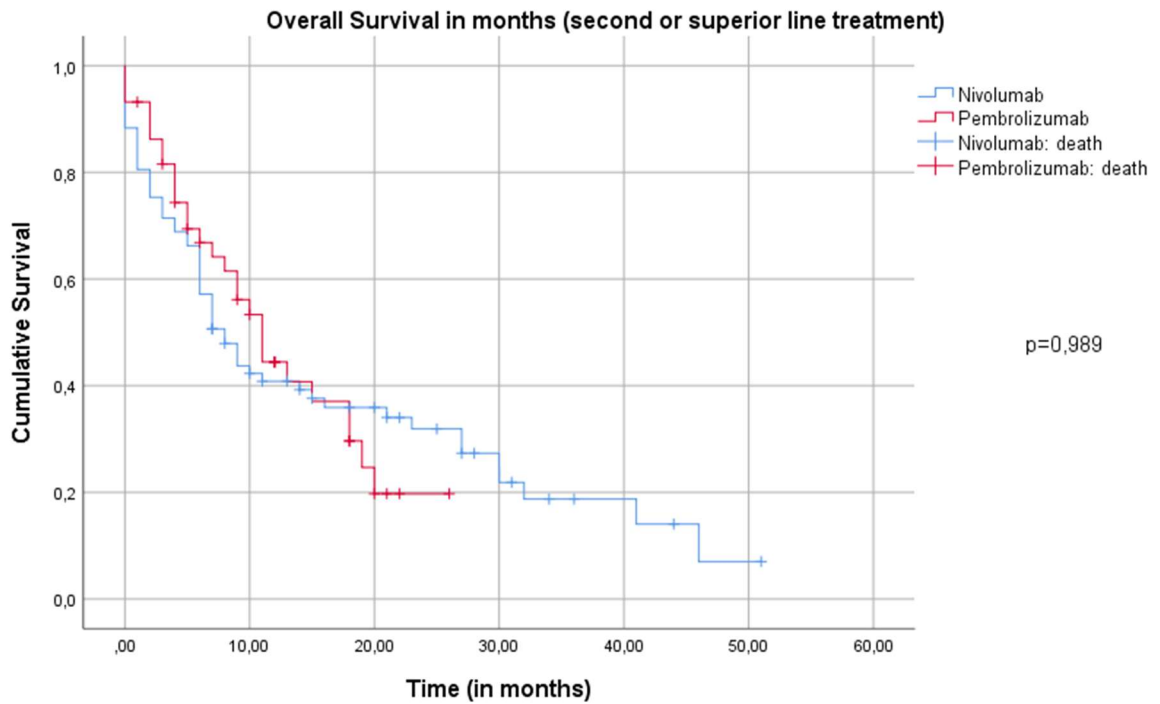
	All	Nivolumab*	Pembrolizumab**
Evaluated patients, n (%)	122 (83)	69 (90)	53 (75,7)
Best response obtained, n (%)			
<i>Partial response</i>	40 (27,2)	19 (24,7)	21 (30)
<i>Stability</i>	34 (23,1)	23 (29,9)	11 (15,8)
<i>Progression</i>	46 (31,3)	26 (33,8)	20 (28,6)
<i>Pseudoprogression</i>	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,4)
Progression during clinical course, n (%)	91 (61,9)	54 (70,1)	37 (52,9)
Death, n (%)	101 (68,7)	57 (74)	44 (62,9)
<i>Due to disease progression</i>	86 (58,5)	49 (63,6)	37 (52,9)
<i>Due to irAEs</i>	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,4%)
<i>Due to other causes</i>	14 (9,5)	8 (10,4)	6 (8,6)
Progression Free Survival, average months (95% CI)			
<i>1<sup>st</sup> line</i>	7,3 (4,1-11,2)	-	7,3 (4,1-11,2)
<i>≥ 2<sup>nd</sup> line</i>	8,1 (6,3-10,1)	9,3 (6,9-11,9)	6,2 (4,4-8,0)
Overall Survival, average months (95% CI)			
<i>1<sup>st</sup> line</i>	8,7 (5,1-13,2)	-	8,7 (5,1-13,2)
<i>≥ 2<sup>nd</sup> line</i>	11,3 (9,3-13,4)	12,3 (9,7-15,1)	9,5 (7,5-11,6)

\*Percentages in relation to the number of patients treated with nivolumab (77)

\*\*Percentages in relation to the number of patients treated with pembrolizumab (70)

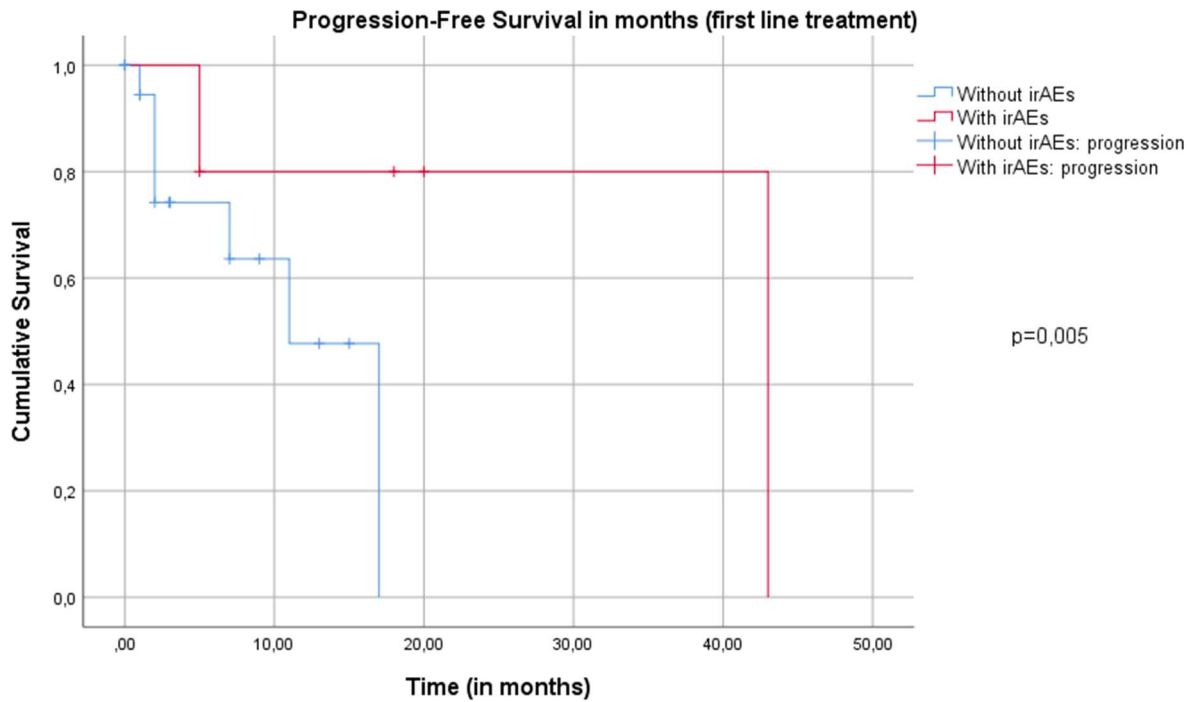


**Figure 1.** Kaplan-Meier Curve for PFS of patients under ICP inhibitor treatment in second or superior line ( $p > 0,05$ ). PFS was not statistically different in patients who had received pembrolizumab or nivolumab.

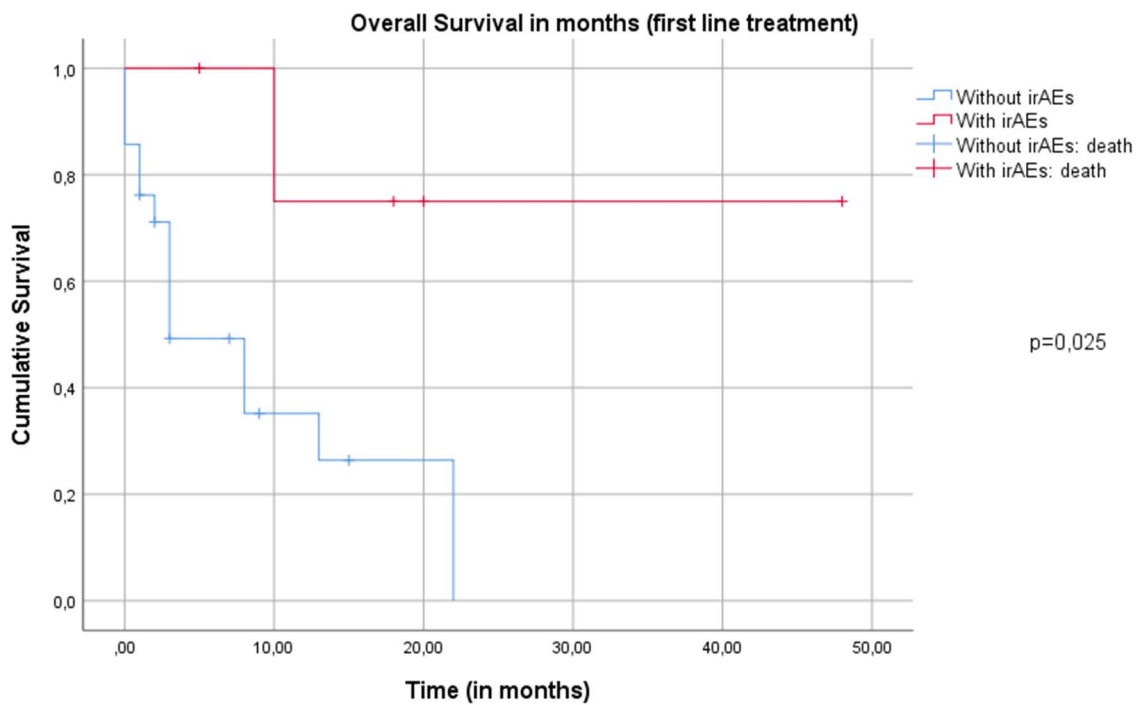


**Figure 2.** Kaplan-Meier Curve for OS of patients under ICP inhibitor treatment in second or superior line ( $p > 0,05$ ). OS was not statistically different in patients who had received pembrolizumab or nivolumab.

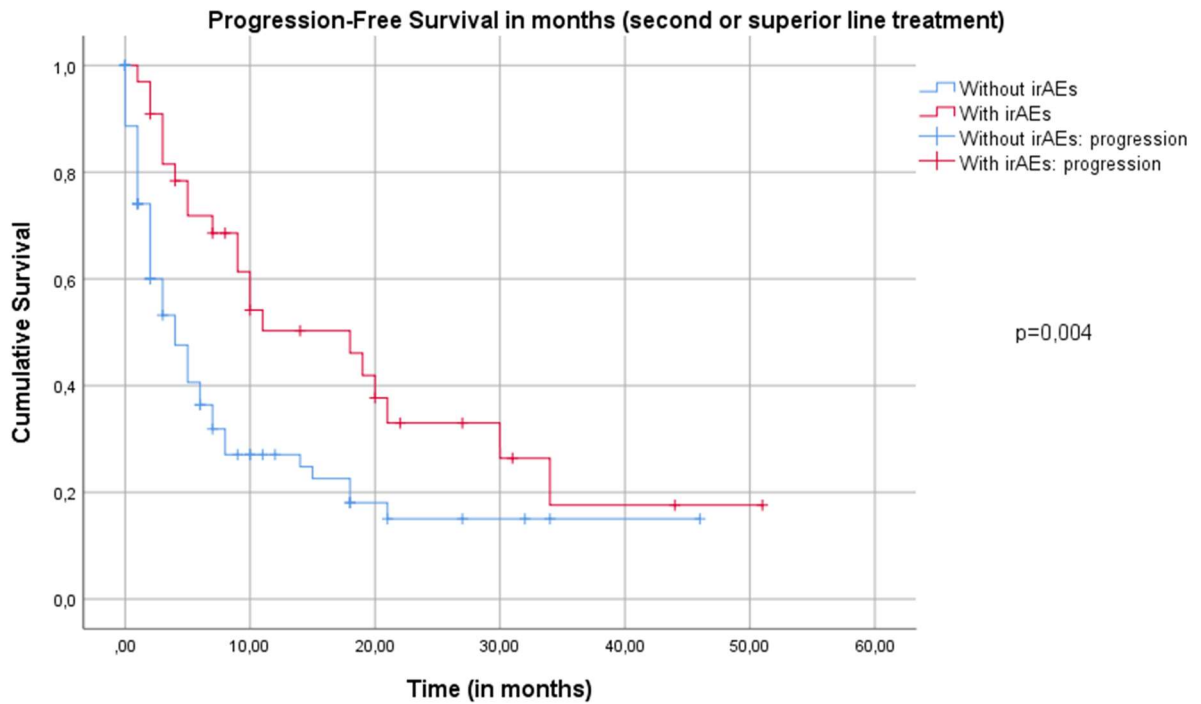




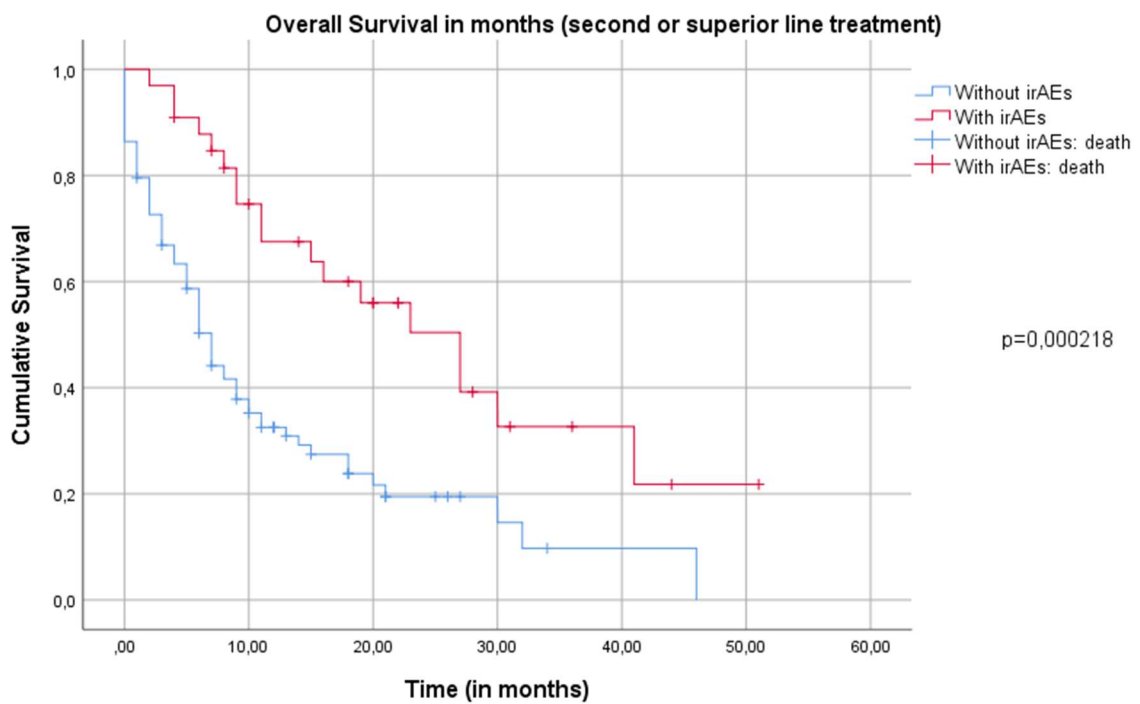
**Figure 3.** Kaplan-Meier Curve for PFS of patients under first line treatment with and without irAEs ( $p < 0,05$ ). PFS was statistically higher in patients who had irAEs.



**Figure 4.** Kaplan-Meier Curve for OS of patients under first line treatment with and without irAEs ( $p < 0,05$ ). OS was statistically higher in patients who had irAEs.



**Figure 5.** Kaplan-Meier Curve for PFS of patients under second or superior line treatment with and without irAEs ( $p < 0,05$ ). PFS was statistically higher in patients who had irAEs.



**Figure 6.** Kaplan-Meier Curve for OS of patients under second or superior line treatment with and without irAEs ( $p < 0,05$ ). OS was statistically higher in patients who had irAEs.

## **Anexo 1 – Normas de publicação da Acta Médica Portuguesa**



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA  
Acta Med Port 2016, 30 dezembro 2016

### 1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afetam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

### 2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

### 3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

**Lema:** "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

### 4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site [www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com) e através da Medline com interface PubMed.

A Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em 2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

### 5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International

Committee of Medical Journal Editors” (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright* (modelo disponível em [http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP\\_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc](http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc)).

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

## 6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o carregamento na plataforma electrónica de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: \_\_\_\_\_

(ref. AMP \_\_\_\_\_) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s)

Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

**Todos os Autores devem assinar**

Data: \_\_\_\_\_

Nome (maiúsculas): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## 7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

## 8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito (modelo disponível em [http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento\\_informado\\_do\\_doente.doc](http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc)).

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

## 9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

## 10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá no prazo máximo de vinte dias, carregar na plataforma electrónica da Acta Médica Portuguesa uma versão revista do artigo, com as alterações inseridas destacadas com cor diferente, bem como um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes

da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

## 11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação

*fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

## 12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

## 13. NORMAS GERAIS

### ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o "AMA Manual of Style", 10th ed. e/ou "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, "Analisámos dados", e não "Os dados foram analisados". Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; "Os autores gostariam de agradecer". Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

### SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via "Submissão Online" da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

#### Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

#### Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referencias a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

#### Na terceira página e seguintes:

##### ■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

##### ■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria



deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

### ■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

### ■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão).

### ■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Referências.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá exceder quatro autores. Outros contributos poderão ser reconhecidos no final do texto, sob o parágrafo “Agradecimentos”.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

### ■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

### ■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

### ■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma



experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

**Abreviaturas:** Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

**Unidades de Medida:** As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

**Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos:** Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

## IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

**Legendas:** Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

**Tabelas:** É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

Quaisquer tabelas submetidas que sejam mais longas/largas do que duas páginas A4 serão publicadas como Apêndice ao artigo.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

**Figuras:** Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

#### AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

#### REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994<sup>13</sup> and in multiple sclerosis.<sup>14</sup>”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.<sup>5-9</sup>

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula.<sup>12,15,18</sup>

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

**Notas:** Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

#### Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: pági-

nas.

1. Com menos de 6 autores  
Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores  
Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

#### Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:  
Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:  
Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

#### Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

#### Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

#### Documento electrónico:

1. CD-ROM  
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet  
Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website  
Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

#### PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

## **ERRATA E RETRACÇÕES**

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

## **NOTA FINAL**

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.

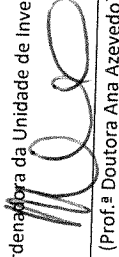
## **Anexo 2 – Aprovação da Comissão de Ética do CHUSJ**

**Unidade de Investigação**

Tomei conhecimento. Nada a opor. A DC.

11 de Dezembro de 2019

A Coordenadora da Unidade de Investigação

  
(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)



SÃO JOÃO

n.º 343 / 19

DIREÇÃO CLÍNICA

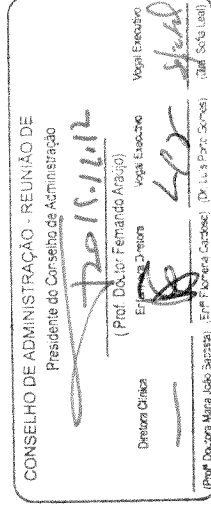
19/10/2019

PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO

## Realização de Investigação

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração  
do Centro Hospitalar de São João

ADM.



**Nome do Investigador Principal:**  
**Filipe António Oliveira Veiga**

**Título da Investigação:**

**Resposta terapêutica e efeitos laterais da imunoterapia em doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células e sua relação com polimorfismos nos recetores de células T**

Pretendo realizar no(s) Serviço(s) de:

**Pneumologia e Anatomia Patológica**

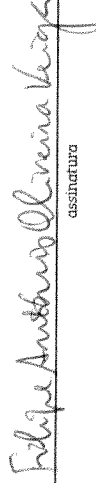
a investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efetivação.

Para o efeito, anexo toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João/Faculdade de Medicina da Universidade do Porto respeitante à investigação, à qual enderecei pedido de apreciação e parecer.

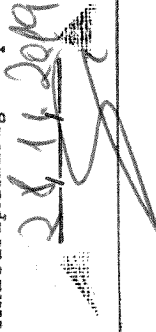
Com os melhores cumprimentos.

O Investigador/Promotor

Porto, 08 de Outubro de 2019.

  
assinture

• Centro Hospitalar São João •  
Centro de Epidemiologia Hospitalar

28/10/2019  


## **Comissão de Ética para a Saúde do HSJ/FMUP**

### **Parecer**

**Projeto de investigação:** “Resposta terapêutica e efeitos laterais da imunoterapia em doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células e sua relação com polimorfismos nos receptores de células T”.

#### **Promotores:**

- Não aplicável.

#### **Concepção e pertinência do estudo**

- Trata-se de um estudo retrospectivo, sem intervenção, a realizar no âmbito da tese de Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), que tem como objetivo principal, a análise dos principais efeitos adversos (mais especificamente, os imunomediados) da imunoterapia, bem como a resposta ao tratamento e sobrevivência , partindo de amostra de doentes com diagnóstico de carcinoma pulmonar não pequenas células seguidos no Centro Hospitalar de S. João, e a determinação da existência da relação causal entre a presença de polimorfismos nos receptores das células T (TCR) e a ocorrência de efeitos secundários à terapêutica referida.
- Serão registados, retrospectivamente, de forma anónima, dados clínicos de doentes com carcinoma pulmonar não pequenas células seguidos na consulta de Pneumologia Oncológica do Centro Hospitalar de S. João.
- Os dados a colher de forma anónima são pertinentes e adequados aos objectivos do estudo (por exemplo, data de diagnóstico, estadio TMN, locais de metastização, carga tumoral, tratamentos prévios e concomitantes (QT,RT, cirurgia), características histológicas e moleculares do tumor. Numa segunda etapa, serão analisados polimorfismos genéticos no Instituto i3S, nas amostras biológicas “armazenadas” no Serviço de Anatomia Patológica do CHSJ (amostras colhidas no Serviço de Pneumologia do CHSJ).
- O estudo terminará em 31/12/2020 e não terá qualquer encargo financeiro para o Centro Hospitalar de S. João.
- O estudo é pertinente, muito importante e está muito bem fundamentado.

- O Investigador Principal, Filipe Veiga, aluno da FMUP, tendo como orientadora da Tese de Mestrado e profissional de Ligação, a Dra. Cláudia Freitas, Médica de Pneumologia do Centro Hospitalar de S. João, dispõe das competências técnica e científica para a realização do estudo.
- O estudo será realizado no Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de S. João, que dispõe das condições para a sua realização, e dispõe da autorização do Diretor de Serviço, Professor Venceslau Pinto Hespagnol.

– **Benefício/Risco**

- Dada a natureza retrospectiva do estudo, não implica por isso quaisquer riscos ou incómodos ao doente.

– **Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito do ensaio**

- Dada a natureza retrospectiva do estudo, não há necessidade de obter consentimento informado.

– **Confidencialidade dos dados**

- A confidencialidade e a privacidade dos dados são garantidas.

– **Indemnização por danos**

Não aplicável.

– **Continuação do tratamento**

Não aplicável.

- **Propriedade dos dados**

Não aplicável.

**Conclusão**

Em face da análise do protocolo de “Resposta terapêutica e efeitos laterais da imunoterapia em doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células e sua relação com polimorfismos nos receptores de células T”, proponho a sua aprovação pela CES do HSJ/FMUP.

Porto, 24 de outubro de 2019

O Relator  
Prof. Manuel Vaz Silva





SÃO JOÃO



Comissão de Ética Centro Hospitalar São João/  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

n.º \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

## Questionário para submissão de Investigação

Exmo. Sr. Presidente da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João/  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,

Pretendo realizar a investigação infracitada, solicito a V. Exa, na qualidade de Investigador, a sua apreciação e a elaboração do respetivo parecer. Para o efeito, anexo toda a documentação requerida.

### IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título da investigação: Resposta terapêutica e efeitos laterais da imunoterapia em doentes com carcinoma pulmonar de não

Nome do investigador: Filipe António Oliveira Veiga

Endereço eletrónico: [f\\_veiga1@hotmail.com](mailto:f_veiga1@hotmail.com)

Contacto telefónico: 913146346

Caracterização da investigação:

- Estudo retrospectivo     Estudo observacional     Estudo prospetivo  
 Inquérito     Outro. Qual? \_\_\_\_\_

Tipo de investigação:

- Com intervenção     Sem intervenção

Formação do investigador em boas práticas clínicas (GCP):  Sim     Não

Promotor (se aplicável):

Nome do orientador de dissertação/tese (se aplicável): José Luis Costa

Endereço eletrónico: [jcosta@ipatimup.pt](mailto:jcosta@ipatimup.pt)

Local/locais onde se realiza a investigação: Serviço de Pneumologia e Serviço de Anatomia Patológica

Data prevista para início: 01 / 05 / 2019

Data prevista para o término: 31 / 12 / 2020

### PROTOCOLO DO ESTUDO

Síntese dos objetivos:

São objetivos do estudo a análise dos principais efeitos adversos (mais especificamente, os imuno mediados) da imunoterapia, bem como a resposta ao tratamento e sobrevivência, partindo de amostra de doentes com diagnóstico de carcinoma pulmonar não pequenas células seguidos no Centro Hospitalar São João, e determinação da existência de relação causal entre a presença de polimorfismos nos recetores de células T (TCR) e a ocorrência de efeitos secundários à terapêutica referida.

Fundamentação ética (ganhos em conhecimento/ inovação; ponderação benefícios/riscos):

A ser determinada uma relação estatisticamente significativa entre a ocorrência de efeitos adversos da imunoterapia e a presença de polimorfismos nos TCR, esta relação será mais um fator a ter em conta na escolha do tratamento mais apropriado para o doente, já que a eficácia da imunoterapia passará a estar comprometida pela predisposição a efeitos colaterais imuno mediados. Em suma, será mais um passo no caminho da medicina personalizada, isto é, adaptada às circunstâncias do doente.



### LISTA DE DOCUMENTOS ANEXOS

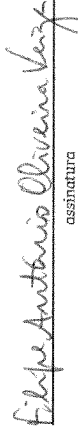
- Pedido de autorização ao Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar de São João (se aplicável)
- Pedido de autorização à Diretora da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (se aplicável)
- Protocolo do estudo
- Declaração do Diretor de Serviço onde decorre o estudo  
(sendo um estudo na área de enfermagem deve anexar também a concordância da chefia de enfermagem)
- Profissional de ligação
- Informação dos orientadores
- Informação ao participante
- Modelo de consentimento
- Instrumentos a utilizar (inquéritos, questionários, escalas, p.ex.:
- Curriculum Vitae abreviado (máx. 3 páginas)
- Protocolo financeiro
- Outros:

### COMPROMISSO DE HONRA E DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (1960 e respetivas emendas), e da Organização Mundial da Saúde, Convenção de Oviedo e das "Boas Práticas Clínicas" (GCP/ICH) no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo, nos últimos três meses. Comprometo-me a entregar à CES o relatório final da investigação, assim que concluído.

Porta, 08 de Outubro de 2019

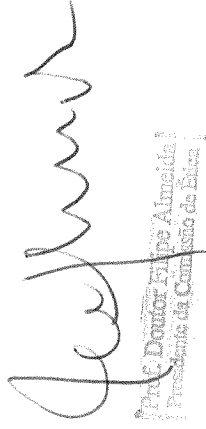
Nome legível: Filipe António Oliveira Veiga

  
assinatura

Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João/FMUP

Emitido na reunião plenária da CE de 26 / 10 / 19

A Comissão de Ética para a Saúde  
APROVA por unanimidade o parecer do  
Relator, pelo que nada tem a opor à  
realização deste projecto de investigação.

  
Prof. Doutor Filipe Almeida  
Presidente da Comissão de Ética

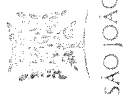


SÃO JOÃO

RESPONSÁVEL PELO ACESSO À INFORMAÇÃO

Pedido de Reutilização de Registos Clínicos para Investigação e Desenvolvimento (I&D)

Exmo. Senhor  
Responsável pelo Acesso à Informação  
(Artigo 9.º da Lei n.º 26/2016, de 22 de agosto)  
Dr. Rui de Vasconcellos Guimarães



SÃO JOÃO

AUTORIZADO

Responsável pelo Acesso à Informação  
Dr. Rui de Vasconcellos Guimarães  
Art. 9.º da Lei n.º 26/2016, de 22/8

20111115

Número do Pedido  
11101161615  
(A preencher pelo Gabinete de Apoio ao RAII)

1. Identificação do(s) Investigador(es) Preenchimento Obrigatório

1.1. Investigador Principal

Nome **Filipe António Oliveira Veiga**

Contacto telefónico 9 | 1 | 3 | 1 | 4 | 6 | 3 | 4 | 6 | | | |

Endereço eletrónico **f\_veiga1@hotmail.com**

1.2. Investigador(es) Associado(s)

Número Total:   
Nome **José Luis Costa**

Contacto telefónico 9 | 6 | 5 | 0 | 1 | 3 | 3 | 8 | 9 | | | |

Endereço eletrónico **jcosta@ipatimup.pt**

Nome **Gabriela Fernandes**

Contacto telefónico 9 | 6 | 5 | 7 | 4 | 4 | 0 | 1 | 4 | | | |

Endereço eletrónico **gabrielaf75@gmail.com**

Nome **Claudia Freitas**

Contacto telefónico 9 | 1 | 4 | 6 | 1 | 1 | 6 | 8 | 0 | | | |

Endereço eletrónico **claudiaasfreitas@gmail.com**

1.3. Afiliação Institucional do Investigador Principal

1.3.1. Grupo Profissional

- Médico(a)
- Enfermeiro(a)
- Docente
- Estudante
- Outro. Qual? \_\_\_\_\_

1.3.2. Documento de identificação pessoal ou profissional

- Cartão de Cidadão
- Bilhete de Identidade
- Cédula Profissional
- Cartão de Docente
- Cartão de Estudante
- Outro. Qual? \_\_\_\_\_

Número de Documento 1 | 4 | 7 | 3 | 8 | 3 | 6 | 6 | | | |

2. Enquadramento e Identificação do Trabalho de Investigação e Desenvolvimento Preenchimento Obrigatório

2.1. Enquadramento da investigação

Trabalho académico de investigação e desenvolvimento:

- Não conferidor de grau
- Conferidor de grau:  Licenciatura  Mestrado  Doutoramento
- Projeto de investigação e desenvolvimento

### 3. Observações Preenchimento: Facultativo

---

---

---

---

---

---

---

---

### 4. Aceitação dos Termos e Condições da Reutilização

Cumulativamente com as obrigações decorrentes da lei já citada (n.º 2 e 3 do artigo 21 e n.º 1 e 2 do artigo 12, ambos da Lei n.º 26/2016, de 22 de agosto) ao submeter o presente pedido concordo e fico ainda vinculado aos seguintes termos e condições:

- Comprometo-me a manter confidencial toda a informação à qual vou ter acesso;
- Não vou elaborar registos, susceptíveis de identificar ou tornar identificável a identidade das pessoas a quem os mesmos dizem respeito;
- Não vou elaborar, nem ficar na posse, de cópias de bases de dados utilizadas na recolha de informação;
- Comprometo-me a obter junto da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD) as necessárias autorizações, para eventuais bases de dados que venha a conceber e utilizar no âmbito da presente investigação;
- Comprometo-me a devolver ao Centro Hospitalar de São João, na pessoa do seu Diretor Clínico, as bases de dados e o resultado da investigação;
- Comprometo-me a ocultar os elementos de identificação da(s) pessoa(s) a quem os registos digam respeito, em futuras e eventuais publicações de resultados;
- Comprometo-me a consultar os processos clínicos nas instalações que me forem indicadas para o efeito;
- Comprometo-me a obter os necessários pareceres, quer da Comissão de Ética do Hospital, quer do Centro de Epidemiologia Hospitalar, sempre que necessário;
- Comprometo-me a citar as fontes sempre que publicitar o trabalho de investigação independentemente de requerer a Certidão de Reutilização (DATA REUse Certificate for Research - DARE);
- Tomei conhecimento, que a violação de qualquer dos compromissos aqui assumidos, resultará no apuramento de responsabilidades disciplinares, civis e penais e ainda, à impossibilidade futura de aceder a informação de saúde para fins de investigação.

### 5. Decisão do investigador sobre requerer a DATA REUse Certificate for Research - DARE Preenchimento Obrigatório

- Pretendo desde já requerer a Certidão de Reutilização (DARE) cujo sentido, valor e significado consulte em <http://portal-chsj.min-saude.pt/pages/710>.
- Não pretendo requerer a Certidão de Reutilização (DARE) cujo sentido, valor e significado consulte em <http://portal-chsj.min-saude.pt/pages/710>.

### 6. Assinatura

Nota 1: Se o presente pedido for submetido eletronicamente ou for assinatura digital qualificada, ou posteriormente vem ao Centro Hospitalar de São João exibir o seu documento de identificação pessoal; ou no âmbito do seu espaço de liberdade e como manifestação expressa do seu consentimento envia cópia do referido documento, neste caso, concluído o processo ser-the-d derivada ou eliminada a cópia do documento de identificação pessoal, conforme as indicações que dá.

Nota 2: Se o presente pedido for entregue presencialmente, assina e exibe o documento de identificação a quem recebe o pedido.

Data | 2 | 0 | 1 | 9 | - | 1 | 0 | - | 0 | 8 |



Investigador Principal

**Em caso de dúvida no preenchimento contacte através dos endereços eletrónicos**  
rai.reutilizacao.id@chsj.min-saude.pt ou [ruiguimaraes@chsj.min-saude.pt](mailto:ruiguimaraes@chsj.min-saude.pt)  
**ou pelos números de telemóvel: 962 204 194 ou 918 880 299**

SUBMITER